

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).

Κάθε φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 4 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές διάλυμα με κίτρινο προς κίτρινο-πράσινο χρώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- Ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα των ωοθηκών μετά από αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής ή επακόλουθης θεραπείας
- ασθενών με υποτροπή μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC) για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με το σχήμα πρώτης γραμμής δεν θεωρείται κατάλληλη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η τοποτεκάνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για ασθενείς με καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, υποτροπιάζον μετά από ακτινοθεραπεία και για ασθενείς με νόσο Σταδίου IVB. Η τεκμηρίωση της θεραπείας με το συνδυασμό χρειάζεται ένα παρατεταμένο διάστημα χωρίς θεραπεία για τους ασθενείς που είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε σισπλατίνη (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της τοποτεκάνης θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ιατρού, έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη σισπλατίνη.

Πριν τη χορήγηση του πρώτου κύκλου τοποτεκάνης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν αρχικό αριθμό ουδετερόφιλων $\geq 1,5 \times 10^9/l$, αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και επίπεδα αιμοσφαιρίνης $\geq 9 \text{ g/dl}$ (μετά από μετάγγιση, εάν απαιτείται).

Καρκίνωμα των ωοθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι $1,5 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος/ημέρα, χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω των 30 λεπτών, επί πέντε διαδοχικές ημέρες, με μεσοδιάστημα

τριών εβδομάδων μεταξύ της έναρξης κάθε κύκλου. Εάν η θεραπευτική αγωγή είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να συνεχισθεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Επόμενες δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης $\geq 9 \text{ g/dl}$ (μετά από μετάγγιση, αν αυτό είναι απαραίτητο).

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση τοποτεκάνης μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. G-CSF) ή μείωση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετεροφίλων.

Εάν επιλεγθεί μείωση της δόσης για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ σε $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ (ή στη συνέχεια να μειωθεί σε $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$, αν αυτό είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις θα πρέπει παρόμοια να μειωθούν, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί σε κάτω από $25 \times 10^9/l$. Σε κλινικές δοκιμές, η τοποτεκάνη διακόπηκε όταν η δόση μειώθηκε σε $1,0 \text{ mg/m}^2$ και απαιτήθηκε περαιτέρω μείωση της δόσης για τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ χορηγούμενη ως 30-λεπτη ενδοφλέβια έγχυση ημερησίως, τις ημέρες 1, 2 και 3. Η σισπλατίνη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 σε δόση $50 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ μετά τη δόση της τοποτεκάνης. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για έξι κύκλους ή μέχρι εξέλιξης της νόσου.

Επόμενες δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $1,5 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $100 \times 10^9/l$ και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερο ή ίσο του 9 g/dl (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση τοποτεκάνης μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. G-CSF) ή μείωση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετεροφίλων.

Εάν επιλεγθεί η μείωση της δόσης για ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετεροφίλων μικρότερος του $0,5 \times 10^9/l$) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 20 % σε $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ για τους επόμενους κύκλους (ή ακολούθως μείωση της δόσης στα $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$, εάν είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις θα πρέπει να μειωθούν με παρόμοιο τρόπο, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί σε κάτω από $25 \times 10^9/l$.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μονοθεραπεία (Καρκίνωμα των ωοθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα)

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία διαθέσιμα, έτσι ώστε να γίνει δοσολογική σύσταση για τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $< 20 \text{ ml/min}$. Τα περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνωμα των ωοθηκών ή μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 39 ml/min είναι $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ για πέντε συνεχόμενες

ημέρες.

Συνδυασμένη θεραπεία (Καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας)

Σε κλινικές μελέτες με συνδυασμό τοποτεκάνης και σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η αγωγή άρχισε μόνο σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού μικρότερη ή ίση των 132 $\mu\text{mol/l}$. Εάν, κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας τοποτεκάνης/σισπλατίνης, η κρεατινίνη ορού υπερβεί τα 132 $\mu\text{mol/l}$, συνιστάται η αναφορά στις πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη μείωση της δόσης της σισπλατίνης/συνέχιση της χορήγησής της. Εάν διακοπεί η σισπλατίνη, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με συνέχιση της μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Λόγω της περιορισμένης εμπειρίας σε παιδιά, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη χορήγηση θεραπειών με τοποτεκάνη σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Η τοποτεκάνη πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω πριν από τη χρήση (βλέπε παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Η χορήγηση της τοποτεκάνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που

- έχουν ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6)
- παρουσιάζουν ήδη σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου, όπως καταδεικνύεται από αρχικές τιμές του αριθμού ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ και/ή του αριθμού των αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/\text{l}$.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αιματολογική τοξικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Όπως ισχύει και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μυελοκαταστολή. Μυελοκαταστολή που οδήγησε σε σήψη, και θάνατοι λόγω σήψης, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η επαγόμενη από την τοποτεκάνη ουδετεροπενία, μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενική κολίτιδα. Θάνατοι από ουδετεροπενική κολίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με τοποτεκάνη. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πυρετό, ουδετεροπενία και ένα συμβατό πρότυπο κοιλιακού άλγους, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ουδετεροπενικής κολίτιδας.

Η τοποτεκάνη έχει συσχετισθεί με αναφορές για διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΝ), ορισμένες από τις οποίες υπήρξαν θανατηφόρες (βλέπε παράγραφο 4.8). Υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ιστορικό διάμεσης πνευμονοπάθειας, πνευμονική ίνωση, καρκίνο του πνεύμονα, θωρακική έκθεση σε ακτινοβολία και χρήση πνευμονοτοξικών ουσιών και/ή παραγόντων ενεργοποίησης αποικιών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ΔΠΝ (π.χ. βήχας, πυρετός, δύσπνοια και/ή υποξία) και η τοποτεκάνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί νέα διάγνωση διάμεσης πνευμονοπάθειας.

Η τοποτεκάνη σε μονοθεραπεία και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη συσχετίζονται συχνά με κλινικά σχετιζόμενη θρομβοπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται τοποτεκάνη, π.χ. στη περίπτωση που εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγούντων όγκων.

Όπως αναμένεται, ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση - Performance Status, PS (PS>1)

παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης και αυξημένη επίπτωση επιπλοκών, όπως πυρετό, λοίμωξη και σήψη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η ακριβής αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης κατά το χρόνο που χορηγείται η θεραπεία είναι σημαντική, ώστε να διασφαλισθεί ότι η φυσική κατάσταση των ασθενών δεν επιδεινώνεται στο επίπεδο 3.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία με τη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min) ή με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού ≥ 10 mg/dl), που οφείλεται σε κίρρωση. Δεν συνιστάται η χρήση της τοποτεκάνης σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη σε δόση 1,5 mg/m² επί πέντε ημέρες, κάθε τρεις εβδομάδες. Αν και παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην κάθαρση της τοποτεκάνης. Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία διαθέσιμα για να γίνει δοσολογική σύσταση σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί *in vivo* φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης στον άνθρωπο.

