

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat).

Un flacon a 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 4 mg (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Lichid limpede de culoare galben pal. pH= 2,0–2,6

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Topotecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul:

- pacienților cu carcinom ovarian metastatic după eșecul terapiei de primă linie sau a celei ulterioare.
- pacienților cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) la care reînceperea tratamentului cu terapia de primă linie nu este considerată adecvată (vezi pct. 5.1).

Topotecan în asociere cu cisplatina este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom de col uterin recidivant după radioterapie și al pacienților cu stadiul IVB de boală. Pacientele tratate anterior cu cisplatină, necesită un interval prelungit fără tratament, pentru a justifica tratamentul în asociere (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea topotecan trebuie restrânsă la unitățile specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice, iar acest medicament trebuie administrat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei (vezi pct. 6.6).

Doze

Când topotecan se utilizează în asociere cu cisplatina, trebuie consultate toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei.

Înainte de administrarea primei cure de topotecan, pacienții trebuie să aibă un număr de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și o valoare a hemoglobinei $\geq 9 \text{ g/dl}$ (după transfuzie, dacă este necesar).

Cancer ovarian și cancer pulmonar cu celule mici

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de 1,5 mg/m² de suprafață corporală și zi, administrată zilnic, sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de cinci zile consecutiv, cu un interval de trei săptămâni între cure, luând ca reper momentul începerii curelor. Dacă este bine tolerat, tratamentul poate fi continuat până la apariția progresiei bolii (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este ≥ 9 g/dl (după transfuzie, dacă este necesar).

Practica standard în oncologie cu privire la abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan împreună cu alte medicamente (cum ar fi FSC-G), fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții la care apare neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de șapte zile sau peste, sau neutropenie severă asociată cu febră sau infecții sau la care tratamentul a fost amânat din cauza neutropeniei, doza trebuie redusă cu 0,25 mg/m² și zi până la 1,25 mg/m² și zi (sau scăzută ulterior până la 1,0 mg/m² și zi, dacă este necesar).

De asemenea, dozele trebuie reduse în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$. În studiile clinice, administrarea de topotecan a fost întreruptă dacă doza a fost redusă la 1,0 mg/m² și zi și a fost necesară o reducere în continuare a dozei ca urmare a reacțiilor adverse.

Cancer de col uterin

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de 0,75 mg/m² de suprafață corporală și zi, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, în zilele 1, 2 și 3 ale curei. Cisplatina este administrată în ziua 1, sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză de 50 mg/m² de suprafață corporală și zi, și ulterior dozei de topotecan. Această schemă de tratament se repetă la fiecare 21 de zile, în șase cure, sau până la apariția progresiei bolii.

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este ≥ 9 g/dl (după transfuzii, dacă este necesar).

Practica standard în oncologie cu privire la abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan împreună cu alte medicamente (cum ar fi FSC-G), fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții la care apare neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de șapte zile sau peste sau neutropenie severă asociată cu febră sau infecții sau la care tratamentul a fost amânat din cauza neutropeniei, doza trebuie redusă cu 20%, la 0,60 mg/m² și zi pentru curele următoare (sau ulterior până la 0,45 mg/m² și zi, dacă este necesar).

Dozele trebuie în mod similar reduse dacă numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Monoterapie (cancer ovarian sau cancer pulmonar cu celule mici)

Experiența privind utilizarea topotecan la pacienții cu funcție renală afectată sever (clearance al creatininei < 20 ml/minut) este insuficientă. Nu este recomandată utilizarea topotecan la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Date limitate indică faptul că trebuie redusă doza la pacienții cu insuficiență renală moderată. Doza de topotecan recomandată în monoterapie la pacienții cu cancer ovarian sau cancer pulmonar cu celule

mici, și având un clearance al creatininei între 20 și 39 ml/minut este de 0,75 mg/m² și zi, cinci zile consecutive.

Terapie asociată (cancer de col uterin)

În studiile clinice în care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină pentru tratamentul cancerului de col uterin, terapia s-a inițiat doar la pacienții cu creatinină serică $\leq 1,5$ mg/dl. Dacă, în timpul tratamentului asociat cu topotecan/cisplatină, creatinina serică depășește 1,5 mg/dl, se recomandă să se consulte toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei, privind recomandările pentru reducerea dozei de cisplatină/continuarea tratamentului. Dacă tratamentul cu cisplatină se întrerupe, nu există suficiente date cu privire la continuarea monoterapiei cu topotecan la pacientele cu cancer de col uterin.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La un număr mic de pacienți cu afectare hepatică (bilirubinemie plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) s-a administrat topotecan intravenos la o doză de 1,5 mg/m² și zi, timp de cinci zile, la interval de trei săptămâni. S-a observat o scădere a clearance-ului topotecanului. Totuși, sunt disponibile date insuficiente pentru a face o recomandare privind doza la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Experiența privind utilizarea topotecanului la pacienții cu funcție hepatică afectată sever (bilirubinemie plasmatică ≥ 10 mg/dl) din cauza cirozei este insuficientă. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Înainte de utilizare topotecanul trebuie reconstituit și diluat suplimentar (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Mielosupresie severă înainte de începerea primei cure, evidențiată printr-un număr de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ la momentul inițial.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitatea hematologică este dependentă de doză și este necesară determinarea periodică a hemogramei complete, incluzând și numărul de trombocite (vezi pct. 4.2).

Similar altor medicamente citotoxice, topotecan poate determina apariția mielosupresiei severe. La pacienții tratați cu topotecan, s-a raportat apariția mielosupresiei care duce la sepsis și decese datorate sepsisului (vezi pct. 4.8).

Neutropenia indusă de topotecan poate determina apariția colitei neutropenice. În studiile clinice care au evaluat topotecan au fost raportate decese datorită colitei neutropenice. Trebuie luată în considerare posibilitatea apariției colitei neutropenice la pacienții care prezintă febră, neutropenie, și durere abdominală compatibilă cu acest diagnostic.

Administrarea de topotecan a fost asociată cu raportări de boli pulmonare interstițiale (BPI), din care câteva s-au finalizat cu deces (vezi pct. 4.8). Factorii de risc preexistenți includ un istoric de boală pulmonară interstițială (BPI), fibroză pulmonară, cancer pulmonar, expunere toracică la radiații și utilizarea medicamentelor pneumotoxice și/sau a factorilor de stimulare a coloniilor. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare ce pot indica prezența unei BPI (de exemplu,

tuse, febră, dispnee și/sau hipoxie), iar administrarea topotecanului trebuie întreruptă dacă se confirmă un nou diagnostic de BPI.

