

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 3 mg топотекан (topotecan) (под формата на хидрохлорид).

Всеки еднодозов флакон от 1 ml съдържа 3 mg топотекан.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър светложълт до оранжев разтвор, $pH \leq 1,2$

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапия с топотекан е показана за лечение на пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), при които повторното приложение на лечението от първа линия не се приема за подходящо (вж. точка 5.1).

Топотекан в комбинация с цисплатин е показан при пациенти с рецидивирал цервикален карцином след лъчетерапия и при пациенти с IVB стадий на заболяването. При пациенти, лекувани с цисплатин е необходим продължителен период без прием на лекарства, за да се назначи терапия с комбинацията (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При приложение в комбинация с цисплатин е необходимо да се вземе предвид пълната лекарствена информация за цисплатин.

Преди началото на първия курс с топотекан пациентите трябва да имат изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и ниво на хемоглобина $\geq 9 g/dl$ (след кръвопреливане при необходимост).

Дребноклетъчен белодробен карцином

Първоначална доза

Препоръчаната доза топотекан е $1,5 mg/m^2$ телесна повърхност дневно, под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно за пет последователни дни с интервал от три седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи докато заболяването прогресира (вж. точки 4.8 и 5.1).

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава, само ако броят на неутрофилите е $\geq 1 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарства (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с $0,25 \text{ mg/m}^2$ на ден до $1,25 \text{ mg/m}^2$ на ден (която впоследствие да бъде намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин при намаляване на броя на тромбоцитите под $25 \times 10^9/l$. В клинични изпитвания, когато дозата е била намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с топотекан е било преустановено.

Цервикален карцином

Първоначална доза

Препоръчваната доза топотекан е $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно през 1-ви, 2-ри и 3-ти ден. Цисплатин се прилага под формата на интравенозна инфузия през 1-вия ден в доза $50 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ и след прилагане на дозата топотекан. Тази схема на лечение се повтаря на всеки 21 дни за шест курса или до прогрес на заболяването.

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само, ако броят на неутрофилите е по-голям или равен на $1,5 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е по-голям или равен на $100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е по-високо или равно на 9 g/dl (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарства (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с 20 % до $0,60 \text{ mg/m}^2$ на ден за следващите курсове (която впоследствие да бъде намалена до $0,45 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да се намалят по същия начин, ако броят на тромбоцитите падне под $25 \times 10^9/l$.

Доза при пациенти с бъбречно увреждане

Монотерапия (Дребноклетъчен белодробен карцином)

Данните, на базата на които може да се препоръча доза при пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$, са недостатъчни. Ограничените данни показват, че дозата трябва да се намали при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчителната доза при монотерапия с топотекан при пациенти с карцином на яйчника или дребноклетъчен белодробен карцином и с креатининов клирънс между 20 и 39 ml/min е $0,75 \text{ mg/m}^2$ на ден за пет последователни дни.

Комбинирана терапия (Цервикален карцином)

В клинични проучвания с топотекан в комбинация с цисплатин за лечение на цервикален карцином е било иницирано лечение само при пациенти със серумен креатинин по-нисък или

равен на 1,5 mg/dl. Ако по време на комбинираната терапия с топотекан/цисплатин серумният креатинин превиши 1,5 mg/dl, се препоръчва да се вземе предвид пълната лекарствена информация за намаляване/продължаване на дозата цисплатин. Ако се преустанови приемът на цисплатин има недостатъчно данни относно продължаване с монотерапия с топотекан при пациенти с цервикален карцином.

Педиатрична популация

Опитът при деца е ограничен, по тази причина не може да се даде препоръка за лечение на педиатрични пациенти с топотекан (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Употребата на топотекан трябва да бъде ограничена до специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (вж. точка 6.6).

Концентрацията на топотекан във флакон от 1 ml е по-висока (3 mg/ml), отколкото при други продукти, съдържащи топотекан. Важно е преди употреба Topotecan Eagle да се разрежи допълнително (вж. точка 6.6).

Трябва да се обръща внимание на концентрацията, в противен случай може да се получи животозастрашаващо предозиране.

Topotecan Eagle съдържа по-висока дозова концентрация (3 mg/ml), отколкото други продукти, съдържащи топотекан за интравенозна инфузия (обикновено 1 mg/ml). Topotecan Eagle трябва да се разрежи до крайна концентрация между 25 µg/ml и 50 µg/ml (вж. точка 6.6 за инструкциите за разреждане).

4.3 Противопоказания

Топотекан е противопоказан при пациенти, които

- имат анамнеза за тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- кърмят (вж. точка 4.6)
- вече страдат от тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, което се определя от изходния брой на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/l$ и/или броя на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Topotecan Eagle изисква подходящо разреждане преди употреба. Концентрацията на топотекан в Topotecan Eagle се различава от тази в другите продукти, съдържащи топотекан (вж. точка 6.6 за допълнителни инструкции относно разреждането).

Трябва да се обръща внимание на концентрацията, в противен случай може да се получи животозастрашаващо предозиране.

Topotecan Eagle съдържа по-висока дозова концентрация (3 mg/ml), отколкото при други продукти, съдържащи топотекан за интравенозна инфузия (обикновено от 1 mg/ml). Topotecan Eagle трябва да се разрежи до крайна концентрация между 25 µg/ml и 50 µg/ml (виж точка 6.6 за инструкциите за разреждане).

Хематологичната токсичност е свързана с дозата и затова пълната кръвна картина, включително броят на тромбоцитите, трябва да се проследяват редовно (вж. точка 4.2).

Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини тежка миелосупресия. При пациенти, лекувани с топотекан е съобщавана миелосупресия, водеща до сепсис и смърт поради сепсис (вж. точка 4.8).

Топотекан-индуцирана неутропения може да бъде причина за неутропеничен колит. В клинични проучвания с топотекан са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на неутропеничен колит. При пациенти с повишена температура, неутропения и съпътстваща коремна болка трябва да се има предвид възможността за неутропеничен колит.

Топотекан е свързан със съобщения за интерстициална белодробна болест (ILD), някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Основните рискови фактори включват анамнеза за ILD, белодробна фиброза, белодробен рак, торакално излагане на радиация и употреба на пневмотоксични лекарства и/или колониостимулиращи фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, насочващи към ILD (напр. кашлица, повишена температура, диспнея и/или хипоксия) и лечението с топотекан трябва да се прекрати, ако се потвърди нова диагноза ILD.

Монотерапията с топотекан и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид, когато се предписва топотекан, напр. при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи, при които се обмисля терапия.

Подобно на очакванията при пациентите в лошо общо състояние (PS > 1) се наблюдава по-слаб отговор и повече случаи с усложнения като повишена температура, инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не са се влошили до стойност на общото състояние 3.

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс < 20 ml/min) или тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин > 10 mg/dl) вследствие на цироза. Не се препоръчва приложение на топотекан при тези групи пациенти.

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) е бил прилаган топотекан, интравенозно, 1,5 mg/m² за пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Обаче има недостатъчно налични данни, за да се направят препоръки за дозиране при тази група пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* изпитвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.

Топотекан инхибира човешките P450 ензими (вж. точка 5.2). В популационно изпитване с интравенозно приложение едновременно прилагане на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна и неактивна форма).

За подобряване на поносимостта при комбиниране на топотекан с други химиотерапевтични средства може да се изисква намаляване на дозата на всеки от лекарствените продукти. Въпреки това, при комбиниране с продукти, съдържащи платина, се наблюдава отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 1-вия или 5-ия ден от приема на топотекан. Ако на 1-вия ден от приема на топотекан е приложен цисплатин или карбоплатина за подобряване на поносимостта, е необходимо дозите на всяко от лекарствата да бъдат намалени в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-ия ден от приема на топотекан.

При приложение на топотекан (0,75 mg/m²/ден за пет последователни дни) и цисплатин (60 mg/m²/ден през 1-вия ден) при 13 пациенти с карцином на яйчника е установено слабо

повишаване на AUC (12 %, n = 9) и C_{max} (23 %, n = 11) през 5-тия ден. Смята се, че това повишение е малко вероятно да бъде от клинично значение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Както при всяка цитотоксична химиотерапия, когато с топотекан се лекува единият или другият партньор, трябва да се препоръчат ефективни контрацептивни методи.

Жени с детероден потенциал

В предклинични изпитвания е установено, че топотекан води до ембриофетален леталитет и малформации (вж. точка 5.3). Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини увреждане на фетуса и по тази причина жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с топотекан.

Бременност

Ако топотекан е прилаган по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с топотекан, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Топотекан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Въпреки че не е установено дали топотекан се екскретира в човешкото мляко, кърменето трябва да се прекъсне при започване на лечението.

Фертилитет

При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3). Все пак, както и други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан е генотоксичен и не може да се изключат ефекти върху фертилитета, включително мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини, в случай на персистиращи умора и астения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При проучвания за определяне на дозировката, включващи 523 пациенти с рецидивиращ овариален карцином и 631 пациенти с рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином, е установено, че при монотерапия с топотекан лимитираща дозата токсичност е хематологичната. Токсичността е била предвидима и обратима. Не са наблюдавани признаци на кумулативна хематологична или нехематологична токсичност.

Профилът на нежелани събития за топотекан, приложен в комбинация с цисплатин в клинични проучвания за цервикален карцином е в съответствие с този, наблюдаван при монотерапия с топотекан. Общата хематологична токсичност е по-ниска при пациенти, лекувани с топотекан в комбинация с цисплатин в сравнение с монотерапия с топотекан, но е по-висока от тази при самостоятелното приложение на цисплатин.

Допълнителни нежелани събития са наблюдавани, когато топотекан е прилаган в комбинация с цисплатин, но тези събития са наблюдавани при монотерапия с цисплатин и не се отнасят за топотекан. За пълния списък от нежелани събития, свързани с употреба на цисплатин трябва да се вземе предвид лекарствената информация за цисплатин.

Обединените данни за безопасността при монотерапия с топотекан са представени по-долу.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органни класове и абсолютна честота (всички съобщени случаи). Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), включително отделни съобщения и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: фебрилна неутропения, неутропения (вж. Стомашно-чревни нарушения), тромбоцитопения, анемия, левкопения.