Η τοποτεκάνη δεν αναστέλλει τη δράση των ενζύμων του P450 στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.2). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη με ενδοφλέβια χορήγηση, η σύγχρονη χορήγηση γρανισετρόνης, ονδανσετρόνης, μορφίνης ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολικής τοποτεκάνης (ενεργού και μη ενεργού μορφής).

Ο συνδυασμός τοποτεκάνης με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, πιθανόν να απαιτεί μείωση των δόσεων και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων για να βελτιωθεί η ανοχή. Πάντως, κατά το συνδυασμό με παράγοντες πλατίνης, υπάρχει μια διακριτή, εξαρτώμενη από την αλληλουχία αλληλεπίδραση, ανάλογα με το αν ο παράγοντας της πλατίνης χορηγείται την ημέρα 1 ή 5 της χορήγησης τοποτεκάνης. Εάν η σισπλατίνη ή η καρβοπλατίνη χορηγείται την ημέρα 1 της χορήγησης τοποτεκάνης, πρέπει ο κάθε παράγοντας να χορηγείται σε χαμηλότερη δόση για να βελτιωθεί η ανοχή, συγκριτικά με τη δόση κάθε παράγοντα που μπορεί να χορηγηθεί, αν ο παράγοντας της πλατίνης χορηγηθεί την ημέρα 5 της χορήγησης τοποτεκάνης.

Όταν χορηγήθηκε τοποτεκάνη (0,75 mg/m²/ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες) και σισπλατίνη (60 mg/m²/ημέρα την Ημέρα 1) σε 13 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση στην AUC (12 %, n=9) και στη C_{max} (23 %, n=11) την ημέρα 5. Η αύξηση αυτή θεωρείται απίθανο να έχει κλινική σημασία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όπως με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, πρέπει να συμβουλευτεί η λήψη αποτελεσματικών αντισυλληπτικών μεθόδων όταν ένας από τους συντρόφους λαμβάνει τοποτεκάνη.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε προκλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί, ότι η τοποτεκάνη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσπλασίες (βλέπε παράγραφο 5.3). Όπως με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και επομένως οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη.

Κύηση

Εάν η τοποτεκάνη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη, η ασθενής πρέπει να προειδοποιείται για τους δυνητικούς κινδύνους προς το έμβρυο.

Γαλουχία

Η χορήγηση της τοποτεκάνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3). Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν η τοποτεκάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλέπε παράγραφο 5.3). Ωστόσο, όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η τοποτεκάνη έχει γονοτοξική δράση και δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο επιδράσεων στη γονιμότητα, συμπεριλαμβανομένης της ανδρικής γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών, εάν το αίσθημα της κόπωσης και η εξασθένηση επιμένουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια δοκιμών για τον καθορισμό της δόσης, που περιελάμβαναν 523 ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών και 631 ασθενείς με υποτροπιάζοντα μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η τοξικότητα που περιορίζει τη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη ήταν αιματολογικής φύσεως. Η τοξικότητα ήταν προβλέψιμη και αναστρέψιμη. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αθροιστικής αιματολογικής ή μη αιματολογικής τοξικότητας.

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της τοποτεκάνης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε κλινικές δοκιμές καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε με τη μονοθεραπεία τοποτεκάνης. Η συνολική αιματολογική τοξικότητα είναι μικρότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία τοποτεκάνης σε συνδυασμό με σισπλατίνη, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία τοποτεκάνης, αλλά μεγαλύτερη από τη μονοθεραπεία της σισπλατίνης.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν όταν η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ωστόσο, αυτά τα περιστατικά παρατηρήθηκαν με μονοθεραπεία σισπλατίνης και δεν αποδόθηκαν στην τοποτεκάνη. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πληροφορίες συνταγογράφησης της σισπλατίνης για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της σισπλατίνης.

Τα συνολικά δεδομένα ασφαλείας για τη μονοθεραπεία με τοποτεκάνη παρουσιάζονται παρακάτω.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτης συχνότητας (σύνολο αναφερθέντων περιστατικών). Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<i>Πολύ συχνές</i>	λοίμωξη
	<i>Συχνές</i>	σηψαιμία [◇]
	[◇] Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά λόγω της σηψαιμίας, σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<i>Πολύ συχνές</i>	εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία (βλέπε διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος), θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία
	<i>Συχνές</i>	πανκυτταροπενία
	<i>Μη γνωστές</i>	σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με θρομβοπενία)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<i>Συχνές</i>	αντίδραση υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του εξανθήματος
	<i>Σπάνιες</i>	αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, κνίδωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<i>Πολύ συχνές</i>	ανορεξία (που μπορεί να είναι σοβαρής μορφής)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<i>Σπάνιες</i>	διάμεση πνευμονοπάθεια (ορισμένες περιπτώσεις υπήρξαν θανατηφόρες)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<i>Πολύ συχνές</i>	ναυτία, έμετος και διάρροια (που μπορεί να είναι όλες σοβαρής μορφής), δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος* και βλεννογονίτιδα
	* Ουδετεροπενική κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ουδετεροπενικής κολίτιδας, έχει αναφερθεί ως επιπλοκή της επαγόμενης από την τοποτεκάνη ουδετεροπενίας (βλέπε παράγραφο 4.4).	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<i>Συχνές</i>	υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<i>Πολύ συχνές</i>	αλωπεκία
	<i>Συχνές</i>	κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<i>Πολύ συχνές</i>	πυρεξία, εξασθένηση, κόπωση
	<i>Συχνές</i>	αίσθημα κακουχίας
	<i>Πολύ σπάνιες</i>	εξαγγείωση [†]
	[†] Εξαγγείωση έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Οι αντιδράσεις ήταν ήπιες	

	και γενικά δεν χρειάστηκε ειδική θεραπεία.
--	--

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παραπάνω δυνητικά μπορεί να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες που σχετίζονται με τα αιματολογικά και τα μη-αιματολογικά συμβάντα που παρατίθενται παρακάτω, αντιπροσωπεύουν τις αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων που θεωρείται ότι σχετίζονται/πιθανώς σχετίζονται με τη θεραπεία της τοποτεκάνης.