Topotecan în monoterapie și topotecan în asociere cu cisplatina sunt în mod frecvent asociați cu trombocitopenie relevantă clinic. Acest fapt trebuie luat în considerare când se prescrie Topotecan Teva, dacă pacienții cu risc crescut de sângerare tumorală devin posibili subiecți ai terapiei.

Așa cum era de așteptat, pacienții cu scor al stării generale alterat ($SG > 1$) au o rată mai scăzută de răspuns și o incidență mai mare a complicațiilor cum ar fi febră, infecție și sepsis (vezi pct. 4.8). Evaluarea exactă a stării generale la momentul administrării terapiei este importantă, pentru a fi siguri că starea pacienților nu s-a alterat până la un scor al stării generale (SG) de 3.

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește utilizarea topotecanului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 20 ml/minut) sau cu insuficiență hepatică severă (bilirubină plasmatică ≥ 10 mg/dl) datorată cirozei. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la aceste categorii de pacienți (vezi pct. 4.2).

Unui număr mic de pacienți cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) li s-a administrat topotecan intravenos în doze de $1,5 \text{ mg/m}^2$ și zi timp de cinci zile, o dată la trei săptămâni. S-a observat reducerea clearance-ului topotecanului. Totuși, nu sunt disponibile suficiente date pentru a face recomandări la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice *in vivo* la om.

Topotecanul nu inhibă enzimele P450 la om (vezi pct. 5.2). La populația de pacienți dintr-un studiu cu administrare intravenoasă, administrarea concomitentă de granisetron, ondansetron, morfină sau corticosteroizi nu a părut să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii topotecanului total (forma activă și inactivă).

În cazul asocierii topotecanului cu alte medicamente chimioterapice, ar putea fi necesară reducerea dozelor fiecărui medicament pentru a ameliora toleranța. Totuși, în cazul tratamentului asociat cu derivați de platină, există o interacțiune diferită în funcție de succesiunea administrării, adică de administrarea derivatului de platină în ziua 1 sau în ziua 5 a curei cu topotecan. Dacă cisplatina sau carboplatina se administrează în ziua 1 a curei cu topotecan, trebuie administrată o doză mai scăzută din fiecare medicament, pentru ameliorarea toleranței comparativ cu doza din fiecare medicament care poate fi administrată dacă derivatul de platină se administrează în ziua 5 a curei cu topotecan.

Când la 13 paciente cu cancer ovarian li s-a administrat topotecan ($0,75 \text{ mg/m}^2$ de suprafață corporală și zi, timp de 5 zile) și cisplatină (60 mg/m^2 și zi în ziua 1), în ziua 5 a fost observată o ușoară creștere a ASC (12%, $n = 9$) și C_{\max} (23%, $n = 11$). Se consideră că această creștere este puțin probabil să aibă relevanță clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

În studiile preclinice s-a demonstrat că topotecanul determină letalitate embrion-fetală și malformații (vezi pct. 5.3). Similar altor medicamente citotoxice, topotecan poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, de aceea femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe parcursul terapiei cu topotecan.

Similar altor medicamente chimioterapice citotoxice, pacienții tratați cu topotecan trebuie sfătuiți că ei/ele sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție.

Sarcina

Pacienții trebuie atenționați asupra potențialului risc asupra fătului, dacă topotecan este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu topotecan.

Alăptarea

Topotecan este contraindicat în perioada de alăptare (vezi pct. 4.3). Deși nu se știe dacă topotecanul este excretat în laptele uman, alăptarea trebuie întreruptă în momentul inițierii terapiei.

Fertilitatea

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolani, nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, similar altor medicamente citotoxice, topotecan este genotoxic, iar efectele asupra fertilității, inclusiv a celei masculine, nu pot fi excluse.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este necesară precauție în cazul conducerii vehiculelor și al folosirii utilajelor dacă fatigabilitatea și astenia persistă.

4.8 Reacții adverse

În studii de stabilire a dozei care au inclus 523 de paciente cu recidivă de cancer ovarian și 631 de pacienți cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici, toxicitatea care limitează doza de topotecan administrat în monoterapie a fost cea hematologică. Toxicitatea a fost predictibilă și reversibilă. Nu au existat semne de toxicitate cumulativă hematologică sau non-hematologică.

Profilul de siguranță pentru topotecan administrat în asociere cu cisplatina în studii clinice efectuate la paciente cu cancer cervical este similar cu cel observat pentru monoterapia cu topotecan. Toxicitatea hematologică cumulativă a fost mai mică la pacienții tratați cu topotecan în asociere cu cisplatină, în comparație cu monoterapia cu topotecan, dar mai mare decât în cazul tratamentului cu cisplatină.

Evenimente adverse suplimentare s-au observat când topotecanul a fost administrat în asociere cu cisplatina; în orice caz, aceste evenimente au fost observate în monoterapia cu cisplatină și nu au fost atribuibile topotecanului. Pentru lista completă a evenimentelor adverse asociate utilizării cisplatinei, trebuie consultate informațiile referitoare la prescrierea acesteia.

Datele complete referitoare la siguranța topotecan administrat în monoterapie sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută (toate evenimentele raportate). Frecvența evenimentelor este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cele cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție
Frecvente	Sepsis ¹
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Neutropenie febrilă, neutropenie (vezi Tulburări gastro-intestinale), trombocitopenie, anemie, leucopenie
Frecvente	Pancitopenie
Cu frecvență necunoscută	Sângerări severe (asociate cu trombocitopenie)
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii
Rare	Reacție anafilactică, angioedem, urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Anorexie (care poate fi severă)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare	Boală pulmonară interstițială (unele cazuri au fost fatale)
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață, vărsături și diaree (toate pot fi severe), constipație, durere abdominală ² și mucozită
Cu frecvență necunoscută	Perforație gastro-intestinală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Alopecie
Frecvente	Prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie, astenie, fatigabilitate
Frecvente	Stare generală de rău
Foarte rare	Extravazare ³
Cu frecvență necunoscută	Inflamație a mucoaselor
¹ Au fost raportate decese cauzate de sepsis la pacienții tratați cu topotecan (vezi pct. 4.4).	
² Colita neutropenică, inclusiv colita neutropenică fatală, a fost raportată ca o complicație a neutropeniei induse de topotecan (vezi pct. 4.4).	
³ Reacțiile au fost ușoare și, în general, nu au necesitat tratament specific.	

Incidența evenimentelor adverse enumerate mai sus poate fi mai mare la pacienții cu scor al stării generale alterat (vezi pct. 4.4).

Frecvențele asociate cu evenimentele adverse hematologice și non-hematologice enumerate mai jos reprezintă evenimentele adverse raportate, considerate ca fiind legate/posibil legate de tratamentul cu topotecan.