Чести: панцитопения

С неизвестна честота: тежко кървене (свързано с тромбоцитопения)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: интерстициална белодробна болест (някои случаи са били с фатален изход)

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки), запек, коремна болка¹, мукозит

¹ Като усложнение на топотекан-индуцирана неутропения е съобщаван неутропеничен колит, включително фатален неутропеничен колит (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: алоpecia

Чести: сърбеж

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: анорексия (която може да бъде тежка)

Инфекции и инфестации

Много чести: инфекция

Чести: сепсис²

² Случаи с фатален изход, дължащи се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: гирексия, астения, умора

Чести: неравнотеж

Много редки: екстравазация³.

³ Случаи на екстравазация са съобщавани много рядко. Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специфично лечение.

Нарушения на имунната система

Чести: реакция на свръхчувствителност, включително обрив

Редки: анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария

Хепатобилиарни нарушения

Чести: хипербилирубинемия

Честотата на случаите на посочените по-горе нежелани събития вероятно е по-висока при пациентите в лошо общо състояние (вж. точка 4.4).

Посочените по-долу честоти, свързани с хематологични и нехематологични нежелани ефекти, представляват съобщенията за нежеланите ефекти, приемани като свързани/вероятно свързани с лечението с топотекан.

Хематологични

Неутропения: Тежка неутропения (брой неутрофили $< 0,5 \times 10^9/l$) по време на първия курс е наблюдавана при 55 % от пациентите, а при продължителност $\geq$ седем дни при 20 % и общо при 77 % от пациентите (39 % от курсовете). Във връзка с тежката неутропения са наблюдавани повишена температура или инфекция при 16 % от пациентите по време на първия курс на лечение и общо при 23 % от пациентите (6 % от курсовете). Медианата на времето за развитие на тежка неутропения е било девет и медианата на продължителността седем дни. Тежката неутропения е продължила повече от седем дни при общо 11 % от курсовете. От всичките пациенти, участвали в клинични изпитвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са развили тежка неутропения), при 11 % (4 % от курсовете) е наблюдавана повишена температура и при 26 % (9 % от курсовете) е наблюдавана инфекция. В допълнение на това, 5 % от всички лекувани пациенти (1 % от курсовете на лечение) са развили сепсис (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения: Тежка тромбоцитопения (тромбоцити по-малко от $25 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 25 % от пациентите (8 % от курсовете), а умерена (тромбоцити между $25,0$ и $50,0 \times 10^9/l$) при 25 % от пациентите (15 % от курсовете). Медианата на времето за развитие на тежка тромбоцитопения е било на 15-тия ден, а медианата на продължителността била пет дни. При 4 % от курсовете са правени трансфузии на тромбоцити. Съобщенията за значителни последиствия, свързани с тромбоцитопения, включително фатални случаи поради туморни кръвоизливи, са били редки.

Анемия: Средна до тежка анемия ($Hb \leq 8,0$ g/dl) при 37 % от пациентите (14 % от курсовете). При 52 % от пациентите (21 % от курсовете) са направени трансфузии на еритроцитна маса.

Нехематологични

Често съобщавани нехематологични нежелани ефекти са тези от страна на стомашно-чревния тракт като гадене (52 %), повръщане (32 %) и диария (18 %), констипация (9 %) и мукозит (14 %). Случаите на тежки (степен 3 или 4) гадене, повръщане, диария и мукозит са били съответно 4, 3, 2 и 1 %.

При 4 % от пациентите е съобщавана и слаба коремна болка.

Умора е наблюдавана при приблизително 25 %, а астения при 16 % от пациентите по време на лечение с топотекан. Случаите на тежки (степен 3 или 4) умора и астения са били съответно 3 и 3 %.

Цялостна или ясно изразена алоpecia е наблюдавана при 30 % от пациентите, а частична алоpecia - при 15 % от пациентите.

Други тежки събития, настъпващи при пациентите, регистрирани като свързани или вероятно свързани с лечението с топотекан, са били анорексия (12 %), неразположение (3 %) и хипербилирубинемия (1 %).

Рядко са съобщавани реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции. В клинични изпитвания обрив е съобщаван при 4 % от пациентите, а сърбеж при 1,5 % от пациентите.

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране на топотекан. Очаква се основните усложнения при предозиране да бъдат супресия на костния мозък и мукозити.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX17.

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим който участва непосредствено в репликацията на ДНК, като освобождава торзионното напрежение пред движещата се репликационна вилица. Топотекан инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разцепената на две вериги ДНК, който е междинен етап на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво последствието от инхибирането на топоизомераза-I от топотекан е индукцията на протеин-свързани ДНК едноверижни разкъсвания.

Рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином

Изпитване във фаза III (изпитване 478) сравнява топотекан, приет перорално, плюс най-добрата поддържаща терапия (BSC) (n = 71) с BSC самостоятелно (n = 70) при пациенти с рецидив след лечение от първа линия (медиана на времето до прогресия (TTP) при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан + BSC, 90 дни за BSC) и при които повторно лечение с интравенозна химиотерапия не се счита за подходящо. Групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC е имала статистически значимо подобрение в общата преживяемост в сравнение с групата само на BSC (Log-rank p = 0,0104). Некоригираният коефициент на риск в групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC в сравнение с групата само на BSC е бил 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Медианата на преживяемост при пациентите, лекувани с топотекан + BSC е била 25,9 седмици (95 % C.I. 18,3; 31,6), в сравнение с 13,9 седмици (95 % C.I. 11,1; 18,6) при пациентите, приемащи само BSC (p = 0,0104).

Съобщенията на самите пациенти за симптомите при използване на открит метод за оценяване показват последователна тенденция на облекчаване на симптомите при топотекан, приложен перорално + BSC.

Проведени са едно изпитване фаза II (изпитване 065) и едно изпитване фаза III (изпитване 396) за оценка на ефикасността на топотекан, приложен перорално, спрямо топотекан, приложен интравенозно, при пациенти, които са имали рецидив ≥ 90 дни след завършването на една предхождаща схема на химиотерапия (вж. таблица 1). Топотекан, приложен перорално и топотекан, приложен интравенозно, са били свързани със сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивиращ чувствителен дребноклетъчен белодробен карцином при съобщенията на самите пациенти по откритата скала за оценка на симптомите във всяко от тези две проучвания.

Таблица 1. Обобщение на преживяемостта, степента на повлияване и времето до прогресия при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином, лекувани с, перорално или интравенозно приложен топотекан

	Изпитване 065		Изпитване 396	
	топотекан - перорално	топотекан - интравенозно	топотекан - перорално	топотекан - интравенозно
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Медианна преживяемост (седмици) (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)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Степен на повлияване (%) (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	11,9 (5,3; 28,5)
Разлика в степента на повлияване (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Медианно време до прогресия (седмици) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,5 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = общ брой лекувани пациенти

CI = Доверителен интервал

В друго рандомизирано изпитване във фаза III, сравняващо интравенозно приложен топотекан с циклофосфамид, Адриаамин (доксорубин) и винкристин (CAV) при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином, общото ниво на отговор е 24,3 % за групата на топотекан, сравнено с 18,3 % за групата на CAV. Средното време до прогресия е сходно в двете групи (13,3 седмици и съответно 12,3 седмици). Средната преживяемост за двете групи е съответно 25,0 и 24,7 седмици. Съотношението на риска за преживяване за I.V. топотекан спрямо CAV е 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

Честотата на повлияване при топотекан в комбинираната програма за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином (n = 480) при пациенти с рецидив на болестта, чувствителни на лечението от първа линия, е 20,2 %. Средната преживяемост е била 30,3 седмици (95 % CI: 27,6; 33,4).

В популация от пациенти с рефрактерен дребноклетъчен белодробен карцином (такива, които не отговарят на лечение от първа линия), честотата на повлияване от топотекан е била 4,0 %.

Цервикален карцином

В рандомизирано, сравнително проучване фаза III, проведено при Гинекологична Онкологична Група (GOG 0179) топотекан плюс цисплатин (n = 147) е сравнен с цисплатин самостоятелно (n = 146) за лечение на хистологично потвърден, персистиращ, рецидивирал или стадий IVB цервикален карцином, където хирургично лечение и/или лъчетерапия не са били подходящи. Режимът топотекан плюс цисплатин е показал статистически значимо превъзходство спрямо монотерапията с цисплатин по отношение на общата преживяемост след коригиране за междинен анализ (Log-rank p = 0,033).

Таблица 2. Резултати от проучване GOG-0179

ITT популация		
	Цисплатин 50 mg/m ² д. 1 q21 д.	Цисплатин 50 mg/m ² д. 1 + Топотекан 0,75 mg/m ² дх3 q21
Преживяемост (месеци)	(n = 146)	(n = 147)
Средна (95 % C.I.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-стойност	0,033	
Пациенти, които не са лекувани с Цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 46)	(n = 44)
Средна (95 % C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Пациенти, лекувани с Цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 72)	(n = 69)
Средна (95 % C.I.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,85 (0,59; 1,21)	

При пациенти (n = 39) с рецидив в рамките на 180 дни след химиолъчетерапия с цисплатин средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 4,6 месеца (95 % C.I.: 2,6; 6,1) спрямо 4,5 месеца (95 % C.I.: 2,9; 9,4) за рамото цисплатин при коефициент на риска 1,15 (0,59; 2,23). При пациенти (n = 102) с рецидив след 180 дни средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 9,4 месеца (95 % C.I.: 7; 12,6) спрямо 6,3 месеца (95 % C.I.: 4,9; 9,5) за рамото цисплатин при коефициент на риска 0,75 (0,49; 1,16).

Педиатрична популация

Топотекан е проучен също и при педиатрична популация, но са налице само ограничени данни за ефикасност и безопасност.