Αιματολογικά

Ουδετεροπενία: Σοβαρή (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$) κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου παρατηρήθηκε στο 55 % των ασθενών και είχε διάρκεια $\geq$ επτά ημέρες στο 20 % και συνολικά στο 77 % των ασθενών (39 % των κύκλων χορήγησης). Σε σχέση με σοβαρή ουδετεροπενία, πυρετός ή λοίμωξη εμφανίστηκε στο 16 % των ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και συνολικά στο 23 % των ασθενών (6 % των κύκλων χορήγησης). Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν εννέα ημέρες και η διάμεση διάρκειά της επτά ημέρες. Σοβαρή ουδετεροπενία διήρκεσε πάνω από επτά ημέρες στο 11 % των κύκλων χορήγησης συνολικά. Από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή κατά τις κλινικές δοκιμές (συμπεριλαμβανομένων τόσο αυτών με σοβαρή ουδετεροπενία, όσο και εκείνων που δεν ανέπτυξαν σοβαρή ουδετεροπενία), το 11 % (στο 4 % των κύκλων χορήγησης) εμφάνισε πυρετό και το 26 % (στο 9 % των κύκλων χορήγησης) παρουσίασε λοίμωξη. Επιπρόσθετα, 5 % από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή (στο 1 % των κύκλων χορήγησης) παρουσίασε σήψη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θρομβοπενία: Σοβαρή (αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από $25 \times 10^9/l$) στο 25 % των ασθενών (στο 8 % των κύκλων χορήγησης). Μέτρια (αριθμός αιμοπεταλίων μεταξύ $25,0$ και $50,0 \times 10^9/l$) στο 25 % των ασθενών (στο 15 % των κύκλων χορήγησης). Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη σοβαρής θρομβοπενίας ήταν η Ημέρα 15 και η διάμεση διάρκεια ήταν πέντε ημέρες. Στο 4 % των κύκλων χορήγησης έγινε μετάγγιση αιμοπεταλίων. Οι αναφορές σημαντικών επιπτώσεων σχετιζόμενων με θρομβοπενία συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών λόγω αιμορραγιούστων όγκων δεν ήταν συχνές.

Αναιμία: Μέτρια έως σοβαρή ($Hb \leq 8,0$ g/dl) στο 37 % των ασθενών (στο 14 % των κύκλων χορήγησης). Μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων χορηγήθηκαν στο 52 % των ασθενών (στο 21 % των κύκλων χορήγησης).

Μη Αιματολογικά

Οι συχνά αναφερόμενες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικές, όπως ναυτία (52 %), έμετος (32 %) και διάρροια (18 %), δυσκοιλιότητα (9 %) και βλεννογονίτιδα (14 %). Η επίπτωση σοβαρής (βαθμού 3 ή 4) ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και βλεννογονίτιδας ήταν 4, 3, 2 και 1 % αντίστοιχα.

Ήπιο κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε επίσης σε ποσοστό 4 % των ασθενών.

Κόπωση παρατηρήθηκε στο 25 % περίπου και εξασθένηση στο 16 % περίπου των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη. Η επίπτωση σοβαρής (βαθμού 3 ή 4) κόπωσης και εξασθένησης ήταν 3 % και 3 % αντίστοιχα.

Ολική ή έντονη αλωπεκία παρατηρήθηκε στο 30 % των ασθενών και μερική αλωπεκία στο 15 % των ασθενών.

Άλλα σοβαρά συμβάντα που σημειώθηκαν σε ασθενείς και τα οποία καταγράφηκαν ως σχετιζόμενα ή πιθανώς σχετιζόμενα με τη θεραπεία της τοποτεκάνης ήταν ανορεξία (12 %), αίσθημα κακουχίας (3 %) και υπερχολερυθριναιμία (1 %).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλακτικές αντιδράσεις, έχουν σπανίως αναφερθεί. Σε κλινικές δοκιμές, εξάνθημα αναφέρθηκε

στο 4 % των ασθενών και κνησμός στο 1,5 % των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη (έως 10 φορές τη συνιστώμενη δόση) και καψάκια τοποτεκάνης (έως 5 φορές τη συνιστώμενη δόση). Τα σημεία που παρατηρήθηκαν και τα συμπτώματα για υπερδοσολογία ήταν σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι πρωταρχικές επιπλοκές της λήψης υπερβολικής δόσης είναι μυελοκαταστολή και βλεννογονίτιδα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα ηπατικά ένζυμα με υπερδοσολογία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία από τοποτεκάνη. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συνιστάται από τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων, όπου αυτά είναι διαθέσιμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντineοπλασματικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: L01XX17.

Η αντικαρκινική δράση της τοποτεκάνης περιλαμβάνει την αναστολή της τοποϊσομεράσης-I, ενός ενζύμου που συμμετέχει άμεσα στην αντιγραφή του DNA, καθώς μειώνει την τάση συστροφής μπροστά από την κινούμενη διχάλα αντιγραφής. Η τοποτεκάνη αναστέλλει την τοποϊσομεράση-I, σταθεροποιώντας το ομοιοπολικό σύμπλοκο του ενζύμου και του διαχωρισμένου σε δύο κλώνους DNA, που αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν του καταλυτικού μηχανισμού. Η συνέπεια της αναστολής της τοποϊσομεράσης-I από την τοποτεκάνη σε κυτταρικό επίπεδο είναι η επαγωγή θραυσμάτων μονού κλώνου DNA, συνδεδεμένων με πρωτεΐνη.

Υποτροπή καρκίνου των ωοθηκών

Σε μια συγκριτική μελέτη με τοποτεκάνη και πακλιταξέλη σε ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνη (n = 112 και 114, αντίστοιχα), το ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) ήταν 20,5 % (13 %, 28 %) έναντι 14 % (8 %, 20 %) και ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη ήταν 19 εβδομάδες έναντι 15 εβδομάδων (αναλογία κινδύνου 0,7 [0,6, 1,0]), για την τοποτεκάνη και την πακλιταξέλη, αντίστοιχα. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 62 εβδομάδες για την τοποτεκάνη έναντι 53 εβδομάδων για την πακλιταξέλη (αναλογία κινδύνου 0,9 [0,6, 1,3]).

Το ποσοστό ανταπόκρισης στο συνολικό πρόγραμμα για το καρκίνωμα των ωοθηκών (n = 392, όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σισπλατίνη ή με τον συνδυασμό σισπλατίνης και πακλιταξέλης) ήταν 16%. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση στις κλινικές μελέτες ήταν 7,6-

11,6 εβδομάδες. Σε ασθενείς που είχαν αντοχή στη σισπλατίνη ή εμφάνισαν υποτροπή εντός 3 μηνών μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη (n = 186), το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 10 %.

Αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να αξιολογούνται στο πλαίσιο του συνολικού προφίλ ασφαλείας του φαρμακευτικού προϊόντος, ιδιαιτέρως ως προς τη σημαντική αιματολογική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μία συμπληρωματική αναδρομική ανάλυση διεξήχθη σε δεδομένα από 523 ασθενείς με υποτροπιάζον καρκίνο των ωοθηκών. Από κοινού, παρατηρήθηκαν 87 περιπτώσεις πλήρους και μερικής ανταπόκρισης, με 13 από αυτές να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των κύκλων 5 και 6, και 3 να εμφανίζονται στη συνέχεια. Για τις ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκαν περισσότεροι από 6 κύκλοι θεραπείας, το 91% ολοκλήρωσαν τη μελέτη όπως ήταν προγραμματισμένο ή έλαβαν θεραπεία έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, με μόνο το 3% να αποσύρεται λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC)

Μία δοκιμή φάσης III (μελέτη 478) συνέκρινε από του στόματος τοποτεκάνη συν Βέλτιστη Υποστηρικτική Φροντίδα (BSC) (n = 71) με BSC μόνο (n = 70) σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή μετά από τη θεραπεία πρώτης γραμμής (διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου [TTP] από τη θεραπεία πρώτης γραμμής: 84 ημέρες για την από του στόματος τοποτεκάνη + BSC, 90 ημέρες για τη BSC) και για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Η ομάδα που έλαβε το συνδυασμό από του στόματος τοποτεκάνης συν BSC παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά στη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο BSC (Log-rank p = 0,0104). Ο μη διορθωμένος σχετικός κίνδυνος για την ομάδα που έλαβε το συνδυασμό από του στόματος τοποτεκάνης και BSC έναντι της ομάδας που έλαβε μόνο BSC ήταν 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη + BSC ήταν 25,9 εβδομάδες (95 % C.I. 18,3, 31,6) συγκριτικά με 13,9 εβδομάδες (95 % C.I. 11,1, 18,6) για ασθενείς που έλαβαν μόνο BSC (p = 0,0104).