Hematologice

Neutropenie

Severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) în timpul primei cure la 55% dintre pacienți, cu durată \geq șapte zile la 20%, iar per ansamblu a fost observată la 77% dintre pacienți (39% dintre cure). Asociat cu neutropenia severă, a apărut febra sau infecția la 16% dintre pacienți în timpul primei cure, iar per ansamblu la 23% dintre pacienți (6% dintre cure). Valoarea mediană a timpului până la apariția neutropeniei severe a fost de nouă zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de șapte zile. Neutropenia severă a avut o durată mai mare de șapte zile în 11% dintre cure, per ansamblu. Dintre toți pacienții care au fost tratați în cadrul studiilor clinice (incluzându-i atât pe cei cu neutropenie severă cât și pe cei la care nu a apărut neutropenia severă), la 11% (4% dintre cure) a apărut febră și la 26%

(9% dintre cure) au apărut infecții. În plus, la 5% dintre toți pacienții tratați (1% dintre cure) a apărut sepsisul (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie

Severă (număr de trombocite $< 25 \times 10^9/l$) la 25% dintre pacienți (8% dintre cure); moderată (număr de trombocite între $25,0$ și $50,0 \times 10^9/l$) la 25% dintre pacienți (15% dintre cure). Valoarea mediană a timpului până la apariția trombocitopeniei severe a fost de 15 zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de cinci zile. S-a administrat masă trombocitară la 4% dintre cure. Au fost raportate mai puțin frecvent complicații semnificative ale trombocitopeniei, inclusiv decese datorate sângerărilor tumorale.

Anemie

Moderată spre severă ($Hb \leq 8,0$ g/dl) la 37% dintre pacienți (14% dintre cure). S-au administrat transfuzii cu masă eritocitară la 52% dintre pacienți (21% dintre cure).

Non-hematologice

Reacții adverse non-hematologice raportate frecvent au fost cele gastro-intestinale, cum ar fi greața (52%), vărsăturile (32%), diareea (18%), constipația (9%) și mucozita (14%). Incidența grețurilor, vărsăturilor, diareei și mucozitei severe (de grad 3 sau 4) a fost de 4%, 3%, 2% și, respectiv, 1%.

De asemenea, a fost raportată durere abdominală ușoară la 4% dintre pacienți.

În timpul tratamentului cu topotecan, fatigabilitatea a fost observată la aproximativ 25% dintre pacienți, iar astenia la 16%. În timpul tratamentului cu topotecan, incidența fatigabilității și asteniei severe (de grad 3 sau 4) a fost de 3% pentru ambele.

Alopecia totală sau accentuată a fost observată la 30% dintre pacienți, iar alopecie parțială la 15% dintre pacienți.

Alte evenimente severe care au fost înregistrate ca legate sau posibil legate de tratamentul cu topotecan au fost anorexia (12%), starea generală de rău (3%) și hiperbilirubinemia (1%).

Reacțiile de hipersensibilitate incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem și reacții anafilactice au fost raportate rar. În studiile clinice, erupțiile au fost raportate la 4% dintre pacienți, iar pruritul la 1,5% dintre pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj la pacienții la care se administrează topotecan intravenos (până la 10 ori doza recomandată) și topotecan capsule (până la 5 ori doza recomandată). Semnele și simptomele observate după supradozaj au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute asociate cu administrarea de topotecan (vezi pct. 4.8). Principalele complicații ale supradozajului sunt supresia medulară și mucozita. În plus, au fost raportate valori ridicate ale enzimelor hepatice în cazul supradozajului cu topotecan intravenos.

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu topotecan. Tratamentul ulterior trebuie efectuat conform indicațiilor clinice sau așa cum este recomandat de centrul național de toxicologie, acolo unde acesta există.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alte antineoplazice, codul ATC: L01XX17.

Mecanism de acțiune

Activitatea antitumorală a topotecanului implică inhibarea topoizomerazei-I, o enzimă cu acțiune importantă în replicarea ADN-ului, care diminuează tensiunea de răsucire indusă în fața furcii mobile de replicare. Topotecan inhibă topoizomeraza-I prin stabilizarea complexului covalent format de enzimă și ADN-ul monocatenar, care reprezintă un mediator al mecanismului catalitic. Rezultatele la nivel celular ale inhibării topoizomerazei-I de către topotecan sunt reprezentate de inducerea de rupturi ale ADN-ului monocatenar asociat cu proteine.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer ovarian recidivat

Într-un studiu comparativ cu topotecan și paclitaxel la paciente tratate anterior pentru carcinom ovarian cu chimioterapie cu derivați de platină (n = 112 și, respectiv, 114), rata de răspuns (ÎÎ 95%) a fost de 20,5% (13%, 28%) comparativ cu 14% (8%, 20%) iar valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 19 săptămâni, comparativ cu 15 săptămâni (risc relativ 0,7 [0,6; 1,0]) pentru topotecan și, respectiv, paclitaxel. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 62 de săptămâni pentru topotecan comparativ cu 53 de săptămâni pentru paclitaxel (risc relativ 0,9 [0,6; 1,3]).

Rata de răspuns la nivelul întregului program referitor la cancerul ovarian (n=392, toate pacientele tratate anterior cu cisplatină sau cu cisplatină și paclitaxel) a fost de 16%. Valoarea mediană a timpului până la apariția răspunsului în studiile clinice a fost de 7,6-11,6 săptămâni. La pacientele refractare la cisplatină sau cu recidivă în primele 3 luni după terapia cu cisplatină (n=186), rata de răspuns a fost de 10%.

Aceste date trebuie evaluate în contextul profilului de siguranță global al medicamentului, în special al toxicității hematologice semnificative (vezi pct. 4.8).

O analiză retrospectivă suplimentară a fost efectuată pe datele obținute de la 523 de paciente cu recidivă de cancer ovarian. În total, au fost înregistrate 87 de răspunsuri complete sau parțiale, 13 dintre acestea survenind în timpul curelor 5 și 6, iar 3 după aceea. Dintre pacientele la care s-au administrat mai mult de 6 cure de terapie, 91% au terminat studiul conform planului sau au fost tratate până la apariția progresiei bolii, la doar 3% din paciente înregistrându-se întreruperea studiului datorită evenimentelor adverse.

Cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) recidivat

Un studiu de fază III (Studiul 478) a comparat topotecan administrat pe cale orală plus utilizarea celor mai bune măsuri de susținere (BMS) (n=71) cu utilizarea doar de BMS (n=70) la pacienți cu recidivă după terapia de primă linie (valoarea mediană a timpului până la apariția progresiei bolii [TAP] după terapia de primă linie: 84 de zile în cazul administrării de topotecan pe cale orală plus BMS, 90 de zile în cazul aplicării exclusive a BMS) și la care reînceperea tratamentului cu chimioterapie intravenos nu a fost considerată adecvată. În grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS a existat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic în ce privește supraviețuirea globală, în comparație cu grupul BMS (p=0,0104). Valoarea neajustată a riscului relativ pentru grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS, comparativ cu grupul care a beneficiat doar de BMS a fost de 0,64 (ÎÎ 95%: 0,45-0,90). Valoarea mediană a supraviețuirii la pacienții tratați cu topotecan pe cale orală plus BMS a fost de 25,9 săptămâni (ÎÎ 95% 18,3; 31,6), comparativ cu 13,9 săptămâni (ÎÎ 95% 11,1; 18,6) la pacienții care au primit doar BMS (p = 0,0104).

Rapoartele asupra propriilor simptome, efectuate de către pacienți cu ajutorul unei metode deschise de evaluare, au arătat o tendință constantă de ameliorare a simptomelor sub tratamentul cu topotecan administrat pe cale orală plus BMS.

Un studiu de fază II (Studiul 065) și un studiu de fază III (Studiul 396) au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea topotecanului administrat pe cale orală, comparativ cu cea a topotecanului administrat pe cale intravenoasă, în rândul pacienților care suferiseră o recidivă după mai mult de 90 zile de la terminarea unui regim anterior de chimioterapie (vezi Tabelul 1). În rapoartele asupra propriilor simptome efectuate de către pacienți cu ajutorul unei scale de evaluare deschise a simptomelor în fiecare dintre aceste două studii, administrarea orală și cea intravenoasă a topotecan au fost asociate cu o ameliorare similară a simptomelor la pacienții cu CPCPM sensibil, recidivant.

Tabelul 1. Rezumat al supraviețuirii, ratei de răspuns și timpului scurs până la apariția progresiei bolii înregistrate în rândul pacienților cu CPCPM la care s-a administrat topotecan pe cale orală, respectiv topotecan pe cale intravenoasă

	Studiul 065		Studiul 396	
	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Supraviețuirea mediană (săptămâni) (Î 95%)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Risc relativ (Î 95%)	0,88(0,59, 1,31)		0,88(0,7, 1,11)	
Rata de răspuns (%) (Î 95%)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Diferența în rata de răspuns (Î 95%)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Timpul median scurs până la apariția progresiei bolii (săptămâni) (Î 95%)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Risc relativ (Î 95%)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21(0,96, 1,53)	

N = numărul total de pacienți tratați

Î = interval de încredere

Într-un alt studiu randomizat de fază III care a comparat topotecanul administrat pe cale intravenoasă (i.v.) cu ciclofosamidă, adriamicină (doxorubicină) și vincristină (CAV) la pacienți cu recidivă a CPCPM sensibil, rata de răspuns global a fost de 24,3% în cazul topotecanului comparativ cu 18,3% în lotul cu CAV. Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost similară între cele două loturi (13,3 săptămâni și, respectiv, 12,3 săptămâni). Valorile mediane ale supraviețuirii pentru cele două loturi au fost de 25,0 și, respectiv, 24,7 săptămâni. Riscul relativ în cazul supraviețuirii la administrarea topotecan i.v comparativ cu CAV a fost de 1,04 (Î 95%: 0,78-1,40).

Rata de răspuns la topotecan în cadrul programului combinat referitor la cancerul pulmonar cu celule mici (n=480) la pacienții cu recidivă, sensibili la terapia de primă linie a fost de 20,2%. Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 30,3 săptămâni (Î 95%: 27,6; 33,4).

La o populație de pacienți cu CPCPM refractar (care nu răspunde la terapia de primă linie), rata de răspuns la topotecan a fost de 4,0%.

Cancer de col uterin

Într-un studiu randomizat, comparativ, de fază III, condus de Grupul de Oncologie Ginecologică (GOG 0179), administrarea de topotecan și cisplatină (n=147) a fost comparată cu administrarea de cisplatină în monoterapie (n=146), în tratamentul carcinomului de col uterin confirmat histologic, persistent, recurent sau în fază IVB, acolo unde tratamentul curativ chirurgical și/sau iradierea nu au

fost considerate potrivite. Asocierea de topotecan și cisplatină a oferit un beneficiu semnificativ statistic în supraviețuirea globală în comparație cu monoterapia cu cisplatină, după ajustarea analizelor intermediare (Log-rank p = 0,033).

Tabelul 2: Studiul rezultatelor din Studiul GOG-0179

Populația ITT		
	Cisplatină 50 mg/m² în ziua 1, la interval de 21 zile.	Cisplatină 50 mg/m² în ziua 1 + Topotecan 0,75 mg/m² în zilele 1-3, la interval de 21 zile, la
Supraviețuire (luni)	(n=146)	(n=147)
Valoare mediană (Î 95%)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Risc relativ (Î 95%)	0,76 (0,59, 0,98)	
Valoarea Log rank p	0,033	
Paciente care nu au făcut anterior chimioradioterapie cu cisplatină		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Supraviețuire (luni)	(n= 46)	(n = 44)
Valoare mediană (Î 95%)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Risc relativ (Î 95%)	0,51 (0,31, 0,82)	
Paciente care au făcut anterior chimioradioterapie cu cisplatină		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Supraviețuire (luni)	(n= 72)	(n = 69)
Valoare mediană (Î 95%.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Risc relativ (Î 95%)	0,85 (0,59, 1,21)	

La pacientele (n=39) cu recidivă apărută în interval de 180 de zile după chimioradioterapie cu cisplatină, valoarea mediană a supraviețuirii la brațul la care s-a administrat topotecan plus cisplatină a fost de 4,6 luni (Î 95%: 2,6; 6,1) comparativ cu 4,5 luni (Î 95%: 2,9; 9,6) la brațul la care s-a administrat cisplatină, cu un risc relativ de 1,15 (0,59; 2,23). La pacientele (n=102) cu recidivă după 180 de zile, valoarea mediană a supraviețuirii la brațul la care s-a administrat topotecan plus cisplatină a fost de 9,9 luni (Î 95%: 7; 12,6) comparativ cu 6,3 luni (Î 95%: 4,9; 9,5) la brațul la care s-a administrat cisplatină, cu un risc relativ de 0,75 (0,49; 1,16).

Copii și adolescenți

Administrarea topotecanului a fost de asemenea evaluată la copii și adolescenți; totuși, există doar date limitate cu privire la eficacitate și siguranță.