В отворено проучване, включващо деца (n = 108, възраст: дете до 16 години) с рецидивирали или прогресирали масивни тумори, топотекан е бил прилаган като начална доза от 2,0 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия за пет дни с повторение на всеки три седмици до една година в зависимост от отговора към терапията. Туморните типове са включвали сарком на Ewing / ранен невроектодермален тумор, невробластом, остеобластом и рабдомиосарком. Антитуморна активност е доказана основно при пациенти с невробластом. Токсичността на топотекан при педиатрични пациенти с рецидивирали и неподатливи масивни тумори е била подобна на тази, наблюдавана в миналото при възрастни пациенти. В това проучване, четиридесет и шест (43 %) пациенти са приемали фактор G-CSF за 192 (42,1 %) курса; шестдесет и пет (60 %) са получавали преливане на еритроцитна маса и петдесет (46 %) на тромбоцити за 139 и съответно за 159 курса (30,5 % и 34,9 %). На основата на доза-лимитиращата токсичност на миелосупресията във фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти с неподатливи масивни тумори е била установена максимална поносима доза (MTD) 2,0 mg/m²/ден с фактор G-CSF и 1,4 mg/m²/ден без фактор G-CSF (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение в дози от 0,5 до 1,5 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия на ден за пет дни, топотекан показва висок плазмен клирънс от 62 l/h (SD 22), съответстващ приблизително на 2/3 от кръвотока през черния дроб. Също така топотекан има голям обем на разпределение, приблизително 132 l, (SD 57) и относително кратък елиминационен полуживот от 2-3 часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри не предполага промяна във фармакокинетиката при 5-дневен период на приложение. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на повишаването на дозата. При многократно прилагане на дневната доза има малка или няма кумулация на топотекан и няма данни за промяна на фармакокинетиката след многократно прилагане. Предклиничните изпитвания показват, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35 %) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

При човека елиминирането на топотекан е изследвано само частично. Основният път на елиминиране на топотекан е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен.

Чрез метаболизъм се елиминират < 10 % от топотекан. N-десметил метаболитът, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчни проби, е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното съотношение на AUC на метаболит:основно вещество е по-малко от 10 %, както за общия топотекан, така и за топотекан лактона. В урината са открити метаболит на топотекан от O-глюкуронидирането и N-десметил-топотекан.

Общото елиминиране на вещества, свързани с лекарствения продукт, след 5-дневно приложение на топотекан е 71 до 76 % от интравенозно приложената доза. Приблизително 51 % е екскретиран като общ топотекан, а 3 % е екскретиран под формата на N-десметил топотекан в урината. Елиминирането на топотекан с фецеса е 18 %, докато елиминирането на N-десметил топотекан с фецеса е 1,7 %. Като цяло, N-десметил метаболитът представлява средно по-малко от 7 % (в рамките на 4-9 %) от общото количество вещества, свързани с лекарствения продукт, които се екскретират с урината и фецеса. Топотекан-O-глюкуронид и N-десметил топотекан-O-глюкуронид в урината са по-малко от 2,0 %.

Данни от проучване *in vitro* с използване на човешки чернодробни микrozоми, показват образуването на малки количества N-деметиран топотекан. *In vitro*, топотекан не инхибира човешките P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропиримидин и ксантин оксидаза.

При приложение с цисплатин (цисплатин 1-ви ден, топотекан 1-ви до 5-ти ден) клирънсът на топотекан е намалял през 5-тия ден в сравнение с 1-вия ден (19,1 l/h/m² в сравнение с 21,3 l/h/m² [n = 9]) (вж. точка 4.5).

Плазменият клирънс при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Полуживотът на топотекан нараства с около 30 %, но не се наблюдава ясна промяна в обема на разпределение. Плазменият клирънс на общия топотекан (активна и неактивна форма) при пациенти с чернодробно увреждане намалява само с около 10 % в сравнение с контролната група пациенти.

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 41-60 ml/min) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Обемът на разпределение намалява слабо и по този начин полуживотът се удължава само с 14 %. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане плазменият клирънс на топотекан намалява до 34 % от стойността при контролната група пациенти. Средният полуживот се удължава от 1,9 до 4,9 часа.

При популационно проучване, голям брой фактори, включващи възраст, тегло и асцит не оказват значим ефект върху клирънса на общия топотекан (активна и неактивна форма).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на топотекан, приложен под формата на 30-минутна инфузия за пет дни е проучена в две изпитвания. Първото изпитване включва дози от 1,4 mg/m² до 2,4 mg/m² при деца (на възраст от 2 до 12 години, n = 18), юноши (на възраст от 12 до 16 години, n = 9) и млади хора (на възраст от 16 до 21 години, n = 9) с неподатливи масивни тумори. Второто изпитване включва дози от 2,0 mg/m² до 5,2 mg/m² при деца (n = 8), юноши (n = 3) и млади хора (n = 3) с левкемия. В тези изпитвания не е имало забележителни разлики във фармакокинетиката на топотекан при деца, юноши и млади пациенти с масивни тумори или левкемия, но данните са твърде ограничени, за да се направят определени изводи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради механизма на действието си топотекан е генотоксичен за клетките на белийници (клетки от миши лимфом и човешки лимфоцити) при условия *in vitro* и за клетки от костен мозък на мишка при условия *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, топотекан води до ембрио-фетален леталитет.

При проучвания за репродуктивна токсичност с топотекан при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжките или женските индивиди. Все пак при женските индивиди са наблюдавани свръховулация и слабо повишаване на загубите преди имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
18 месеца.

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по принцип не трябва да надвишават 24 часа при 20°C - 25°C и стайно осветление.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на веднъж отворения и разреден лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Един ml концентрат в прозрачен флакон от стъкло тип 1, със сива запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка със синьо полипропиленово отчупващо се капаче, и с жълт пръстен около флакона.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Трябва да се следват стандартните процедури за правилно прилагане и изхвърляне на противораковите лекарства, а именно:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на разтваряне персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура. Течните отпадъци могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.

Инструкции за разреждане

Концентрацията трябва да бъде отбелязана, за да се избегне животозастрашаващо предозиране.

Topotecan Eagle концентрат е бистър жълт до оранжев на цвят и съдържа 3 mg/ml топотекан, което е по-висока концентрация отколкото при други, съдържащи топотекан, продукти за интравенозна инфузия.

Молим потребителя да съобщава за всякакви грешки при лечението.

Следващите таблици за дозиране трябва да се използват за справка:

Инструкции за приготвяне за интравенозно приложение при дребноклетъчен белодробен карцином

Телесна повърхност (m ²)	За препоръчана доза '1,5 mg/m ² '		За намалена доза '1,25 mg/m ² '		За намалена доза '1,0 mg/m ² '	
	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Инструкции за приготвяне за интравенозно приложение при цервикален карцином

Телесна повърхност (m ²)	За препоръчана доза '0.75 mg/m ² '		За намалена доза '0.60 mg/m ² '		За намалена доза '0.45 mg/m ² '	
	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,30	1,32	0,33	0,99

2,3	0,58	1,74	0,32	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Изисква се допълнително разреждане на Topotecan Eagle или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9% w/v), или на глюкоза 50 mg/ml (5% w/v), за да се постигне крайна концентрация на топотекан между 25 µg/ml и 50 µg/ml в инфузионния разтвор за пациента. Разреждането трябва да се извършва при стриктно спазване на асептични условия (например ламинарен (LAF) бокс).

Изхвърляне

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Обединено кралство
тел.: +1 (201) 326-5324
факс: +1 (201) 391-2430

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/744/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1 декември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от концентрата за инжекционен разтвор съдържа 3 mg топотекан (под формата на хидрохлорид).

Всеки мултидозов флакон от 5 ml съдържа 154 mg топотекан (topotecan).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър светложълт до оранжев разтвор, pH ≤ 1.2 .

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапия с топотекан е показана за лечение на пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), при които повторното приложение на лечението от първа линия не се приема за подходящо (вж. точка 5.1).

Топотекан в комбинация с цисплатин е показан при пациенти с рецидивирал цервикален карцином след лъчетерапия и при пациенти с IVB стадий на заболяването. При пациенти, лекувани с цисплатин е необходим продължителен период без прием на лекарства, за да се назначи терапия с комбинацията (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При приложение в комбинация с цисплатин е необходимо да се вземе предвид пълната лекарствена информация за цисплатин.

Преди началото на първия курс с топотекан пациентите трябва да имат изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и ниво на хемоглобина $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Дребноклетъчен белодробен карцином

Първоначална доза

Препоръчаната доза топотекан е $1,5 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност дневно, под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно за пет последователни дни с интервал от три седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи докато заболяването прогресира (вж. точки 4.8 и 5.1).

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава, само ако броят на неутрофилите е $\geq 1 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарства (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с $0,25 \text{ mg/m}^2$ на ден до $1,25 \text{ mg/m}^2$ на ден (която впоследствие да бъде намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин при намаляване на броя на тромбоцитите под $25 \times 10^9/l$. В клинични изпитвания, когато дозата е била намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с топотекан е било преустановено.

Цервикален карцином

Първоначална доза

Препоръчваната доза топотекан е $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно през 1-ви, 2-ри и 3-ти ден. Цисплатин се прилага под формата на интравенозна инфузия през 1-вия ден в доза $50 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ и след прилагане на дозата топотекан. Тази схема на лечение се повтаря на всеки 21 дни за шест курса или до прогрес на заболяването.

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само, ако броят на неутрофилите е по-голям или равен на $1,5 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е по-голям или равен на $100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е по-високо или равно на 9 g/dl (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарства (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с 20 % до $0,60 \text{ mg/m}^2$ на ден за следващите курсове (която впоследствие да бъде намалена до $0,45 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да се намалят по същия начин, ако броят на тромбоцитите падне под $25 \times 10^9/l$.

Доза при пациенти с бъбречно увреждане

Монотерапия (Дребноклетъчен белодробен карцином)

Данните, на базата на които може да се препоръча доза при пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$, са недостатъчни. Ограничените данни показват, че дозата трябва да се намали при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчителната доза при монотерапия с топотекан при пациенти с карцином на яйчника или дребноклетъчен белодробен карцином и с креатининов клирънс между 20 и 39 ml/min е $0,75 \text{ mg/m}^2$ на ден за пет последователни дни.

Комбинирана терапия (Цервикален карцином)

В клинични проучвания с топотекан в комбинация с цисплатин за лечение на цервикален карцином е било иницирано лечение само при пациенти със серумен креатинин по-нисък или

равен на 1,5 mg/dl. Ако по време на комбинираната терапия с топотекан/цисплатин серумният креатинин превиши 1,5 mg/dl, се препоръчва да се вземе предвид пълната лекарствена информация за намаляване/продължаване на дозата цисплатин. Ако се преустанови приемът на цисплатин има недостатъчно данни относно продължаване с монотерапия с топотекан при пациенти с цервикален карцином.