Η αναφορά συμπτωμάτων από τους ασθενείς με τη χρήση μίας μη τυφλής αξιολόγησης κατέδειξε μία σταθερή τάση οφέλους από το συνδυασμό από του στόματος τοποτεκάνης + BSC ως προς τα συμπτώματα.

Μία μελέτη φάσης 2 (Μελέτη 065) και μία μελέτη φάσης 3 (Μελέτη 396) πραγματοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης της από του στόματος τοποτεκάνης έναντι της χορήγησης ενδοφλέβιας τοποτεκάνης σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή ≥ 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωση ενός προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος (βλέπε Πίνακα 1). Η από του στόματος και η ενδοφλέβια τοποτεκάνη συσχετίστηκαν με παρόμοια ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με υποτροπή ευαίσθητου SCLC κατά τις αναφορές των συμπτωμάτων από τους ασθενείς βάσει μίας μη τυφλής κλίμακας αξιολόγησης συμπτωμάτων για κάθε μία από αυτές τις δύο μελέτες.

Πίνακας 1. Σύνοψη επιβίωσης, ποσοστού ανταπόκρισης και χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με SCLC που έλαβαν από του στόματος τοποτεκάνη ή ενδοφλέβια τοποτεκάνη

	Μελέτη 065		Μελέτη 396	
	Από του στόματος <u>τοποτεκάνη</u>	Ενδοφλέβια <u>τοποτεκάνη</u>	Από του στόματος <u>τοποτεκάνη</u>	Ενδοφλέβια <u>τοποτεκάνη</u>
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Διάμεση επιβίωση (εβδομάδες) (95% CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Ποσοστό ανταπόκρισης(%) (95% CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες) (95% CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = συνολικός αριθμός ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία.

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III, η οποία συνέκρινε ενδοφλέβια τοποτεκάνη με κυκλοφωσφamide, Adriamycin (δοξορουβικίνη) και βινκριστίνη (CAV) σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα, ευαίσθητο SCLC, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 24,3% για την τοποτεκάνη συγκριτικά με 18,3% για την ομάδα CAV. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες (13,3 εβδομάδες και 12,3 εβδομάδες αντίστοιχα). Η διάμεση επιβίωση για κάθε μία από τις δύο ομάδες ήταν 25,0 και 24,7 εβδομάδες αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος ως προς την επιβίωση για την ενδοφλέβια τοποτεκάνη συγκριτικά με το πρωτόκολλο CAV ήταν 1,04 (95% CI 0,78 – 1,40).

Το ποσοστό ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη στο συνδυασμένο πρόγραμμα μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (n = 480) για ασθενείς με υποτροπή νόσου η οποία ήταν ευαίσθητη στη θεραπεία πρώτης γραμμής, ήταν 20,2 %. Η διάμεση επιβίωση ήταν 30,3 εβδομάδες (95 % CI: 27,6, 33,4).

Σε ένα πληθυσμό ασθενών με ανθεκτικό μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία πρώτης γραμμής), το ποσοστό ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη ήταν 4,0 %.

Καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας

Σε μία τυχαιοποιημένη, συγκριτική δοκιμή φάσης III που πραγματοποιήθηκε από την Ομάδα Γυναικολογικής Ογκολογίας (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179), ο συνδυασμός τοποτεκάνης και σισπλατίνης (n = 147) συγκρίθηκε με μονοθεραπεία σισπλατίνης (n = 146) για τη θεραπεία ιστολογικά επιβεβαιωμένου επίμονου, υποτροπιάζοντος ή Σταδίου IVB καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας, όπου η χειρουργική αντιμετώπιση και/ή η ακτινοβολία δεν θεωρήθηκαν κατάλληλα. Ο συνδυασμός τοποτεκάνης και σισπλατίνης είχε στατιστικά σημαντικό όφελος ως προς τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία σισπλατίνης μετά από τη διόρθωση για τις ενδιάμεσες (interim) αναλύσεις (Log-rank p = 0,033).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα μελέτης - Μελέτη GOG-0179

Πληθυσμός με πρόθεση προς θεραπεία (ITT)		
	Σισπλατίνη 50 mg/m ² d. 1 q21 d.	Σισπλατίνη 50 mg/m ² d. 1 + Τοποτεκάνη 0,75 mg/m ² dx3 q21
Επιβίωση (μήνες)	(n = 146)	(n = 147)
Διάμεσος (95 % C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Σχετικός κίνδυνος (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Τιμή Log-rank p	0,033	
Ασθενείς χωρίς προηγούμενη ακτινοχημειοθεραπεία με σισπλατίνη		
	Σισπλατίνη	Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη
Επιβίωση (μήνες)	(n = 46)	(n = 44)
Διάμεσος (95 % C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Σχετικός κίνδυνος (95 % C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Ασθενείς με προηγούμενη ακτινοχημειοθεραπεία με σισπλατίνη		
	Σισπλατίνη	Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη
Επιβίωση (μήνες)	(n = 72)	(n = 69)
Διάμεσος (95 % C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Σχετικός κίνδυνος (95 % C.I.)	0,85 (0,59, 1,21)	

Σε ασθενείς (n = 39) με υποτροπή εντός 180 ημερών μετά την ακτινοχημειοθεραπεία με σισπλατίνη, η διάμεση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 4,6 μήνες (95 % C.I.: 2,6, 6,1) έναντι 4,5 μηνών (95 % C.I.: 2,9, 9,6) για το σκέλος της σισπλατίνης, με σχετικό κίνδυνο 1,15 (0,59, 2,23). Στους ασθενείς που σημειώθηκε (n = 102) υποτροπή μετά από 180 ημέρες, η διάμεση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 9,9 μήνες (95 % C.I.: 7, 12,6) έναντι 6,3 μηνών (95 % C.I.: 4,9, 9,5) για το σκέλος της σισπλατίνης με σχετικό κίνδυνο 0,75 (0,49, 1,16).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τοποτεκάνη αξιολογήθηκε επίσης σε παιδιατρικό πληθυσμό· ωστόσο τα διαθέσιμα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια είναι περιορισμένα.