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la copii (n=108, vârste cuprinse între câteva luni până la 16 ani) cu tumori solide recidivante sau progresive, a fost administrat topotecan într-o doză inițială de 2,0 mg/m² de suprafață corporală și zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv, cură repetată la fiecare 3 săptămâni timp de până la un an, depinzând de răspunsul la terapie. Tipurile de tumori au inclus sarcom Ewing/ tumoră primitivă neuroectodermală, neuroblastom, osteoblastom și rhabdomiosarcom. Activitatea antitumorală a fost demonstrată în principal la pacienți cu neuroblastom. Toxicitatea topotecanului la pacienții copii și adolescenți cu tumori solide recidivante și refractare a fost similară cu cea observată retrospectiv la pacienții adulți. În acest studiu, la patruzeci și șase de pacienți (43%) s-a administrat FSC-G în până la 192 (42,1%) din cure; șazececi și cinci de pacienți (60%) au primit transfuzie de masă eritrocitară și cincizeci (46%) transfuzie de masă trombocitară, în 139 și respectiv 159 din cure (30,5% și respectiv 34,9%). Într-un studiu de farmacocinetică la copii și adolescenți cu tumori solide refractare, doza maximă tolerată

(DMT), bazată pe mielosupresie ca toxicitate care limitează doza, a fost stabilită la 2,0 mg/m² și zi asociat cu FSC-G și 1,4 mg/m² și zi fără FSC-G (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distributie

După administrarea intravenoasă zilnică de topotecan în doze de 0,5-1,5 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 30 de minute timp de cinci zile, s-a observat un clearance plasmatic crescut al topotecanului de 62 l/oră (DS 22), corespunzător cu aproximativ 2/3 din fluxul sanguin hepatic. De asemenea, topotecan a prezentat și un volum mare de distribuție, de aproximativ 132 l (DS 57) și un timp de înjumătățire plasmatică relativ scurt de 2-3 ore. Compararea parametrilor farmacocinetici nu a indicat modificarea proprietăților farmacocinetice pe parcursul celor 5 zile de administrare. Aria de sub curbă a crescut aproximativ proporțional cu creșterea dozei. Acumularea de topotecan este scăzută sau absentă în urma administrărilor zilnice repetate și nu s-a dovedit că ar exista modificări ale profilului farmacocinetic după administrarea de doze multiple. Studiile preclinice arată că legarea topotecanului de proteinele plasmatică este scăzută (35%), iar distribuția între celulele sanguine și plasmă a fost relativ omogenă.

Metabolizare

Eliminarea topotecanului a fost investigată doar parțial la om. O cale importantă de eliminare a topotecanului este reprezentată de hidroliza inelului lactonic cu formarea carboxilatului cu inel deschis.

Metabolizarea este responsabilă de mai puțin de 10% din eliminarea topotecanului. Un metabolit N-demetilat, care s-a demonstrat că are activitate similară sau mai redusă față de compusul nemodificat într-un test pe celule, a fost identificat în urină, plasmă și fecale. Raportul mediu dintre ASC a metabolitului și a compusului inițial a fost < 10% atât pentru topotecanul total, cât și pentru topotecanul sub formă de lactonă. În urină, a fost identificat un metabolit O-glucuronidat al topotecanului și topotecanului N-demetilat.

Eliminare

Recuperarea globală a substanțelor care provin din topotecan după administrarea a cinci doze zilnice de topotecan a fost între 71 și 76% din doza administrată i.v.. Aproximativ 51% a fost eliminată urinar sub formă de topotecan și 3% sub formă de topotecan N-demetilat. Eliminarea fecală a topotecanului total este de 18%, iar eliminarea fecală a topotecanului N-demetilat este de 1,7%. Global, metabolitul N-demetilat reprezintă mai puțin de 7% (între 4-9%) din totalul substanțelor care provin din topotecan întâlnite în urină și fecale. Topotecan-O-glucuronid și N-demetil-topotecan-O-glucuronid din urină au reprezentat mai puțin de 2%.

Datele obținute *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică formarea în cantități mici a topotecan N-demetilat. *In vitro*, topotecanul nu a inhibat enzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A sau CYP4A și nici nu a inhibat enzimele citosolice umane dihidropirimidina sau xantin-oxidaza.

Când se administrează în asociere cu cisplatină (cisplatină ziua 1, topotecan zilele 1-5), clearance-ul topotecanului a fost mai mic în ziua 5 comparativ cu ziua 1 (19,1 l/h și m² comparativ cu 21,3 l/h și m² [n=9]) (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu un lot de pacienți de control. Timpul de înjumătățire plasmatică al topotecanului a crescut cu aproximativ 30%, dar nu s-a înregistrat vreo modificare evidentă a volumului de distribuție. Clearance-ul plasmatic al topotecanului total (forma activă și

inactivă) la pacienții cu insuficiență hepatică a scăzut doar cu aproximativ 10% comparativ cu lotul de pacienți de control.

Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei între 41 și 60 ml/minut) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu lotul de control. Volumul de distribuție a scăzut puțin și, astfel, timpul de înjumătățire plasmatică a crescut cu doar 14%. La pacienții cu insuficiență renală moderată, clearance-ul plasmatic a scăzut la 34% din valoarea de la pacienții din lotul de control. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu a crescut de la 1,9 ore la 4,9 ore.

Vârstă/masă corporală

În cadrul populației unui studiu, mai mulți factori, incluzând vârsta, greutatea și prezența ascitei nu au avut nici un efect semnificativ asupra clearance-ului total al topotecanului (forma activă și inactivă).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica topotecanului administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv a fost evaluată în două studii. Într-unul din studii s-a administrat o doză ce a variat între 1,4 până la 2,4 mg/m² la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, n=18), adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, n=9) și adulți tineri (vârsta cuprinsă între 16 și 21 de ani, n=9) cu tumori solide refractare. Al doilea studiu a inclus doze cuprinse între 2,0 până la 5,2 mg/m² la copii (n=8), adolescenți (n=3) și adulți tineri (n=3) cu leucemie. În aceste studii nu au existat diferențe aparente între farmacocinetica topotecanului la copii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide sau cu leucemie, dar datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii finale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ca urmare a mecanismului său de acțiune, topotecanul este genotoxic pentru celulele de mamifere (celulele limfomului de șoarece și limfocitele umane) *in vitro* și pentru celulele din măduva osoasă de șoarece *in vivo*. A fost evidențiat, de asemenea, faptul că topotecanul determină letalitate embrio-fetală în cazul administrării la șobolani și iepuri.

În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate pentru topotecan la șobolani, nu au fost raportate efecte asupra fertilității masculine sau feminine; cu toate acestea, la femele au fost observate fenomene de super-ovulație și o ușoară creștere a incidenței pierderii sarcinii în perioada de pre-implantare.

Nu a fost studiat potențialul carcinogen al topotecanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid tartric (E334)
Acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschiderea flaconului
30 luni.