Педиатрична популация

Опитът при деца е ограничен, по тази причина не може да се даде препоръка за лечение на педиатрични пациенти с топотекам (вж. точки 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Употребата на топотекан трябва да бъде ограничена до специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (вж. точка 6.6).

Концентрацията на топотекан във флакон от 5 ml е по-висока (3 mg/ml), отколкото при други продукти, съдържащи топотекан. Важно е преди употреба Topotecan Eagle да се разрежи допълнително (вж. точка 6.6).

Трябва да се обръща внимание на концентрацията, в противен случай може да се получи животозастрашаващо предозиране.

Topotecan Eagle съдържа по-висока дозова концентрация (3 mg/ml), отколкото при други продукти, съдържащи топотекан за интравенозна инфузия (обикновено от 1 mg/ml). Topotecan Eagle трябва да се разрежи до крайна концентрация между 25 µg/ml и 50 µg/ml (вж. точка 6.6 за инструкциите за разреждане).

4.3 Противопоказания

Топотекан е противопоказан при пациенти, които

- имат анамнеза за тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- кърмят (вж. точка 4.6)
- вече страдат от тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, което се определя от изходния брой на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/l$ и/или броя на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Topotecan Eagle изисква подходящо разреждане преди употреба. Концентрацията на топотекан в Topotecan Eagle се различава от тази в другите продукти, съдържащи топотекан (вж. раздел 6.6 за допълнителни инструкции относно разреждането).

Трябва да се обръща внимание на концентрацията, в противен случай може да се получи животозастрашаващо предозиране.

Topotecan Eagle съдържа по-висока дозова концентрация (3 mg/ml), отколкото при други продукти, съдържащи топотекан за интравенозна инфузия (обикновено от 1 mg/ml). Topotecan Eagle трябва да се разрежи до крайна концентрация между 25 µg/ml и 50 µg/ml (вж. точка 6.6 за инструкциите за разреждане).

Хематологичната токсичност е свързана с дозата и затова пълната кръвна картина, включително броят на тромбоцитите, трябва да се проследяват редовно (вж. точка 4.2).

Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини тежка миелосупресия. При пациенти, лекувани с топотекан е съобщавана миелосупресия, водеща до сепсис и смърт поради сепсис (вж. точка 4.8).

Топотекан-индуцирана неутропения може да бъде причина за неутропеничен колит. В клинични проучвания с топотекан са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на неутропеничен колит. При пациенти с повишена температура, неутропения и съпътстваща коремна болка трябва да се има предвид възможността за неутропеничен колит.

Топотекан е свързан със съобщения за интерстициална белодробна болест (ILD), някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Основните рискови фактори включват анамнеза за ILD, белодробна фиброза, белодробен рак, торакално излагане на радиация и употреба на пневмотоксични лекарства и/или колониостимулиращи фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, насочващи към ILD (напр. кашлица, повишена температура, диспнея и/или хипоксия) и лечението с топотекан трябва да се прекрати, ако се потвърди нова диагноза ILD.

Монотерапията с топотекан и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид, когато се предписва топотекан, напр. при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи, при които се обмисля терапия.

Подобно на очакванията при пациентите в лошо общо състояние (PS > 1) се наблюдава по-слаб отговор и повече случаи с усложнения като повишена температура, инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не са се влошили до стойност на общо състояние 3.

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) или тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин ≥ 10 mg/dl) вследствие на цироза. Не се препоръчва приложение на топотекан на тези групи пациенти.

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) е бил прилаган топотекан, интравенозно, 1,5 mg/m² за пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Обаче има недостатъчно налични данни, за да се направят препоръки за дозиране при тази група пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* изпитвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.

Топотекан не инхибира човешките P450 ензими (вж. точка 5.2). В популационно изпитване с интравенозно приложение едновременно прилагане на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна и неактивна форма).

За подобряване на поносимостта при комбиниране на топотекан с други химиотерапевтични средства може да се изисква намаляване на дозата на всеки от лекарствените продукти. Въпреки това, при комбиниране с продукти, съдържащи платина, се наблюдава отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 1-вия или 5-ия ден от приема на топотекан. Ако на 1-вия ден от приема на топотекан е приложен цисплатин или карбоплатина за подобряване на поносимостта, е необходимо дозите на всяко от лекарствата да бъдат намалени в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-ия ден от приема на топотекан.

При приложение на топотекан ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ за пет последователни дни) и цисплатин ($60 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ през 1-вия ден) при 13 пациенти с карцином на яйчника е установено слабо повишаване на AUC (12 %, $n = 9$) и C_{max} (23 %, $n = 11$) през 5-тия ден. Смята се, че това повишение е малко вероятно да бъде от клинично значение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Както при всяка цитотоксична химиотерапия, когато с топотекан се лекува единият или другият партньор, трябва да се препоръчат ефективни контрацептивни методи.

Жени с детероден потенциал

В предклинични изпитвания е установено, че топотекан води до ембриофетален леталитет и малформации (вж. точка 5.3). Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини увреждане на фетуса и по тази причина жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с топотекан.

Бременност

Ако топотекан е прилаган по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с топотекан, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Топотекан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Въпреки че не е установено дали топотекан се екскретира в човешкото мляко, кърменето трябва да се прекъсне при започване на лечението.

Фертилитет

При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3). Все пак, както и други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан е генотоксичен и не може да се изключат ефекти върху фертилитета, включително мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини, в случай на персистиращи умора и астения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При проучвания за определяне на дозировката, включващи 523 пациенти с рецидивиращ овариален карцином и 631 пациенти с рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином, е установено, че при монотерапия с топотекан лимитираща дозата токсичност е хематологичната. Токсичността е била предвидима и обратима. Не са наблюдавани признаци на кумулативна хематологична или нехематологична токсичност.

Профилът на нежелани събития за топотекан, приложен в комбинация с цисплатин в клинични проучвания за цервикален карцином е в съответствие с този, наблюдаван при монотерапия с топотекан. Общата хематологична токсичност е по-ниска при пациенти, лекувани с топотекан в комбинация с цисплатин в сравнение с монотерапия с топотекан, но е по-висока от тази при самостоятелното приложение на цисплатин.

Допълнителни нежелани събития са наблюдавани, когато топотекан е прилаган в комбинация с цисплатин, но тези събития са наблюдавани при монотерапия с цисплатин и не се отнасят за топотекан. За пълния списък от нежелани събития, свързани с употреба на цисплатин трябва да се вземе предвид лекарствената информация за цисплатин.

Обединените данни за безопасността при монотерапия с топотекан са представени по-долу.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органи класове и абсолютна честота (всички съобщени случаи). Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), включително отделни съобщения и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: фебрилна неутропения, неутропения (вж. Стомашно-чревни нарушения), тромбоцитопения, анемия, левкопения.

Чести: панцитопения

С неизвестна честота: тежко кървене (свързано с тромбоцитопения)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: интерстициална белодробна болест (някои случаи са били с фатален изход)

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки), запек, коремна болка¹, мукозит

¹ Като усложнение на топотекан-индуцирана неутропения е съобщаван неутропеничен колит, включително фатален неутропеничен колит (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: алоpecia

Чести: сърбеж

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: анорексия (която може да бъде тежка)

Инфекции и инфестации

Много чести: инфекция

Чести: сепсис²

² Случаи с фатален изход, дължащи се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: пирексия, астения, умора

Чести: разположение

Много редки: екстравазация³

³ Случаи на екстравазация са съобщавани много рядко. Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специфично лечение.

Нарушения на имунната система

Чести: реакция на свръхчувствителност, включително обрив

Редки: анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария

Хепатобилиарни нарушения

Чести: хипербилирубинемия

Честотата на случаите на посочените по-горе нежелани събития вероятно е по-висока при пациентите в лошо общо състояние (вж. точка 4.4).

Посочените по-долу честоти, свързани с хематологични и нехематологични нежелани ефекти, представляват съобщенията за нежеланите ефекти, приемани като свързани/вероятно свързани с лечението с топотекан.

Хематологични

Неутропения: Тежка неутропения (брой неутрофили $< 0,5 \times 10^9/l$) по време на първия курс е наблюдавана при 55 % от пациентите, а при продължителност $\geq$ седем дни при 20 % и общо при 77 % от пациентите (39 % от курсовете). Във връзка с тежката неутропения са наблюдавани повишена температура или инфекция при 16 % от пациентите по време на първия курс на лечение и общо при 23 % от пациентите (6 % от курсовете). Медианата на времето за развитие на тежка неутропения е било девет и медианата на продължителността седем дни. Тежката неутропения е продължила повече от седем дни при общо 11 % от курсовете. От всичките пациенти, участвали в клинични изпитвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са развили тежка неутропения), при 11 % (4 % от курсовете) е наблюдавана повишена температура и при 26 % (9 % от курсовете) е наблюдавана инфекция. В допълнение на това, 5 % от всички лекувани пациенти (1 % от курсовете на лечение) са развили сепсис (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения: Тежка тромбоцитопения (тромбоцити по-малко от $25 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 25 % от пациентите (8 % от курсовете), а умерена (тромбоцити между $25,0$ и $50,0 \times 10^9/l$) при 25 % от пациентите (15 % от курсовете). Медианата на времето за развитие на тежка тромбоцитопения е било на 15-тия ден, а медианата на продължителността е била пет дни. При 4 % от курсовете са правени трансфузии на тромбоцити. Съобщенията за значителни последствия, свързани с тромбоцитопения, включително фатални случаи поради туморни кръвоизливи, са били редки.

Анемия: Средна до тежка анемия ($Hb \leq 8,0$ g/dl) при 39 % от пациентите (14 % от курсовете). При 52 % от пациентите (21 % от курсовете) са направени трансфузии на еритроцитна маса.

Нехематологични

Често съобщавани нехематологични нежелани ефекти са тези от страна на стомашно-чревния тракт като гадене (52 %), повръщане (39 %) и диария (18 %), констипация (9 %) и мукозит (14 %). Случаите на тежки (степен 3 или 4) гадене, повръщане, диария и мукозит са били съответно 4, 3, 2 и 1 %.

При 4 % от пациентите е съобщавана и слаба коремна болка.