Σε μία ανοικτή δοκιμή που περιελάμβανε παιδιά (n = 108, ηλικιακό εύρος: βρέφη έως 16 ετών) με υποτροπιάζοντες ή εξελισσόμενους συμπαγείς όγκους, η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε δόση έναρξης 2,0 mg/m² χορηγούμενη ως 30-λεπτη έγχυση για 5 ημέρες επαναλαμβανόμενη κάθε 3 εβδομάδες για έως ένα έτος ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι τύποι των όγκων που περιελήφθησαν ήταν σάρκωμα Ewing/αρχέγονος νευροεξωδερμικός όγκος, νευροβλάστωμα, οστεοβλάστωμα και ραβδομυοσάρκωμα. Αντικαρκινική δράση δείχθηκε κυρίως σε ασθενείς με νευροβλάστωμα. Οι τοξικές δράσεις της τοποτεκάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζοντες και ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους ήταν παρόμοιες με αυτές που ιστορικά παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Σε αυτή τη μελέτη, σαράντα έξι (43 %) ασθενείς έλαβαν G-CSF σε 192 (42,1 %) κύκλους· εξήντα πέντε (60 %) έλαβαν μεταγγίσεις με ασκούς συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων και πενήντα (46 %) έλαβαν αιμοπετάλια στα πλαίσια 139 και 159 κύκλων (30,5 % και 34,9 %) αντίστοιχα. Με βάση τον περιορισμό της δόσης ως προς την τοξικότητα της μυελοκαταστολής, η μέγιστη ανεκτή δόση (ΜΑΔ) καθιερώθηκε στα 2,0 mg/m²/ημέρα με G-CSF και 1,4 mg/m²/ημέρα χωρίς G-CSF σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους (βλέπε παράγραφο 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τοποτεκάνης, σε δόσεις από 0,5 έως 1,5 mg/m², χορηγούμενες ως μία 30-λεπτη έγχυση την ημέρα επί πέντε ημέρες, η τοποτεκάνη παρουσίασε υψηλή κάθαρση στο πλάσμα, η οποία ήταν ίση με 62 l/h (τυπική απόκλιση - SD - 22), που αντιστοιχεί στα 2/3 περίπου της αιματικής ροής στο ήπαρ. Η τοποτεκάνη είχε επίσης υψηλό όγκο κατανομής, ίσο με περί τα 132 l (SD 57) και σχετικά βραχεία ημιζωή ίση με 2-3 ώρες. Η σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων δεν υποδηλώνει κάποια αλλαγή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες στη διάρκεια των 5 ημερών της χορήγησης του φαρμάκου. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη αυξήθηκε σχεδόν αναλογικά ως προς την αύξηση της δόσης. Η συσσωρευση της τοποτεκάνης με επαναλαμβανόμενη ημερήσια δοσολογία είναι λιγοστή ή ανύπαρκτη και δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Οι προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο βαθμός σύνδεσης της τοποτεκάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μικρός (35 %) και η κατανομή στα κύτταρα του αίματος και το πλάσμα ήταν αρκετά ομοιογενής.

Η αποβολή της τοποτεκάνης στον άνθρωπο έχει διερευνηθεί μόνο μερικώς. Μία σημαντική οδός κάθαρσης της τοποτεκάνης ήταν με υδρόλυση του δακτυλίου της λακτόνης προς σχηματισμό του ανοικτού καρβοξυλικού δακτυλίου.

Ο μεταβολισμός αντιστοιχεί σε ποσοστό < 10 % της αποβολής της τοποτεκάνης. Ένας N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης, που έδειξε ότι έχει παρόμοια ή μικρότερη δράση από τη μητρική ουσία σε μία δοκιμασία βασισμένη στα κύτταρα, βρέθηκε στα ούρα, στο πλάσμα και στα κόπρανα. Η μέση αναλογία AUC μεταβολίτη : μητρικής ουσίας ήταν μικρότερη από 10 % τόσο για την ολική τοποτεκάνη όσο και για το λακτονικό μεταβολίτη της τοποτεκάνης. Ένας O-γλυκουρονικός μεταβολίτης της τοποτεκάνης και η N-απομεθυλιωμένη τοποτεκάνη ταυτοποιήθηκαν στα ούρα.

Η ολική ανάκτηση του υλικού που σχετίζεται με το φαρμακευτικό προϊόν μετά από πέντε ημερήσιες δόσεις τοποτεκάνης ήταν 71 έως 76 % της χορηγούμενης ενδοφλέβιας δόσης. Περίπου 51 % αποβλήθηκε ως ολική τοποτεκάνη και 3 % αποβλήθηκε ως N-απομεθυλιωμένη τοποτεκάνη στα ούρα. Η απέκκριση στα κόπρανα της ολικής τοποτεκάνης αντιστοιχούσε στο 18 % ενώ η απέκκριση στα κόπρανα της N-απομεθυλιωμένης τοποτεκάνης ήταν 1,7 %. Συνολικά, ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης συνεισέφερε κατά μέσο όρο λιγότερο από το 7 % (εύρος 4-9 %) του συνολικού ποσού του υλικού που σχετίζεται με το φαρμακευτικό προϊόν στα ούρα και στα κόπρανα. Το O-γλυκουρονίδιο της τοποτεκάνης και το N-απομεθυλιωμένο O-γλυκουρονίδιο της τοποτεκάνης που ανιχνεύτηκαν στα ούρα αντιστοιχούσαν σε λιγότερο από 2,0 %.

Δεδομένα *in vitro* από ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα δείχνουν το σχηματισμό μικρών ποσοτήτων N-απομεθυλιωμένης τοποτεκάνης. *In vitro*, η τοποτεκάνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ή CYP4A στον άνθρωπο, ούτε ανέστειλε τη δράση των ανθρώπινων κυτταροπλασματικών ενζύμων, διϋδροπυριμιδίνης ή οξειδάσης της ξανθίνης.

Όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σισπλατίνη (σισπλατίνη ημέρα 1, τοποτεκάνη ημέρες 1 έως 5), η κάθαρση της τοποτεκάνης μειώθηκε την ημέρα 5 συγκριτικά με την ημέρα 1 (19,1 l/h/m² συγκριτικά με 21,3 l/h/m² [n = 9]) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η κάθαρση του πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl) μειώθηκε περίπου στο 67 % σε σύγκριση με ομάδα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου. Ο χρόνος ημιζωής της τοποτεκάνης αυξήθηκε κατά περίπου 30 %, αλλά δεν παρατηρήθηκε εμφανής μεταβολή στον όγκο κατανομής. Η κάθαρση στο πλάσμα της ολικής τοποτεκάνης (ενεργός και μη ενεργός μορφή) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μειώθηκε μόνο κατά 10 % περίπου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Η κάθαρση στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 41-60 ml/min) μειώθηκε περίπου στο 67 % σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ο όγκος κατανομής μειώθηκε ελαφρά και έτσι ο χρόνος ημιζωής αυξήθηκε μόνο κατά 14 %. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική

δυσλειτουργία, η κάθαρση της τοποτεκάνης από το πλάσμα μειώθηκε στο 34 % της αντίστοιχης τιμής της ομάδας ελέγχου. Ο μέσος χρόνος ημιζωής αυξήθηκε από 1,9 ώρες σε 4,9 ώρες.