Soluțiile diluate

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de și în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 12 ore la temperaturi sub 25°C sau 24 ore la 2-8°C, decât dacă diluția a avut loc în condiții controlate și validate ca fiind aseptice.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C -8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă tip I închis cu dop din cauciuc bromobutlic, sigilat cu capsă de aluminiu și capac din polipropilenă conținând 1 ml sau 4 ml concentrat.

Topotecan Teva este disponibil în cutii conținând 1 flacon sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Trebuie aplicate procedurile obișnuite pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase, și anume:

- Personalul trebuie instruit în ceea ce privește diluarea medicamentului.
- Femeile gravide din cadrul personalului nu trebuie să manipuleze acest medicament.
- Personalul care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul diluării îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.
- Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie strânse în saci de deșeurii cu risc crescut pentru a fi incinerate la temperatură mare. Deșeurile lichide pot fi îndepărtate cu cantități mari de apă.

Instrucțiuni pentru diluare

Concentratul este de culoare galben pal și conține topotecan 1 mg pe 1 ml. Este necesară diluarea suplimentară a volumului respectiv de concentrat fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) până la o concentrație finală de topotecan în soluția perfuzabilă între 25 și 50 micrograme/ml.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

EU/1/09/552/001- 1flacon

EU/1/09/552/002- 5 flacoane

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

EU/1/09/552/003- 1flacon

EU/1/09/552/004- 5 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REAUTORIZĂRI

Data primei autorizări: 21 septembrie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 iunie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului (lor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Olanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungaria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A.ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat).
Fiecare flacon conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat) în 1ml concentrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

acid tartric(E334), acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon a 1 ml (1 mg topotecan)
5 flacoane a câte 1 ml (1 mg topotecan)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

CITOTOXIC, instrucțiuni speciale de manipulare (vezi prospectul).

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/552/001- 1 flacon
EU/1/09/552/002- 5 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat).
Fiecare flacon conține topotecan 4 mg (sub formă de clorhidrat) în 4 ml concentrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

acid tartric(E334), acid clorhidric (E507) (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon a 4 ml (4 mg topotecan)
5 flacoane a câte 4 ml (4 mg topotecan)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă, după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

CITOTOXIC, instrucțiuni speciale de manipulare (vezi prospectul).

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/552/003- 1 flacon
EU/1/09/552/004- 5 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă topotecan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Topotecan Teva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Topotecan Teva
3. Cum să utilizați Topotecan Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Topotecan Teva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Topotecan Teva și pentru ce se utilizează

Topotecan Teva ajută la distrugerea celulelor tumorale.

Topotecan Teva este utilizat pentru tratarea:

- **cancerului ovarian sau a cancerului pulmonar cu celule mici** care a recidivat după chimioterapie
- **cancerului de col uterin avansat**, în cazul în care operația sau tratamentul prin radioterapie nu sunt posibile. În tratamentul cancerului de col uterin, Topotecan Teva este asociat cu un alt medicament numit cisplatină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Topotecan Teva

Nu utilizați Topotecan Teva

- dacă sunteți alergic la topotecan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă alăptați.
- dacă numărul celulelor sanguine este prea mic. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la acest lucru, pe baza rezultatelor ultimelor dumneavoastră analize de sânge.

→**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă credeți că vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Topotecan Teva, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă aveți orice probleme renale. Este posibil ca doza dumneavoastră de Topotecan Teva să necesite modificări. La pacienții cu insuficiență renală severă, utilizarea Topotecan Teva nu este recomandată.
- dacă aveți probleme hepatice. Doza dumneavoastră de Topotecan Teva poate fi ajustată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă utilizarea de Topotecan Teva nu este recomandată.
- dacă aveți în mod curent probleme cu plămânilor sau dacă ați urmat anterior tratament cu radiații sau cu medicamente care v-au afectat plămânilor (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”)
- dacă suferiți de vânătași sau sângerări neobișnuite (vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”)
- dacă vă simțiți foarte rău.

Topotecan Teva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Topotecan Teva nu trebuie utilizat la femeile gravide, decât dacă este absolut necesar. Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita apariția unei sarcini în timpul tratamentului.

Pacienții de sex masculin care doresc să devină părinți, trebuie să ceară medicului sfaturi privind planificarea familială sau despre tratament.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Topotecan Teva.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Topotecan Teva vă poate face să vă simțiți obosit sau slăbit.

Dacă vă simțiți obosit sau slăbit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Topotecan Teva conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Topotecan Teva

Doza dumneavoastră de Topotecan Teva va depinde de:

- boala tratată
- suprafața dumneavoastră corporală (m²)
- rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte și în timpul tratamentului
- cât de bine tolerați tratamentul.

Cancer ovarian și cancer pulmonar cu celule mici

Doza uzuală este de 1,5 mg pe m² de suprafață corporală, o dată pe zi, timp de 5 zile. Acest ciclu de tratament va fi repetat, în mod normal, la fiecare trei săptămâni.

Cancer de col uterin

Doza uzuală este de 0,75 mg pe m² de suprafață corporală, o dată pe zi, timp de 3 zile. Acest ciclu de tratament va fi repetat, în mod normal, la fiecare trei săptămâni.

În tratamentul cancerului de col uterin, se va utiliza împreună cu un alt medicament anticancerigen care conține cisplatină. Pentru informații suplimentare despre cisplatină, vezi prospectul corespunzător.

La copii experiența este limitată și de aceea tratamentul nu este recomandat.

Cum se prepară Topotecan Teva

Topotecan Teva este disponibil sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare.

Cum se administrează Topotecan Teva

Medicul sau asistenta vă va administra soluția diluată de Topotecan Teva sub formă de perfuzie (prin picurare), de obicei la nivelul brațului pe o perioadă de aproximativ 30 de minute.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse. Pot necesita spitalizare și chiar pot pune viața în pericol.

- **Infecții** (foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)), cu semne precum:
 - febră
 - deteriorare gravă a stării generale
 - simptome de infecție locală, cum ar fi dureri de gât sau senzație de usturime la urinat
 - dureri severe de stomac, febră și posibil diaree (rareori cu sânge) pot fi semne ale inflamației intestinului (colită neutropenică)

Topotecan Teva poate reduce capacitatea dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor.

- **Inflamația plămânilor** (rar (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)), cu semne precum:
 - dificultate în respirație
 - tuse
 - febră

Riscul apariției acestei afecțiuni severe (boală pulmonară interstițială) este mai mare dacă aveți în mod curent probleme cu plămâni sau dacă ați urmat anterior tratament cu radiații sau medicamente care v-au afectat plămâni (vezi și pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Topotecan Teva”).