Умора е наблюдавана при приблизително 25 %, а астения при 16 % от пациентите по време на лечение с топотекан. Случаите на тежки (степен 3 или 4) умора и астения са били съответно 3 и 3 %.

Цялостна или ясно изразена алоpecia е наблюдавана при 30 % от пациентите, а частична алоpecia при 15 % от пациентите.

Други тежки събития, настъпващи при пациентите, регистрирани като свързани или вероятно свързани с лечението с топотекан, са били анорексия (12 %), неразположение (3 %) и хипербилирубинемия (1 %).

Рядко са съобщавани реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции. В клинични изпитвания обрив е съобщаван при 4 % от пациентите, а сърбеж при 1,5 % от пациентите.

4.9 Предоziране

Няма известен антидот при предоziране на топотекан. Очаква се основните усложнения при предоziране да бъдат супресия на костния мозък и мукозити.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX17.

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим който участва непосредствено в репликацията на ДНК, като освобождава торзионното напрежение пред движещата се репликационна вилица. Топотекан инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разцепената на две вериги ДНК, който е междинен етап на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво последствието от инхибирането на топоизомераза-I от топотекан е индукцията на протеин-свързани ДНК едноверижни разкъсвания.

Рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином

Изпитване във фаза III (изпитване 478) сравнява топотекан, приет перорално, плюс най-добрата поддържаща терапия (BSC) (n = 71) с BSC самостоятелно (n = 70) при пациенти с рецидив след лечение от първа линия (медиана на времето до прогресия (TTP) при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан + BSC, 90 дни за BSC) и при които повторно лечение с интравенозна химиотерапия не се счита за подходящо. Групата с топотекан, приложен перорално, плюс BSC е имала статистически значимо подобрене в общата преживяемост в сравнение с групата, само на BSC (Log-rank p = 0,0104). Некоригираният коефициент на риск в групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC в сравнение с групата само на BSC е бил 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Медианата на преживяемост при пациентите, лекувани с топотекан + BSC е била 25,9 седмици (95 % C.I. 18,3; 31,6), в сравнение с 13,9 седмици (95 % C.I. 11,1, 18,6) при пациентите, приемащи само BSC (p = 0,0104).

Съобщенията на самите пациенти за симптомите при използване на открит метод за оценяване показват последователна тенденция на облекчаване на симптомите при топотекан, приложен перорално + BSC.

Проведени са едно изпитване фаза II (изпитване 065) и едно изпитване фаза III (изпитване 396) за оценка на ефикасността на топотекан, приложен перорално, спрямо топотекан, приложен интравенозно, при пациенти, които са имали рецидив ≥ 90 дни след завършването на една предхождаща схема на химиотерапия (вж. таблица 1). Топотекан, приложен перорално и топотекан, приложен интравенозно, са били свързани със сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивирал чувствителен дребноклетъчен белодробен карцином при съобщенията на самите пациенти по откритата скала за оценка на симптомите във всяко от тези две проучвания.

Таблица 1. Обобщение на преживяемостта, степента на повлияване и времето до прогресия при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином, лекувани с пероралноинтравенозно приложен топотекан

	Изпитване 065		Изпитване 396	
	топотекан - перорално	топотекан - интравенозно	топотекан - перорално	топотекан - интравенозно
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Медианна преживяемост (седмици) (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)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Степен на повлияване (%) (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	11,9 (15,3; 28,5)
Разлика в степента на повлияване (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Медианно време до прогресия (седмици) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,3 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = общ брой лекувани пациенти

CI = Доверителен интервал

В друго рандомизирано изпитване във фаза III, съпоставящо интравенозно приложен топотекан с циклофосфамид, Адриаамин (доксорубин) и винкристин (CAV) при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином, общото ниво на отговор е 24,3 % за групата на топотекан, сравнено с 18,3 % за групата на CAV. Средното време до прогресия е сходно в двете групи (13,3 седмици и съответно 12,3 седмици). Средната преживяемост за двете групи е съответно 25,0 и 24,7 седмици. Съотношението на риска за преживяване за I.V. топотекан спрямо CAV е 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

Честотата на повлияване при топотекан в комбинираната програма за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином (n = 480) при пациенти с рецидив на болестта, чувствителни на лечението от първа линия, е 20,2 %. Средната преживяемост е била 30,3 седмици (95 % CI: 27,6; 33,4).

В популацията от пациенти с рефрактерен дребноклетъчен белодробен карцином (такива, които не отговарят на лечение от първа линия) честотата на повлияване от топотекан е била 4,0 %.

Цервикален карцином

В рандомизирано, сравнително проучване фаза III, проведено при Гинекологична Онкологична Група (GOG 0179) топотекан плюс цисплатин (n = 147) е сравнен с цисплатин самостоятелно (n = 146) за лечение на хистологично потвърден, персистиращ, рецидивирал или стадий IVB цервикален карцином, където хирургично лечение и/или лъчетерапия не са били подходящи. Режимът топотекан плюс цисплатин е показал статистически значимо превъзходство спрямо монотерапията с цисплатин по отношение на общата преживяемост след коригиране за междинен анализ (Log-rank p = 0,033).

Таблица 2. Резултати от проучване GOG-0179

ITT популация		
	Цисплатин 50 mg/m ² д. 1 q21 д.	Цисплатин 50 mg/m ² д. 1 + Топотекан 0,75 mg/m ² дх3 q21
Преживяемост (месеци)	(n = 146)	(n = 147)
Средна (95 % C.I.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-стойност	0,033	
Пациенти, които не са лекувани с Цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 46)	(n = 44)
Средна (95 % C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Пациенти, лекувани с Цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 72)	(n = 69)
Средна (95 % C.I.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,85 (0,59; 1,21)	

При пациенти (n = 39) с рецидив в рамките на 180 дни след химиолъчетерапия с цисплатин средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 4,6 месеца (95 % C.I.: 2,6; 6,1) спрямо 4,5 месеца (95 % C.I.: 2,9; 9,4) за рамото цисплатин при коефициент на риска 1,15 (0,59; 2,23). При пациенти (n = 102) с рецидив след 180 дни средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 9,4 месеца (95 % C.I.: 7; 12,6) спрямо 6,3 месеца (95 % C.I.: 4,9; 9,5) за рамото цисплатин при коефициент на риска 0,75 (0,49; 1,16).

Педиатрична популация

Топотекан е проучен също и при педиатрична популация, но са налице само ограничени данни за ефикасност и безопасност.

В отворено проучване, включващо деца (n = 108, възраст: дете до 16 години) с рецидивирали или прогресирали масивни тумори, топотекан е бил прилаган като начална доза от 2,0 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия за пет дни с повторение на всеки три седмици до една година в зависимост от отговора към терапията. Туморните типове са включвали сарком на Ewing / ранен невроектодермален тумор, невробластом, остеобластом и рабдомиосарком. Антитуморна активност е доказана основно при пациенти с невробластом. Токсичността на топотекан при педиатрични пациенти с рецидивирали и неподатливи масивни тумори е била подобна на тази, наблюдавана в миналото при възрастни пациенти. В това проучване, четиридесет и шест (43 %) пациенти са приемали фактор G-CSF за 192 (42,1 %) курса; шестдесет и пет (60 %) са получавали преливане на еритроцитна маса и петдесет (46 %) на тромбоцити за 139 и съответно за 159 курса (30,5 % и 34,9 %). На основата на доза-лимитиращата токсичност на миелосупресията във фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти с неподатливи масивни тумори е била установена максимална поносима доза (MTD) 2,0 mg/m²/ден с фактор G-CSF и 1,4 mg/m²/ден без фактор G-CSF (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение в дози от 0,5 до 1,5 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия на ден за пет дни, топотекан показва висок плазмен клирънс от 62 l/h (SD 22), съответстващ приблизително на 2/3 от кръвотока през черния дроб. Също така топотекан има голям обем на разпределение, приблизително 132 l, (SD 57) и относително кратък елиминационен полуживот от 2-3 часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри не предполага промяна във фармакокинетиката при 5-дневен период на приложение. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на повишаването на дозата. При многократно прилагане на дневната доза има малка или няма кумулация на топотекан и няма данни за промяна на фармакокинетиката след многократно прилагане. Предклиничните изпитвания показват, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35 %) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

При човека елиминирането на топотекан е изследвано само частично. Основният път на елиминиране на топотекан е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен.

Чрез метаболизъм се елиминират < 10 % от топотекан. N-десметил метаболитът, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчни проби, е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното съотношение на AUC на метаболит: основно вещество е по-малко от 10 %, както за общия топотекан, така и за топотекан лактона. В урината са открити метаболит на топотекан от O-глюкуронидирането и N-десметил-топотекан.

Общото елиминиране на вещества, свързани с лекарствения продукт, след 5-дневно приложение на топотекан е 71 до 76 % от интравенозно приложената доза. Приблизително 51 % е екскретиран като общ топотекан, а 3 % е екскретиран под формата на N-десметил топотекан в урината. Елиминирането на топотекан с фецеса е 18 %, докато елиминирането на N-десметил топотекан с фецеса е 1,7 %. Като цяло, N-десметил метаболитът представлява средно по-малко от 7 % (в рамките на 4-9 %) от общото количество вещества, свързани с лекарствения продукт, които се екскретират с урината и фецеса. Топотекан-O-глюкуронид и N-десметил топотекан-O-глюкуронид в урината са по-малко от 2,0 %.

Данни от проучване *in vitro* с използване на човешки чернодробни микrozоми, показват образуването на малки количества N-деметиран топотекан. *In vitro*, топотекан не инхибира човешките P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропиримидин и ксантин оксидаза.

При приложение с цисплатин (цисплатин 1-ви ден, топотекан 1-ви до 5-ти ден) клирънсът на топотекан е намалял през 5-тия ден в сравнение с 1-вия ден (19,1 l/h/m² в сравнение с 21,3 l/h/m² [n = 9]) (вж. точка 4.5).

Плазменият клирънс при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Полуживотът на топотекан нараства с около 30 %, но не се наблюдава ясна промяна в обема на разпределение. Плазменият клирънс на общия топотекан (активна и неактивна форма) при пациенти с чернодробно увреждане намалява само с около 10 % в сравнение с контролната група пациенти.