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη, ένας αριθμός παραγόντων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονταν η ηλικία, το βάρος σώματος και ο ασκίτης δεν είχαν σημαντική επίδραση στο βαθμό κάθαρσης της ολικής τοποτεκάνης (δραστική και μη δραστική μορφή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης χορηγούμενη ως 30-λεπτη έγχυση για 5 ημέρες αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες. Η μία μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 1,4 mg/m² έως 2,4 mg/m² σε παιδιά (ηλικίας 2 έως 12 ετών, n = 18), εφήβους (ηλικίας 12 έως 16 ετών, n = 9) και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 16 έως 21 ετών, n = 9) με ανθεκτικούς στη θεραπεία συμπαγείς όγκους. Η δεύτερη μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 2,0 mg/m² έως 5,2 mg/m² σε παιδιά (n = 8), εφήβους (n = 3) και νεαρούς ενήλικες (n = 3) με λευχαιμία. Σε αυτές τις μελέτες, δεν υπήρξαν εμφανείς διαφορές στη φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης μεταξύ παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων ασθενών με συμπαγείς όγκους ή λευχαιμία, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ως αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης της, η τοποτεκάνη είναι γονοτοξική σε κύτταρα θηλαστικών (σε κύτταρα λεμφώματος ποντικών και σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) *in vitro* και στα κύτταρα του μυελού των οστών των ποντικών *in vivo*. Η τοποτεκάνη όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια, έδειξε επίσης να προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους με τοποτεκάνη, δεν σημειώθηκε καμία επίδραση στην ανδρική ή στη γυναικεία γονιμότητα, ωστόσο, στα θηλυκά παρατηρήθηκε υπερωορρηξία και ελαφρώς αυξημένη απώλεια εμβρύων στο στάδιο της προεμφύτευσης.

Η δυνητικότητα της τοποτεκάνης για καρκινογένεση δεν έχει μελετηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρυγικό οξύ (E334)
Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός εκείνων που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν από το άνοιγμα
3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα
Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού, και στους 2 έως 8°C, με προστασία από το φως. Από μικροβιολογικής πλευράς, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί

αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση /αραίωση έχει πραγματοποιηθεί κάτω από ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό χάρτινο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Topotecan Hospira 4 mg/4 ml παρέχεται σε διάφανα φιαλίδια Τύπου I, κάθε ένα από τα οποία είναι σφραγισμένο με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο, επίπωμα (κυάθιο) αλουμινίου και πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 ml πυκνού διαλύματος.

Το Topotecan Hospira είναι διαθέσιμο σε μεγέθη συσκευασίας 1 και 5 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Topotecan Hospira διατίθεται στη μορφή στείρου πυκνού διαλύματος που περιέχει 4 mg τοποτεκάνης σε 4 ml διαλύματος (1 mg/ml).

Τα παρεντερικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το Topotecan Hospira είναι ένα κίτρινο/κιτρινο-πράσινο διάλυμα. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν ορατά σωματίδια, το προϊόν δεν θα πρέπει να χορηγείται.

Απαιτείται περαιτέρω αραίωση είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 %), έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να κυμαίνεται μεταξύ 25 και 50 μικρογραμμάρια/ml πριν από τη χορήγηση στον ασθενή.

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων, συγκεκριμένα:

- Η ετοιμασία και η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να πραγματοποιούνται από εκπαιδευμένο προσωπικό.
- Δεν θα πρέπει να γίνεται χειρισμός του φαρμακευτικού προϊόντος από προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης.
- Το προσωπικό που χειρίζεται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιεί προστατευτικό ρουχισμό, ο οποίος θα περιλαμβάνει μάσκα, προστατευτικά γυαλιά και γάντια.
- Όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους για απορρίμματα υψηλού κινδύνου, ώστε να γίνει αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία. Τα υγρά απορρίμματα θα πρέπει να ξεπλένονται με μεγάλες ποσότητες νερού.
- Σε περίπτωση κατά λάθος επαφής με το δέρμα ή με τα μάτια, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλένεται άμεσα με άφθονη ποσότητα νερού. Εάν ο ερεθισμός επιμένει, ζητήστε τη συμβουλή γιατρού.
- Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/633/001 – Συσκευασία του ενός
EU/1/10/633/002 – Συσκευασία των 5

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Ιουνίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Μαΐου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Ή

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN, Almere
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλέπε Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της άδειας κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου
Δεν εφαρμόζεται.

ΕΠΠΑ

Το πρόγραμμα υποβολής των ΕΠΠΑ θα πρέπει να ακολουθεί το πρόγραμμα υποβολής των ΕΠΠΑ για το σχετιζόμενο φαρμακευτικό προϊόν. (στο οποίο γίνεται παραπομπή)

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τοποτεκάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).
Κάθε φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 4 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: τρυγικό οξύ (E334), ύδωρ για ενέσιμα και υδροχλωρικό οξύ (E507) ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
4 mg/4 ml
1 φιαλίδιο
5 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση.
Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ (ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά από το άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό χάρτινο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Το προϊόν είναι κυτταροτοξικό. Ισχύουν ειδικές οδηγίες για το χειρισμό και την απόρριψή του (βλέπε Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hospira UK Limited

Hurley

SL6 6RJ

Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/633/001 (x1)

EU/1/10/633/002 (x5)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ)
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml στείρο πυκνό διάλυμα
τοποτεκάνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αραιώστε πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

4 mg/ 4ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Hospira UK Limited, Ηνωμένο Βασίλειο

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον Χρήστη

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τοποτεκάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Topotecan Hospira και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Topotecan Hospira
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Topotecan Hospira
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Topotecan Hospira
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΤΟΠΟΤΕΚΑΝ ΗΟΣΠΙΡΑ ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Topotecan Hospira είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο θα σας χορηγηθεί μέσω στάγδην έγχυσης μέσα σε μία φλέβα.

Το Topotecan Hospira χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- **καρκίνου ωοθηκών και μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα** που έχει υποτροπιάσει μετά από χημειοθεραπεία
- **προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας**, εάν η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία δεν είναι δυνατές. Κατά τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, το Topotecan Hospira συνδυάζεται με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται *σισπλατίνη*.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει, εάν η θεραπεία με το Topotecan Hospira είναι καλύτερη από τη συνέχιση της θεραπείας σας με την αρχική σας χημειοθεραπεία.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΤΟ ΤΟΠΟΤΕΚΑΝ ΗΟΣΠΙΡΑ

Δεν πρέπει να σας δοθεί το Topotecan Hospira:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τοποτεκάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Topotecan Hospira
- σε περίπτωση που θηλάζετε
- σε περίπτωση που ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας είναι πολύ χαμηλός. Ο γιατρός σας θα εκτιμήσει κατά πόσο ισχύει αυτό για σας με βάση τα αποτελέσματα της τελευταίας εξέτασης του αίματός σας.