Alte reacții adverse ale Topotecan Teva includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Stare generală de slăbiciune și oboseală, care pot reprezenta simptome ale reducerii numărului de celule roșii din sânge (anemie). Uneori, din acest motiv este posibil să aveți nevoie de transfuzii de sânge.
- Vânătași sau sângerări neobișnuite, uneori severe, determinate de o scădere a numărului de celule responsabile de coagularea sângelui (plachete).
- Număr de celule albe anormal de scăzut (leucopenie, neutropenie) care poate fi însoțit de febră și semne de infecție (neutropenie febrilă)
- Scădere în greutate și pierderea poftei de mâncare (anorexie), oboseală, slăbiciune
- Greață (senzație de rău), vărsături, diaree, dureri de stomac constipație
- Inflamație și ulcerări ale cavității bucale, gâtului, limbii sau gingiilor (mucozită)
- Febră
- Căderea părului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Scădere a numărului tuturor globulelor din sânge (pancitopenie).
- Reacții alergice sau de hipersensibilitate (incluzând apariția unei erupții trecătoare pe piele).
- Îngălbenirea pielii (icter) determinată de funcționarea hepatică anormală.
- Senzație de mâncărime (prurit).
- Infecții severe (sepsis).
- Senzație de rău (stare generală de rău).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Reacții alergice grave (anafilactice) care determină umflarea buzelor, limbii, feței sau gâtului, conducând la dificultăți severe în respirație, erupții cutanate sau urticarie, șoc anafilactic (prăbușirea tensiunii arteriale, paloare, neliniște, puls slab, diminuarea stării de conștiență)
- Umflarea bruscă a pielii și mucoaselor (de exemplu, gât și limbă) ca urmare a acumulării de lichid (angioedem)
- Erupție însoțită de mâncărime (sau urticarie).

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- Scurgere de sânge în țesuturi (extravazare).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Durere severă de stomac, greață, vărsături cu sânge, scaune negre sau cu sânge (simptome posibile ale perforației gastro-intestinale).
- Ulcerații la nivelul gurii, dificultate la înghițire, durere abdominală, greață, vărsături, diaree, scaune cu sânge (semne și simptome posibile ale inflamației mucoasei gurii, stomacului și/sau intestinelor [inflamația mucoaselor]).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea devine supărătoare.

Dacă sunteți tratată pentru cancer de col uterin, pot apărea reacții adverse de la alt medicament (cisplatină) care vi se administrează împreună cu Topotecan Teva.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Topotecan Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare reprezintă ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C -8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluția diluată

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de și în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 12 ore la temperaturi sub 25°C sau 24 ore la 2-8°C, decât dacă diluția a avut loc în condiții controlate și validate ca fiind aseptice.

Nu utilizați Topotecan Teva dacă observați particule vizibile sau dacă soluția nu este clară.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru materiale citotoxice.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Topotecan Teva

- Substanța activă este clorhidrat de topotecan. Un flacon a 1 ml concentrat conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte componente sunt: acid tartric (E334), acid clorhidric (E507), hidroxid de sodiu (E524) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Topotecan Teva și conținutul ambalajului

Topotecan Teva este un lichid de culoare galben pal furnizat în flacon din sticlă transparentă închis cu dop din cauciuc bromobutlic, sigilat cu capsă de aluminiu și capac din polipropilenă.

Fiecare flacon conține 1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Topotecan Teva este disponibil în cutii care conțin 1 flacon sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

Fabricanții

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungaria

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind diluarea, păstrarea și eliminarea Topotecan Teva

Instrucțiuni pentru diluare

Concentratul este de culoare galben pal și conține topotecan 1 mg pe 1 ml. Este necesară diluarea suplimentară a volumului respectiv de concentrat fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) până la o concentrație finală de topotecan în soluția perfuzabilă între 25 și 50 micrograme/ml.

Păstrarea soluției diluate

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de și în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 12 ore dacă se păstrează la temperaturi sub 25°C sau 24 ore la 2-8°C, decât dacă diluția a avut loc în condiții controlate și validate ca fiind aseptice.

Manipulare și eliminare

Trebuie aplicate procedurile obișnuite pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase, și anume:

- Personalul medical trebuie instruit în ceea ce privește prepararea soluției.
- Femeile gravide din cadrul personalului medical nu vor manipula acest medicament.
- Personalul medical care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul diluării îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.
- Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie strânse în saci de deșeuri cu risc crescut pentru a fi incinerate la temperatură mare.

Prospect: Informații pentru utilizator

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă topotecan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Topotecan Teva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Topotecan Teva
3. Cum să utilizați Topotecan Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Topotecan Teva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Topotecan Teva și pentru ce se utilizează

Topotecan Teva ajută la distrugerea celulelor tumorale.

Topotecan Teva este utilizat pentru tratarea:

- **cancerului ovarian sau a cancerului pulmonar cu celule mici** care a recidivat după chimioterapie
- **cancerului de col uterin avansat**, în cazul în care operația sau tratamentul prin radioterapie nu sunt posibile. În tratamentul cancerului de col uterin, Topotecan Teva este asociat cu un alt medicament numit cisplatină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Topotecan Teva

Nu utilizați Topotecan Teva

- dacă sunteți alergic la topotecan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă alăptați.
- dacă numărul celulelor sanguine este prea mic. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la acest lucru, pe baza rezultatelor ultimelor dumneavoastră analize de sânge.

→**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă credeți că vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Topotecan Teva, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă aveți orice probleme renale. Este posibil ca doza dumneavoastră de Topotecan Teva să necesite modificări. La pacienții cu insuficiență renală severă, utilizarea Topotecan Teva nu este recomandată.
- dacă aveți probleme hepatice. Doza dumneavoastră de Topotecan Teva poate fi ajustată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă utilizarea de Topotecan Teva nu este recomandată.
- dacă aveți în mod curent probleme cu plămânii sau dacă ați urmat anterior tratament cu radiații sau cu medicamente care v-au afectat plămânii (vezi, și pct. 4 „Reacții adverse posibile”)
- dacă suferiți de vânătași sau sângerări neobișnuite (vezi, și pct. 4 „Reacții adverse posibile”)
- dacă vă simțiți foarte rău.

Topotecan Teva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Topotecan Teva nu trebuie utilizat la femeile gravide, decât dacă este absolut necesar. Dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita apariția unei sarcini în timpul tratamentului.

Pacienții de sex masculin care doresc să devină părinți, trebuie să ceară medicului sfaturi privind planificarea familială sau despre tratament.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Topotecan Teva.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Topotecan Teva vă poate face să vă simțiți obosit sau slăbit.