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 41-60 ml/min) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Обемът на разпределение намалява слабо и по този начин полуживотът се удължава само с 14 %. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане плазменият клирънс на топотекан намалява до 34 % от стойността при контролната група пациенти. Средният полуживот се удължава от 1,9 до 4,9 часа.

При популационно проучване, голям брой фактори, включващи възраст, тегло и асцит не оказват значим ефект върху клирънса на общия топотекан (активна и неактивна форма).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на топотекан, приложен под формата на 30-минутна инфузия за пет дни е проучена в две изпитвания. Първото изпитване включва дози от 1,4 mg/m² до 2,4 mg/m² при деца (на възраст от 2 до 12 години, n = 18), юноши (на възраст от 12 до 16 години, n = 9) и млади хора (на възраст от 16 до 21 години, n = 9) с неподатливи масивни тумори. Второто изпитване включва дози от 2,0 mg/m² до 5,2 mg/m² при деца (n = 8), юноши (n = 3) и млади хора (n = 3) с левкемия. В тези изпитвания не е имало забележителни разлики във фармакокинетиката на топотекан при деца, юноши и млади пациенти с масивни тумори или левкемия, но данните са твърде ограничени, за да се направят определени изводи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради механизма на действието си топотекан е генотоксичен за клетките на бозайници (клетки от миши лимфом и човешки лимфоцити) при условия *in vitro* и за клетки от костен мозък на мишка при условия *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, топотекан води до ембрио-фетален леталитет.

При проучвания за репродуктивна токсичност с топотекан при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжките или женските индивиди. Все пак при женските индивиди са наблюдавани свръховулация и слабо повишаване на загубите преди имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хлороводородна киселина (E507) (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
3 години

След първото отваряне на флакона

Химическата и физическа стабилност при употреба е доказана за 14 дни при 20°C - 25°C, когато се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

От микробиологична гледна точка веднъж отворен продуктът може да се съхранява за максимум 14 дни при 20°C - 25°C. Друго съхранение и условията по време на употреба са отговорност на потребителя.

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по принцип не трябва да надвишават 24 часа при 20°C - 25°C и постоянно осветление.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на веднъж отворения и разреден лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Пет ml концентрат в тип 1 прозрачен флакон от стъкло със сива запушалка от бутилова гумена и алуминиева обкатка със синьо полипропиленово отчупващо се капаче и с жълт пръстен около флакона.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Трябва да се следват стандартните процедури за правилно прилагане и изхвърляне на противораковите лекарства, а именно:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на разтваряне персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура. Течните отпадъци могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.

Инструкции за разреждане

Трябва да се обръща внимание на концентрацията, в противе случай може да се получи застрашаващо предозироване.

Torotescan Eagle концентрат е бистър жълт до оранжев на цвят и съдържа 3 mg/ml топотекан, което е по-висока концентрация, отколкото при други съдържащи топотекан продукти за интравенозна инфузия.

Молим потребителя да съобщава за всякакви грешки при лечението.

Следващите таблици за дозиране трябва да се използват за справка:

Инструкции за приготвяне за интравенозно приложение при дребноклетъчен белодробен карцином

Телесна повърхност (m ²)	За препоръчана доза '1,5 mg/m ² '		За намалена доза '1,25 mg/m ² '		За намалена доза '1,0 mg/m ² '	
	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Инструкции за приготвяне за интравенозно приложение при цервикален карцином

Телесна повърхност (m ²)	За препоръчана доза '0,75 mg/m ² '		За намалена доза '0,60 mg/m ² '		За намалена доза '0,45 mg/m ² '	
	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05

2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Изисква се допълнително разреждане на Topotecan Eagle или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9% w/v) или на глюкоза 50 mg/ml (5% w/v), за да се постигне крайна концентрация на топотекан между 25 µg/ml и 50 µg/ml в инфузионния разтвор за пациента. Разреждането трябва да се извършва при стриктно спазване на асептични условия (например ламинарен (LAF) бокс).

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Обединено кралство
тел.: +1 (201) 326-5324
факс: +1 (201) 391-2430

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/744/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 декември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНОСТ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ
НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА
ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Обединено кралство

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1. на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP).

Съгласно Указание на CHMP относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПДБ

Цикълът на ПДБ за лекарствения продукт трябва да следва половингодишен цикъл, ако CHMP не одобри друго.

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Преди пускане на продукта на пазара във всяка държава членка, Притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува съдържанието и формата на съобщение, съдържащо информация, свързана с данните за безопасност, с националния компетентен орган,, включително необходимостта и времето за всяко последващо съобщение, съдържащо информация, свързана с данните за безопасност, както и списъка за разпространението ѝ .

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че при пускането на пазара всички медицински специалисти, които се очаква да използват и/или да предписват Torotescan Eagle, са снабдени със съобщение, съдържащо информация, свързана с данните за безопасност.

Съобщението, съдържащо информация, свързана с данните за безопасност, трябва да съдържа следното:

- риска от грешка в лечението поради по-високата концентрация, отколкото концентрацията за разреждане на оригиналния продукт, с потенциално животозастрашаващи последици;
- препратка към пръстена на флакона, като визуално напомняне за тази разлика, и указанието, че той не трябва да бъде свалян по никакъв повод;
- очакваните ефекти от предозиране (напр. потискане на костния мозък);
- насърчаване на съобщаването на конкретни грешки в лечението и събитията, свързани с безопасността, които могат да бъдат вследствие на грешка в лечението;
- формуляр за съобщаване на грешки в лечението.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА на флакон от 1 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор
топотекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 3 mg топотекан (под формата на хидрохлорид).

Всеки флакон съдържа 3 mg топотекан (под формата на хидрохлорид) в 1 ml концентрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хлороводородна киселина (E507)

Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ЦЕЛ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение. Трябва да се разрежи преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧЕН

Прочетете листовката преди употреба.

Обърнете внимание на концентрацията, в противен случай може да се получи животозастрашаващо предозиране.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на разредения продукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/744/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН от 1 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор
топотекан
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да се разрежи преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Цитотоксичен

Обърнете внимание на концентрацията, в противен случай може да се получи животозастрашаващо предозиране.



Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА на многодозов флакон от 5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
топотекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 3 mg топотекан (под формата на хидрохлорид).
Всеки флакон съдържа 15 mg топотекан (под формата на хидрохлорид) в 5 ml концентрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хлороводородна киселина (E507)
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
(3 mg/ml)

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение. Трябва да се разрежи преди употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЦИТОТОКСИЧЕН
Прочетете листовката преди употреба.

Обърнете внимание на концентрацията, в противен случай може да се получи животозастрашаващо предозиране.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Многодозов флакон: след отваряне да се съхранява за максимум 14 дни при 20°C-25°C.

Отворен на: ДД/ММ/ГГ

Прочетете листовката за срока на годност на разредения продукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/744/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН от 5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
топотекан
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Да се разрежи преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Многодозов флакон: след отваряне да се съхранява за максимум 14 дни при 20°C-25°C.
Отворен на: ДД/ММ/ГГ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

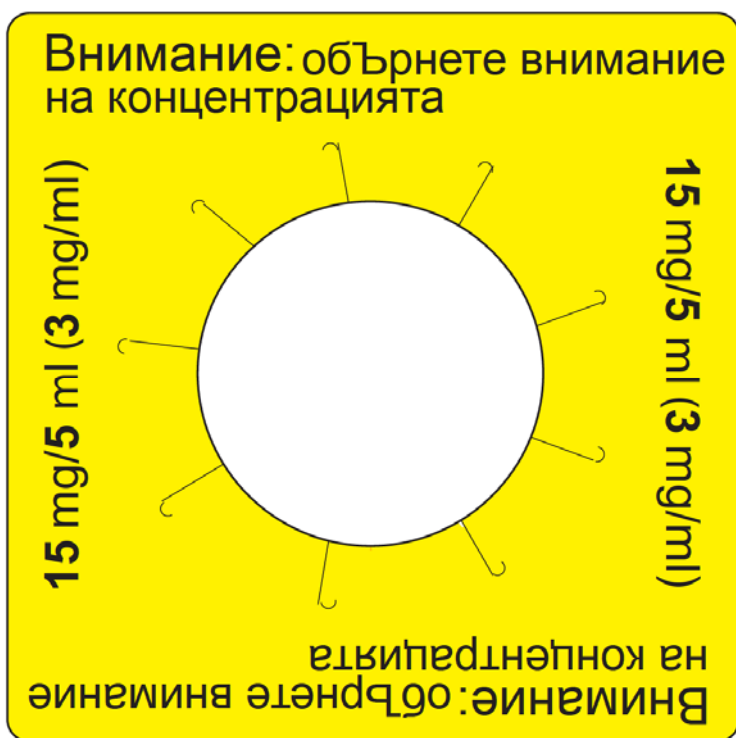
5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАССА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml
3 mg/ml

6. ДРУГО

Цитотоксичен

Обърнете внимание на концентрацията, в противен случай може да се получи животозастрашаващо предозиране.



Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор топотекан (topotecan)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

В тази листовка:

1. Какво представлява Topotecan Eagle и за какво се използва
2. Преди да приемете Topotecan Eagle
3. Как да използвате Topotecan Eagle
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Topotecan Eagle
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ТОПОТЕКАН ЕАГЛЪТ ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Topotecan Eagle се прилага за лечение на:

- дребноклетъчен белодробен карцином, който е рецидивирал след химиотерапия
- прогресирал цервикален карцином, когато хирургично лечение или лъчелечение не са възможни. В този случай се използва друго лекарство, наречено *цисплатин*.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ТОПОТЕКАН ЕАГЛЪТ

Не приемайте Topotecan Eagle

- ако сте алергични (свързани с чувствителни) към топотекан или към някоя от останалите съставки на това лекарство, описани в точка 6;
- ако кърмите. Трябва да спрете да кърмите преди започване на лечение с Topotecan Eagle;
- ако броят на кръвните Ви клетки е много нисък. Вашият лекар ще назначи изследване.

Не използвайте Topotecan Eagle, ако някое от посочените по-горе състояния се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате това лекарство.