Εάν πιστεύετε ότι οτιδήποτε από τα παραπάνω θα μπορούσε να σας αφορά, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Topotecan Hospira

Πριν να σας δοθεί αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας πρέπει να ξέρει εάν:

- έχετε κάποιο πρόβλημα με τους νεφρούς σας
- έχετε κάποιο πρόβλημα με το συκώτι σας

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω σας αφορά, ο γιατρός σας θα πρέπει να το γνωρίζει πριν να αρχίσει η θεραπεία, καθώς αυτός ή αυτή μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσει τη δόση σας.

- είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος
- σχεδιάζετε να γίνετε πατέρας

Εάν οποιαδήποτε από τα παραπάνω σας αφορά, ο γιατρός σας πρέπει να το ξέρει πριν να αρχίσει η θεραπεία, καθώς η τοποτεκάνη μπορεί να βλάψει ένα μωρό που έχει συλληφθεί πριν, κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη θεραπεία. Επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Ζητήστε επιπλέον συμβουλές από το γιατρό σας.

Άλλα φάρμακα και Topotecan Hospira

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή και φυτικά φάρμακα. Επίσης, είναι σημαντικό να συμβουλευέστε το γιατρό σας πριν να αρχίσετε να παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα ή φυτικά προϊόντα, ενώ ακολουθείτε θεραπεία με το Topotecan Hospira.

Το Topotecan Hospira με τροφές και ποτά

Οινόπνευμα: Δεν είναι γνωστή κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ της τοποτεκάνης και του οινοπνεύματος· ωστόσο θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας για το αν μπορείτε να πίνετε οινόπνευμα.

Κύηση και θηλασμός

Δεν συνιστάται η χρήση της τοποτεκάνης από έγκυες γυναίκες. Η τοποτεκάνη μπορεί να βλάψει ένα μωρό που έχει συλληφθεί πριν, κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη θεραπεία. Εάν είστε έγκυος, πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν να αρχίσει η θεραπεία σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης, για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ή να γίνετε πατέρας. Μην προσπαθήσετε να μείνετε έγκυος ή να γίνετε πατέρας, μέχρι να σας συμβουλέψει γιατρός ότι αυτό είναι ασφαλές. Μπορείτε να συμβουλευτείτε το γιατρό σας σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό. Εάν συλληφθεί βρέφος/μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Μη θηλάζετε ενώ λαμβάνετε θεραπεία με τοποτεκάνη. Μην ξαναρχίσετε το θηλασμό, μέχρις ότου ο γιατρός να σας πει ότι αυτό είναι ασφαλές.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Η τοποτεκάνη μπορεί να σας προκαλέσει κούραση. Εάν νιώσετε κούραση ή αδυναμία, μην οδηγήσετε και μη χρησιμοποιήσετε μηχανές.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ ΤΟΠΟΤΕCΑΝ ΗΟSΠΙRΑ

Η δόση της τοποτεκάνης που λαμβάνετε υπολογίζεται από το γιατρό σας, με βάση:

- το μέγεθος του σώματός σας (την επιφάνεια του σώματός σας, μετρούμενη σε τετραγωνικά μέτρα (m^2))
- τα αποτελέσματα των εξετάσεων του αίματός σας (αυτές θα γίνουν πριν να αρχίσει η θεραπεία σας)
- την πάθηση για την οποία υποβάλλεστε σε θεραπεία

Η συνήθης δόση

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση που θα πρέπει να σας δοθεί, σε εξατομικευμένη βάση. Οι τυπικές δόσεις αναγράφονται παρακάτω.

- **Για καρκίνο ωοθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα:** 1,5 mg την ημέρα ανά m^2 επιφάνειας σώματος.
- **Για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας:** 0,75 mg την ημέρα ανά m^2 επιφάνειας σώματος. Κατά τη θεραπεία του καρκίνου της μήτρας, η τοποτεκάνη θα σας δίδεται μαζί με κάποιο άλλο φάρμακο, που ονομάζεται σισπλατίνη. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με τη σωστή δόση της

σισπλατίνης.

Πώς χορηγείται η τοποτεκάνη

Το Topotecan Hospira είναι ένα πυκνό διάλυμα, το οποίο θα αραιώνεται πριν τη χρήση. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα σας χορηγήσουν τη δόση της τοποτεκάνης που πρέπει να λάβετε με έγχυση (στάγδην). Συνήθως χορηγείται σε φλέβα στο βραχίονά σας, μέσα σε χρονικό διάστημα περίπου 30 λεπτών.

Διάρκεια της θεραπείας

Η θεραπεία σας μπορεί να ποικίλει και θα εξαρτηθεί από τα αποτελέσματα των τακτικών εξετάσεων του αίματός σας. Οι τυπικοί κύκλοι θεραπείας αναγράφονται παρακάτω.

- **Για καρκίνο ωοθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα:** η θεραπεία θα σας χορηγείται συνήθως μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες.
- **Για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας:** η θεραπεία θα σας χορηγείται συνήθως μία φορά την ημέρα για 3 ημέρες.

Κανονικά, αυτός ο θεραπευτικός κύκλος θα επαναλαμβάνεται κάθε τρεις εβδομάδες, για όλες τις μορφές καρκίνου. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να σταματήσει η θεραπεία σας.

Εάν ανησυχείτε σχετικά με τη δόση σας ή τη διάρκεια της θεραπείας σας, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Topotecan Hospira μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε το γιατρό σας

Οι ακόλουθες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, καθώς ο ασθενής μπορεί να χρειασθεί να λάβει ενδοноσοκομειακή θεραπεία.

- **Σημεία λοίμωξης.** Η τοποτεκάνη μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο σώμα σας και να αυξήσει την πιθανότητα να εμφανίσετε κάποια λοίμωξη. Αυτό μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή. Θα γίνεται εξέταση αίματος για να ελεγχθεί αν έχει μειωθεί ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας. Σημεία που είναι ενδεικτικά λοίμωξης θα πρέπει να παρακολουθούνται και περιλαμβάνουν:

- πυρετό
- σοβαρή επιδείνωση της γενικής σας κατάστασης/υγείας
- τοπικά συμπτώματα, όπως πονόλαιμο ή ουρολογικά προβλήματα (για παράδειγμα, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, που μπορεί να είναι σημείο λοίμωξης της ουροποιητικής οδού)

- **Σοβαρός στομαχικός πόνος, πυρετός και πιθανώς διάρροια (σπάνια με αίμα)**

Μερικές φορές, τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι ένδειξη φλεγμονής του εντέρου (*κολίτιδα*)

Οι ακόλουθες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

- **Φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια).** Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας είναι υψηλότερος εάν πάσχετε από προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο, ή εάν έχετε λάβει προηγούμενη ακτινοθεραπεία στους πνεύμονες, ή εάν έχετε λάβει στο παρελθόν φάρμακα που προκάλεσαν βλάβη στους πνεύμονες. Τα σημεία της φλεγμονής των πνευμόνων περιλαμβάνουν :

- δυσκολία στην αναπνοή
- βήχα
- πυρετό

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές. Εάν κάποια από αυτές δημιουργεί πρόβλημα, ενημερώστε κάποιο γιατρό.