Dacă vă simțiți obosit sau slăbit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Topotecan Teva conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Topotecan Teva

Doza dumneavoastră de Topotecan Teva va depinde de:

- boala tratată
- suprafața dumneavoastră corporală (m²)
- rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte și în timpul tratamentului
- cât de bine tolerați tratamentul.

Cancer ovarian și cancer pulmonar cu celule mici

Doza uzuală este de 1,5 mg pe m² de suprafață corporală, o dată pe zi, timp de 5 zile. Acest ciclu de tratament va fi repetat, în mod normal, la fiecare trei săptămâni.

Cancer de col uterin

Doza uzuală este de 0,75 mg pe m² de suprafață corporală, o dată pe zi, timp de 3 zile. Acest ciclu de tratament va fi repetat, în mod normal, la fiecare trei săptămâni.

În tratamentul cancerului de col uterin, se va utiliza împreună cu un alt medicament anticancerigen care conține cisplatină. Pentru informații suplimentare despre cisplatină, vezi prospectul corespunzător.

La copii experiența este limitată și de aceea tratamentul nu este recomandat.

Cum se prepară Topotecan Teva

Topotecan Teva este disponibil sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare.

Cum se administrează Topotecan Teva

Medicul sau asistenta vă va administra soluția diluată de Topotecan Teva sub formă de perfuzie (prin picurare), de obicei la nivelul brațului pe o perioadă de aproximativ 30 de minute.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse. Pot necesita spitalizare și chiar pot pune viața în pericol.

- **Infecții** (foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)), cu semne precum:
 - febră
 - deteriorare gravă a stării generale
 - simptome de infecție locală, cum ar fi dureri de gât sau senzație de usturime la urinat
 - dureri severe de stomac, febră și posibil diaree (rareori cu sânge) pot fi semne ale inflamației intestinului (colită neutropenică)

Topotecan Teva poate reduce capacitatea dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor.

- **Inflamația plămânilor** (rar (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)), cu semne precum:
 - dificultate în respirație
 - tuse
 - febră

Riscul apariției acestei afecțiuni severe (boală pulmonară interstițială) este mai mare dacă aveți în mod curent probleme cu plămâni sau dacă ați urmat anterior tratament cu radiații sau medicamente care v-au afectat plămâni (vezi și pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Topotecan Teva”).

Alte reacții adverse ale Topotecan Teva includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Stare generală de slăbiciune și oboseală, care pot reprezenta simptome ale reducerii numărului de celule roșii din sânge (anemie). Uneori, din acest motiv este posibil să aveți nevoie de transfuzii de sânge.
- Vânătași sau sângerări neobișnuite, uneori severe, determinate de o scădere a numărului de celule responsabile de coagularea sângelui (plachete).
- Număr de celule albe anormal de scăzut (leucopenie, neutropenie) care poate fi însoțit de febră și semne de infecție (neutropenie febrilă)
- Scădere în greutate și pierderea poftei de mâncare (anorexie), oboseală, slăbiciune
- Greață (senzație de rău), vărsături, diaree, dureri de stomac constipație
- Inflamație și ulcerări ale cavității bucale, gâtului, limbii sau gingiilor (mucozită)
- Febră
- Căderea părului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Scădere a numărului tuturor globulelor din sânge (pancitopenie).
- Reacții alergice sau de hipersensibilitate (incluzând apariția unei erupții trecătoare pe piele).
- Îngălbenirea pielii (icter) determinată de funcționarea hepatică anormală.
- Senzație de mâncărime (prurit).
- Infecții severe (sepsis).
- Senzație de rău (stare generală de rău).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Reacții alergice grave (anafilactice) care determină umflarea buzelor, limbii, feței sau gâtului, conducând la dificultăți severe în respirație, erupții cutanate sau urticarie, șoc anafilactic (prăbușirea tensiunii arteriale, paloare, neliniște, puls slab, diminuarea stării de conștiență)
- Umflarea bruscă a pielii și mucoaselor (de exemplu, gât și limbă) ca urmare a acumulării de lichid (angioedem)
- Erupție însoțită de mâncărime (sau urticarie).

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- Scurgere de sânge în țesuturi (extravazare).

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Durere severă de stomac, greață, vărsături cu sânge, scaune negre sau cu sânge (simptome posibile ale perforației gastro-intestinale).
- Ulcerații la nivelul gurii, dificultate la înghițire, durere abdominală, greață, vărsături, diaree, scaune cu sânge (semne și simptome posibile ale inflamației mucoasei gurii, stomacului și/sau intestinelor [inflamația mucoaselor]).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea devine supărătoare.

Dacă sunteți tratată pentru cancer de col uterin, pot apărea reacții adverse de la alt medicament (cisplatină) care vi se administrează împreună cu Topotecan Teva.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Topotecan Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare reprezintă ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C -8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluția diluată

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de și în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 12 ore la temperaturi sub 25°C sau 24 ore la 2-8°C, decât dacă diluția a avut loc în condiții controlate și validate ca fiind aseptice.

Nu utilizați Topotecan Teva dacă observați particule vizibile sau dacă soluția nu este clară.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru materiale citotoxice.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Topotecan Teva

- Substanța activă este clorhidrat de topotecan. Un flacon a 4 ml concentrat conține topotecan 4 mg (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte componente sunt: acid tartric (E334), acid clorhidric (E507), hidroxid de sodiu (E524) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Topotecan Teva și conținutul ambalajului

Topotecan Teva este un lichid de culoare galben pal furnizat în flacon din sticlă transparentă închis cu dop din cauciuc bromobutlic, sigilat cu capsă de aluminiu și capac din polipropilenă.

Fiecare flacon conține 1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Topotecan Teva este disponibil în cutii care conțin 1 flacon sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

Fabricanții

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungaria

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Τέλ: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Τέλ: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind diluarea, păstrarea și eliminarea Topotecan Teva

Instrucțiuni pentru diluare

Concentratul este de culoare galben pal și conține topotecan 1 mg pe 1 ml. Este necesară diluarea suplimentară a volumului respectiv de concentrat fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) până la o concentrație finală de topotecan în soluția perfuzabilă între 25 și 50 micrograme/ml.

Păstrarea soluției diluate

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de și în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 12 ore dacă se păstrează la temperaturi sub 25°C sau 24 ore la 2-8°C, decât dacă diluția a avut loc în condiții controlate și validate ca fiind aseptice.

Manipulare și eliminare

Trebuie aplicate procedurile obișnuite pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase, și anume:

- Personalul medical trebuie instruit în ceea ce privește prepararea soluției.
- Femeile gravide din cadrul personalului medical nu vor manipula acest medicament.
- Personalul medical care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul diluării îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.
- Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie strânse în saci de deșeuri cu risc crescut pentru a fi incinerate la temperatură mare.