Обърнете специално внимание при употребата на Topotecan Eagle

Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди да използвате Вашето лекарство:

- ако имате проблеми с бъбреците. Може да се наложи коригиране на дозата на Topotecan Eagle.
Това лекарство не се препоръчва, ако имате тежки бъбречни проблеми;
- ако имате проблеми с черния дроб. Може да се наложи коригиране на дозата на Topotecan Eagle.
Това лекарство не се препоръчва, ако имате тежки чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали белодробни проблеми вследствие на употребата на други лекарства или облъчване. Това е така, поради факта, че е по-вероятно да получите сериозни белодробни проблеми (интерстициална белодробна болест), когато използвате Topotecan Eagle;

- ако имате необичайни кръвонасядания или кръвене;
- ако се чувствате много зле.

Ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Topotecan Eagle.

Използване на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително лекарства, които сте си купили без рецепта и лекарствени продукти от растителен произход. Това е така поради факта, че Topotecan Eagle може да повлияе на начина на действие на някои други лекарства. Също така е възможно други лекарства да повлияят на начина на действие на Topotecan Eagle.

Бременност и кърмене

- Topotecan Eagle не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, уведомете Вашия лекар незабавно.
- Жени, които могат да забременеят трябва да използват контрацепция, която да ги предпази от забременяване по време на лечението.
- Мъже, които приемат Topotecan Eagle, но също така желаят да имат деца, трябва да попитат своя лекар за съвет относно семейно планиране.
- Недейте да кърмите, докато използвате Topotecan Eagle.

Шофиране и работа с машини

Topotecan Eagle може да Ви накара да се почувствате уморени или слаби. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ТОПОТЕКАН ЕГЛ

Колко ще Ви бъде предписано

Вашата доза Topotecan Eagle ще зависи от:

- лекуваното заболяване
- телесната Ви повърхност (измерена в „квадратни метри“ или "m²")
- резултатите от кръвните изследвания преди и по време на лечението
- повлияването на организма Ви от лекарството.

Дребноклетъчен белодробен карцином

- Обичайната доза е 1,5 mg от лекарството за всеки квадратен метър от телесната Ви повърхност.
- Прилага се веднъж всеки ден в продължение на 5 дни.
- Този цикъл на лечение обикновено ще се повтаря на всеки 3 седмици.

Цервикален карцином

- Обичайната доза е 0,75 mg от лекарството за всеки квадратен метър от телесната Ви повърхност.
- Прилага се веднъж всеки ден в продължение на 3 дни.
- Този цикъл на лечение обикновено ще се повтаря на всеки 3 седмици.

За цервикален карцином Topotecan Eagle ще се използва с друго лекарство, наречено цисплатин. За повече информация за цисплатин, моля, прочетете листовката.

Опитът от употреба на Topotecan Eagle при деца е ограничен. Това означава, че не се препоръчва лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Как се приготвя Topotecan Eagle

Topotecan Eagle се доставя като концентрат за инфузионен разтвор. Концентрацията на топотекан е по-висока (3 mg/ml), отколкото при други продукти, съдържащи топотекан. Концентратът трябва да се разрежда преди приложение.

Как се прилага Topotecan Eagle

Topotecan Eagle обикновено се прилага от лекар или медицинска сестра:

- като вливане (инфузия) за около 30 минути
- обикновено в ръката Ви.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Topotecan Eagle може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вероятността за получаване на тези нежелани реакции е както следва:

- | | |
|------------------------|--|
| - много чести | засягат повече от 1 на 10 пациенти |
| - чести | засягат 1 до 10 на 100 пациенти |
| - нечести | засягат 1 до 10 на 1000 пациенти |
| - редки | засягат 1 до 10 на 10 000 пациенти |
| - много редки | засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти |
| - с неизвестна честота | от наличните данни не може да бъде направена оценка. |

Сериозни нежелани реакции

Съобщете на Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от следните тежки нежелани реакции. Може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- **Инфекции** (много чести) – тъй като Topotecan Eagle може да намали способността Ви да се борите с инфекциите. Признаците включват:
 - повишена температура
 - внезапно влошаване на общото Ви състояние
 - възпалено гърло или усещане за парене при уриниране
 - силни болки в корема, повишена температура и евентуално диария (рядко с кръв) - това може да са признаци на възпаление на червата (неутропеничен колит).
- **Възпаление на белите дробове** (рядко), с признаци, като например:
 - затруднено дишане
 - кашлица
 - повишена температура.

По-вероятно е да получите тежки белодробни проблеми (интерстициална белодробна болест), ако вече имате или сте имали белодробни проблеми, вследствие на употребата на други лекарства или облъчване.

Други нежелани реакции могат да включват:

Много чести

- чувство на обща слабост и умора. Те могат да бъдат признаци на спад в броя на червените кръвни клетки (анемия). В някои случаи може да се наложи преливане на кръв.
- необичайни кръвонасядания или кръвене, понякога тежки. Това се дължи на намаляване на броя на клетките, участващи в съсирването на кръвта (тромбоцити).
- необичайно нисък брой бели кръвни клетки (неутропения), което може да бъде придружено с треска и признаци на инфекция (фебрилна неутропения)
- загуба на тегло и загуба на апетит, чувство на умора или слабост
- гадене или повръщане, диария, стомашни болки, запек
- възпаление и язви на устата, гърлото, езика или венците (мукозит)
- висока телесна температура (треска)
- инфекции

- косопад.

Чести

- леки алергични реакции (включително обрив)
- пожълтяване на кожата (жълтеница), причинено от проблеми с черния дроб
- сърбеж (пруритус)
- тежка инфекция (сепсис)
- неразположение.

Редки

- тежки алергични (анафилактични) реакции, причиняващи подуване на устните, лицето или гърлото, водещи до тежки затруднения в дишането, кожен обрив или копривна треска, анафилактичен шок (сериозно понижаване на кръвното налягане, бледност, възбуда, слаб пулс, понижено ниво на съзнание)
- внезапно подуване на кожата и лигавиците (напр. гърло или език), причинени от натрупване на течност (ангиоедем)
- сърбящ обрив или копривна треска.

Много редки

- Лека болка и възпаление на мястото на инжектиране, поради случайно приложение на лекарствения продукт в околните тъкани (екстравазация), например изтичане.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте били лекувани за цервикален карцином, можете да получите нежелани реакции от другото лекарство (цисплатин), което ще Ви бъде предписано заедно с Topotecan Eagle.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ TOPOTECAN EAGLE

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Topotecan Eagle след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след "Годен до". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец..

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по принцип не трябва да надвишават от 24 часа при 20°C - 25°C и постоянно осветление.

Не използвайте Topotecan Eagle, ако забележите някакви видими частици или ако разтворът не е бистър.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият лекар трябва да изхвърли ненужните лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Topotecan Eagle

- Активното вещество е топотекан.
- Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 3 mg топотекан (под формата на хидрохлорид).
Всеки 1 еднодозов флакон от 1 m съдържа 3 mg топотекан.
- Другите съставки са: хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Topotecan Eagle и какво съдържа опаковката

- Topotecan Eagle е бистра жълта до оранжева течност в прозрачен стъклен флакон със запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка със синьо полипропиленово отчупващо се капаче, и с жълт пръстен около флакона. Topotecan Eagle се доставя в картонени кутии, съдържащи 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Обединено кралство

Производител

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Обединено кралство

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за това как да се разрежи, съхранява и изхвърля Topotecan Eagle

Общи предпазни мерки

Концентрацията на топотекан в Topotecan Eagle се различава от тази на други продукти, съдържащи топотекан, и е необходимо да се подхожда с внимание, за да се гарантира подходящо разреждане за постигане на определената доза, която трябва да се проверява преди приложение на пациента.

Трябва да се спазват стандартните процедури за правилна работа и изхвърляне на антитуморни лекарствени продукти:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на разтваряне персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавици, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура.
- Течните отпадъци могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.

Инструкции за разреждане

Концентрацията трябва да бъде отбелязана, за да се избегне животозастрашаващо предозиране.

Topotecan Eagle концентрат е бистър жълт до оранжев на цвят и съдържа 3 mg/ml топотекан, което е по-висока концентрация, отколкото при други, съдържащи топотекан, продукти за интравенозна инфузия.

Молим потребителя да съобщава за всякакви грешки при лечението.

Следващите таблици за дозиране трябва да се използват за справка:

Инструкции за приготвяне за интравенозно приложение при дребноклетъчен белодробен карцином

Телесна повърхност (m ²)	За препоръчана доза '1,5 mg/m ² '		За намалена доза '1,25 mg/m ² '		За намалена доза '1,0 mg/m ² '	
	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Инструкции за приготвяне за интравенозно приложение при цервикален карцином

Телесна повърхност (m ²)	За препоръчана доза '0.75 mg/m ² '		За намалена доза '0.60 mg/m ² '		За намалена доза '0.45 mg/m ² '	
	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,30	1,2	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,32	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Изисква се допълнително разреждане на Topotecan Eagle или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9% w/v) или на глюкоза 50 mg/ml (5% w/v), за да се постигне крайна концентрация на топотекан между 25 µg/ml и 50 µg/ml в инфузионния разтвор за пациента. Разреждането трябва да се извършва при стриктно спазване на асептични условия (например ламинарен (LAF) бокс).

Съхранение на разрежения разтвор

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и на принцип не трябва надвишават 24 часа при 20°C - 25°C и стайно осветление.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор топотекан (topotecan)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

В тази листовка:

1. Какво представлява Topotecan Eagle и за какво се използва
2. Преди да приемете Topotecan Eagle
3. Как да използвате Topotecan Eagle
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Topotecan Eagle
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ТОПОТЕКАН ЕАГЛЪ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Topotecan Eagle се прилага за лечение на:

- **дребноклетъчен белодробен карцином**, който е рецидивирал след химиотерапия
- **прогресирал цервикален карцином**, когато хирургично лечение или лъчелечение не са възможни. В този случай се използва друго лекарство, наречено *цисплатин*.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ТОПОТЕКАН ЕАГЛЪ

Не приемайте Topotecan Eagle

- **ако сте алергични (свръзчувствителни)** към топотекан или към някоя от останалите съставки на това лекарство, описани в точка 6.
- **ако кърмите**. Трябва да спрете да кърмите преди започване на лечение с Topotecan Eagle.
- **ако броят на кръвните Ви клетки е много нисък**. Вашият лекар ще назначи изследване.

Не използвайте Topotecan Eagle, ако някое от посочените по-горе състояния се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате това лекарство.