- Γενικό αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης (παροδική *αναιμία*). Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστείτε μετάγγιση αίματος.
- Ασυνήθη σχηματισμό μωλώπων ή αιμορραγία, που προκαλούνται από τη μείωση του αριθμού των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη του αίματος. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αιμορραγία από σχετικά μικρά τραύματα, όπως ένα μικρό κόψιμο. Σπάνια, μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρή. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας για το πώς να ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Απώλεια βάρους και απώλεια της όρεξης (*ανορεξία*), κόπωση, αδυναμία
- Ναυτία, έμετος, διάρροια, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα
- Φλεγμονή και έλκη στο στόμα, στη γλώσσα ή στα ούλα
- Υψηλή θερμοκρασία σώματος (*πυρετός*)
- Τριχόπτωση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές. Εάν κάποια από αυτές δημιουργεί πρόβλημα, ενημερώστε κάποιο γιατρό.

- Αντιδράσεις αλλεργίας ή υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένου εξανθήματος)
- Κιτρίνισμα του δέρματος (ίκτερος)
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Αίσθημα φαγούρας
- Μυϊκός πόνος

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες. Εάν κάποια από αυτές δημιουργεί πρόβλημα, ενημερώστε κάποιο γιατρό.

- Σοβαρές αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις
- Πρήξιμο προκαλούμενο από συσσώρευση υγρών (αγγειοοίδημα)
- Ήπιος πόνος και φλεγμονή στη θέση ένεσης
- Εξάνθημα με φαγούρα (ή κνίδωση)

Σημείωση για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας: Εάν λαμβάνετε θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, θα σας χορηγείται συνήθως και ένα άλλο φάρμακο, που ονομάζεται σισπλατίνη, μαζί με τη θεραπεία με την τοποτεκάνη. Μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες και από την αγωγή της σισπλατίνης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται στο φύλλο οδηγιών για το χρήστη της σισπλατίνης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον **γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ΤΟΡΟΤΕΚΑΝ ΗΟΣΠΙΡΑ

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Torotecan Hospira μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο χάρτινο κουτί μετά το ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό χάρτινο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μετά από το άνοιγμα, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το Torotecan Hospira μπορεί να χρησιμοποιηθεί για χρονικό διάστημα μέχρι 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (προστατευμένο από το φως) ή σε θερμοκρασία δωματίου (σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού).

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν ορατά σωματίδια, το φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Torotecan Hospira

Η δραστική ουσία στο Torotecan Hospira είναι η τοποτεκάνη (ως υδροχλωρικό άλας). 1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας). Κάθε φιαλίδιο 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 4 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).

Τα άλλα συστατικά είναι: τρυγικό οξύ (E334), ύδωρ για ενέσιμα και υδροχλωρικό οξύ (E507) ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH του διαλύματος).

Εμφάνιση του Torotecan Hospira και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Torotecan Hospira είναι ένα διαυγές, κίτρινο προς κίτρινο-πράσινο, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση που διατίθεται σε διάφανα γυάλινα φιαλίδια, καθένα από τα οποία περιέχει 4 ml πυκνού διαλύματος. Το Torotecan Hospira διατίθεται σε δύο μεγέθη συσκευασίας, που περιέχουν 1 φιαλίδιο ή 5 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley

Maidenhead
SL6 6RJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Η

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN, Almere
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικάς με αυτό το φάρμακο, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας:

BE / LU
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

LT
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG
Alvogen Pharma Bulgaria Ltd
Tel: + 359 2 441 7136

HU
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

CZ
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

MT
Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

DK
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

NL
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

DE
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

EL
Aenorasis S.A.
Tel: + 30 210 6136332

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

ES
Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

FR
Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

RO
Alvogen Romania SRL
Tel: +(40) 21 351 0286

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

IE
Hospira Ireland Sales Limited
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

FI
Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

IT
Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

UK
Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

Φύλαξη, Χρήση, Χειρισμός & Απόρριψη του Topotecan Hospira

Φύλαξη

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχθεί: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην ψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό χάρτινο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Χρήση

Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για πλήρεις πληροφορίες.

Το Topotecan Hospira 4 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χρειάζεται αραίωση έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να κυμαίνεται μεταξύ 25 και 50 μικρογραμμάρια/ml, πριν από τη χορήγηση στον ασθενή. Τα εγκεκριμένα μέσα αραίωσης για το πυκνό διάλυμα είναι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) και το ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 %). Χρησιμοποιήστε μια άσηπτη μέθοδο για την περαιτέρω αραίωση του διαλύματος προς έγχυση.

Τα παρεντερικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το Topotecan Hospira είναι ένα κίτρινο/κιτρινο-πράσινο διάλυμα. Πριν από τη χορήγηση του πρώτου κύκλου τοποτεκάνης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν αρχικό αριθμό ουδετερόφιλων $\geq 1,5 \times 10^9/l$, αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και επίπεδα αιμοσφαιρίνης $\geq 9 \text{ g/dl}$ (μετά από μετάγγιση, εάν απαιτείται). Η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία θα πρέπει να τίθενται υπό έλεγχο. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία: Καρκίνωμα ωοθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα

Αρχική δόση: δόση $1,5 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος/ημέρα, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών, επί 5 διαδοχικές ημέρες, με μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ της έναρξης κάθε κύκλου.

Επόμενες δόσεις: Η τοποτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης $\geq 9 \text{ g/dl}$ (μετά από μετάγγιση, εάν απαιτείται).

Δοσολογία: Καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας

Αρχική δόση: δόση $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ χορηγούμενη ως 30-λεπτη ενδοφλέβια έγχυση ημερησίως, τις ημέρες 1, 2 και 3. Η σισπλατίνη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 σε δόση $50 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ μετά τη δόση της τοποτεκάνης. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους ή μέχρι εξέλιξης της νόσου.

Επόμενες δόσεις: Η τοποτεκάνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $1,5 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $100 \times 10^9/l$ και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερο ή ίσο του 9 g/dl (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

Δοσολογία: Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Τα περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία: Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα. Η χρήση δεν συνιστάται.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχτεί για 24 ώρες στους 25°C , σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού και στους 2°C - 8°C με προστασία από το φως. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι πάνω από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C , εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Χειρισμός και απόρριψη

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθειες διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων:

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί επαρκώς στην παρασκευή, χορήγηση και απόρριψη των κυτταροτοξικών παραγόντων
- Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους από το προσωπικό να δουλεύουν με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Το προσωπικό που χειρίζεται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να φοράει επαρκή προστατευτική ενδυμασία, συμπεριλαμβανομένων μάσκας, προστατευτικών γυαλιών και γαντιών.
- Όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν για την ετοιμασία, τη χορήγηση και τον καθαρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους για απορρίμματα υψηλού κινδύνου, ώστε να γίνει αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία. Ενώ απορρίπτονται, τα υγρά απόβλητα θα πρέπει να ξεπλένονται με άφθονες ποσότητες νερού.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, θα πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με μεγάλες ποσότητες νερού. Σε περίπτωση που σημειωθεί ερεθισμός, ο οποίος δεν υποχωρεί, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή γιατρού.
- Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.