Обърнете специално внимание при употребата на Topotecan Eagle

Консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди да използвате Вашето лекарство:

- ако имате проблеми с бъбреците. Може да се наложи коригиране на дозата на Topotecan Eagle.
Това лекарство не се препоръчва, ако имате тежки бъбречни проблеми;
- ако имате проблеми с черния дроб. Може да се наложи коригиране на дозата на Topotecan Eagle.
Това лекарство не се препоръчва, ако имате тежки чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали белодробни проблеми вследствие на употребата на други лекарства или радиация. Това е така, поради факта, че е по-вероятно да получите

- сериозни белодробни проблеми (интерстициална белодробна болест), когато използвате Topotecan Eagle;
- ако имате необичайни кръвонасядания или кръвене;
 - ако се чувствате много зле.

Ако някое от горепосочените състояния се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Topotecan Eagle.

Използване на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали някакви други лекарства, включително лекарства, които сте си купили без рецепта и растителни лекарствени продукти. Това е така поради факта, че Topotecan Eagle може да повлияе на начина на действие на други лекарства. Също така е възможно други лекарства да повлияят на начина на действие на Topotecan Eagle.

Бременност и кърмене

- Topotecan Eagle не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, уведомете Вашия лекар незабавно.
- Жени, които могат да забременеят трябва да използват контрацепция, което да ги предпази от забременяване по време на лечението.
- Мъже, които приемат Topotecan Eagle, но също така желаят да имат деца трябва да попитат своя лекар за съвет относно семейно планиране.
- Недейте да кърмите, докато използвате Topotecan Eagle.

Шофиране и работа с машини

Topotecan Eagle може да Ви накара да се почувствате уморени или слаби. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ТОПОТЕКАН ЕАГЛ

Колко ще Ви бъде предписано

Вашата доза Topotecan Eagle ще зависи от:

- лекуваното заболяване
- телесната Ви повърхност (измерена в „квадратни метри“ или "m²")
- резултатите от кръвните изследвания преди и по време на лечението
- повлияването на организма Ви от лекарството.

Дребноклетъчен белодробен карцином

- Обичайната доза е 1,5 mg от лекарството за всеки квадратен метър телесната Ви повърхност.
- Прилага се веднъж всеки ден в продължение на 5 дни.
- Този цикъл на лечение обикновено ще се повтаря на всеки 3 седмици.

Цервикален карцином

- Обичайната доза е 0,75 mg от лекарството за всеки квадратен метър от телесната Ви повърхност.
- Прилага се веднъж всеки ден в продължение на 3 дни.
- Този цикъл на лечение обикновено ще се повтаря на всеки 3 седмици.

За цервикален карцином Topotecan Eagle ще се използва с друго лекарство, наречено цисплатин. За повече информация за цисплатин, моля, прочетете листовката.

Опитът от употреба на Topotecan Eagle при деца е ограничен. Това означава, че не се препоръчва лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Как се приготвя Topotecan Eagle

Topotecan Eagle се доставя като концентрат за инфузионен разтвор. Концентрацията на топотекан е по-висока (3 mg/ml), отколкото при други продукти, съдържащи топотекан. Концентратът трябва да се разрежда преди приложение.

Как се прилага Topotecan Eagle

Topotecan Eagle обикновено се прилага от лекар или медицинска сестра:

- като вливане (инфузия) за около 30 минути
- обикновено в ръката Ви.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Topotecan Eagle може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вероятността за получаване на тези нежелани реакции да се случат, е както следва:

- | | |
|------------------------|--|
| - много чести | засягат повече от 1 на 10 пациенти |
| - чести | засягат 1 до 10 на 100 пациенти |
| - нечести | засягат 1 до 10 на 1000 пациенти |
| - редки | засягат 1 до 10 на 10 000 пациенти |
| - много редки | засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти |
| - с неизвестна честота | от наличните данни не може да бъде направена оценка. |

Сериозни нежелани реакции

Съобщете на Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от следните тежки нежелани реакции. Може да се нуждаете от спешно медицинско лечение:

- **Инфекции** (много чести) – тъй като Topotecan Eagle може да намали способността Ви да се борите с инфекциите. Признаците включват:
 - повишена температура
 - внезапно влошаване на общото Ви състояние
 - възпалено гърло или усещане за парене при уриниране
 - силни болки в корема, повишена температура и евентуално диария (рядко с кръв) - това може да са признаци на възпаление на червата (неутропеничен колит).
- **Възпаление на белите дробове** (рядко), с признаци, като например:
 - затруднено дишането
 - кашлица
 - повишена температура.

По-вероятно е да получите тежки белодробни проблеми (интерстициална белодробна болест), ако вече имате или сте имали белодробни проблеми вследствие на употребата на други лекарства или болъчване.

Други нежелани реакции могат да включват:

Много чести

- чувство на обща слабост и умора. Те могат да бъдат признаци на спад в броя на червените кръвни клетки (анемия). В някои случаи може да се наложи преливане на кръв.
- необичайни кръвонасядания или кръвене, понякога тежки. Това се дължи на намаляване на броя на клетките, участващи в съсирването на кръвта (тромбоцити).
- необичайно нисък брой бели кръвни клетки (неутропения), което може да бъде придружено с треска и признаци на инфекция (фебрилна неутропения)
- загуба на тегло и загуба на апетит, чувство на умора или слабост
- гадене или повръщане, диария, стомашни болки, запек
- възпаление и язви на устата, гърлото, езика или венците (мукозит)
- висока телесна температура (треска)
- инфекции
- косопад.

Чести

- леки алергични реакции (включително обрив)
- пожълтяване на кожата (жълтеница), причинено от проблеми с черния дроб
- сърбеж (пруритус)
- тежка инфекция (сепсис)
- неразположение.

Редки

- тежки алергични (анафилактични) реакции, причиняващи подуване на устните, лицето или гърлото, водещи до тежки затруднения в дишането, кожен обрив или копривна треска, анафилактичен шок (сериозно понижаване на кръвното налягане, бледност, възбуда, слаб пулс, понижено ниво на съзнание)
- внезапно подуване на кожата и лигавиците (напр. гърло или език), причинени от натрупване на течност (ангиоедем)
- сърбящ обрив или копривна треска.

Много редки

- Лека болка и възпаление на мястото на инжектиране, поради случайна приложение на лекарствения продукт в околните тъкани (екстравазация), напр. от изтичане.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте били лекувани за цервикален карцином, може да получите нежелани реакции от другото лекарство (цисплатин), което ще Ви бъде предписано заедно с Topotecan Eagle.

5. Как да съхранявате Topotecan Eagle

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Topotecan Eagle след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след "Годен до". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец..

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След първото отваряне на флаконите

Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 14 дни при 20°C - 25°C, когато се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

От микробиологична гледна точка, веднъж отворен, продуктът може да се съхранява за максимум 4 дни при 20°C - 25°C. Друго съхранение и условията по време на употреба са отговорност на потребителя.

Разреден разтвор

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по принцип не трябва да надвишават 24 часа при 20°C - 25°C и постоянно осветление.

Не използвайте Topotecan Eagle, ако забележите някакви видими частици или ако разтворът не е бистър.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият лекар трябва да изхвърли ненужните лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Topotecan Eagle

- **Активното вещество** е топотекан.
- Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 3 mg топотекан (под формата на хидрохлорид).
- Всеки еднодозов флакон от 5 ml съдържа 15 mg топотекан.

Другите съставки са: хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH) и вода за инжекции.

Как изглежда Topotecan Eagle и какво съдържа опаковката

- Topotecan Eagle е бистра жълта до оранжева течност в прозрачен стъклен флакон с метална запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка със синьо полипропиленово обвиващо се капаче и с жълт пръстен около флакона. Topotecan Eagle се доставя в картонени кутии, съдържащи 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Обединено кралство

Производител

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Обединено кралство

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за това как да се разрежи, съхранява и изхвърля Topotecan Eagle

Общи предпазни мерки

Концентрацията на топотекан в Topotecan Eagle се различава от тази на други продукти, съдържащи топотекан и е необходимо да се подхожда с внимание, за да се гарантира подходящо разреждане за постигане на предназначенията доза, която трябва да се проверява преди приложение на пациента.

Трябва да се спазват стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на антитуморни лекарствени продукти:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на разтваряне персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавици, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура.
- Течните отпадъци могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.

Инструкции за разреждане

Обърнете внимание на концентрацията, в противен случай може да се получи животозастрашаващо предозиране.

Topotecan Eagle концентрат е бистър жълт до оранжев на цвят и съдържа 3 mg/ml топотекан, което е по-висока концентрация, отколкото при други продукти, съдържащи топотекан за интравенозна инфузия.

Потребителят е помолен да докладва всякакви грешки при лечението.

Следващите таблици за дозиране трябва да се използват за справка:

Инструкции за приготвяне за интравенозно приложение за дребноклетъчен белодробен карцином

Телесна повърхност (m ²)	За препоръчана доза '1,5 mg/m ² '		За намалена доза '1,25 mg/m ² '		За намалена доза '1,0 mg/m ² '	
	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Инструкции за приготвяне за интравенозно приложение за цервикален карцином

Телесна повърхност (m ²)	За препоръчана доза '0.75 mg/m ² '		За намалена доза '0.60 mg/m ² '		За намалена доза '0.45 mg/m ² '	
	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)	Обем на необходимия разтвор (ml)	Обща доза (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,30	1,2	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,32	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Изисква се допълнително разреждане на топотекан Eagle или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9% w/v) или на глюкоза 50 mg/ml (5% w/v), за да се постигне крайна концентрация на топотекан между 25 µg/ml и 50 µg/ml в инфузионния разтвор на пациента. Разреждането трябва да се извършва при стриктно спазване на асептични условия (например ламинарен (LAF) бокс).

Съхранение на разределения разтвор

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и принцип не трябва да надвишават 24 часа при 20°C - 25°C и постоянно осветление.

След първото отваряне на флаконите

Химическата и физическа стабилност при употреба е доказана за 14 дни при 20°C - 25°C, когато се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

От микробиологична гледна точка, веднъж отворен, продуктът може да се съхранява за максимум 14 дни при 20°C - 25°C. Друго съхранение и условията по време на употреба са отговорност на потребителя.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.