

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topotecan Actavis 1 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg topotecanum (jako hydrochlorid).
Po rekonstituci 1 ml koncentráту obsahuje 1 mg topotecanum.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 0,52 mg (0,0225 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku.

Žlutý lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topotecan v monoterapii je indikován k léčbě nemocných s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba terapií první linie považována za vhodnou (viz bod 5.1).

Topotecan v kombinaci s cisplatinou je indikován u pacientek s karcinomem děložního hrdla rekurentním po radioterapii a u pacientek s onemocněním ve stádiu IVB. U pacientek, které již byly léčeny cisplatinou, se vyžaduje dostatečně dlouhý interval bez léčby k tomu, aby bylo možno považovat podání této kombinace za odůvodněné (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Topotecan lze používat pouze na pracovištích specializovaných na podávání cytotoxické chemoterapie a smí být podáván pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání chemoterapie (viz bod 6.6).

Dávkování

Při současném podávání s cisplatinou je třeba prostudovat úplnou informaci o použití cisplatin.

Před podáním prvního cyklu topotekanu musí mít pacienti výchozí počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů musí být $\geq 100 \times 10^9/l$ a hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

Malobuněčný plicní karcinom

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu/den. Podává se denně pět po sobě následujících dní formou 30 minut trvající nitrožilní infuze, s intervalem tři týdny mezi začátky jednotlivých cyklů. V léčbě je možné pokračovat, pokud je dobře snášena, až do progresu onemocnění (viz body 4.8 a 5.1).

Následující dávkování

Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie podává buď topotekan současně s další léčbou (např. G-CSF) a nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientů s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající sedm nebo více dní nebo u těch, kde je těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii oddálena, snižuje dávka, měla by být snížena o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (nebo následně až na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

Obdobně je třeba snížit dávky topotekanu, pokud počet trombocytů klesne pod hodnotu $25 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla aplikace topotekanu přerušena, pokud redukce dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ nedostačovala a vzhledem k nežádoucím účinkům by bylo nezbytné její další snížení.

Karcinom děložního hrdla

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ podávaná 1., 2. a 3. den léčby formou intravenózní infuze trvající 30 minut. Cisplatina se podává formou intravenózní infuze 1. den léčby v dávce $50 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ následně po podání dávky topotekanu. Toto léčebné schéma se opakuje každých 21 dní, a to v šesti cyklech nebo do progresu onemocnění.

Následující dávkování

Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů není $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (např. G-CSF), nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientek s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající sedm nebo více dní nebo u těch, kde je těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientek, u nichž byla terapie pro neutropenii oddálena, snižuje dávka, měla by být snížena o 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ v následujících cyklech (nebo následně až na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

Podobně má být dávka snížena, pokud dojde k poklesu počtu trombocytů pod $25 \times 10^9/l$.

Dávkování při renální insuficienci

Monoterapie (malobuněčný plicní karcinom)

U pacientů s clearance kreatininu $< 20 \text{ ml/min}$ nejsou k dispozici dostatečná data pro stanovení doporučené dávky. Omezená data naznačují, že by se u pacientů se středně závažným postižením ledvin měly dávky snížit. Doporučené dávkování topotekanu v monoterapii u pacientů s malobuněčným plicním karcinomem a s clearance kreatininu mezi 20 až 39 ml/min je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ po dobu pěti po sobě následujících dnů.

Kombinovaná léčba (karcinom děložního hrdla)

V klinických studiích s topotekanem podávaným v kombinaci s cisplatinou k léčbě karcinomu děložního hrdla byla léčba zahájena pouze u pacientek s hodnotou sérového kreatininu menší nebo rovnou $1,5 \text{ mg/dl}$ ($132,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$). Pokud při kombinované léčbě topotekanem/cisplatinou přesáhnou hodnoty sérového kreatininu $1,5 \text{ mg/dl}$ ($132,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$), je třeba se řídit doporučeními pro snížení dávky/pokračování v léčbě cisplatinou uvedenými v úplné informaci o použití cisplatiny. K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající se pokračování monoterapie topotekanem u pacientek s karcinomem děložního hrdla, pokud je podávání cisplatiny přerušeno.

Pediatrická populace

Vzhledem k omezeným zkušenostem s podáváním přípravku dětem nemůže být dáno žádné doporučení pro léčbu přípravkem Topotecan Actavis u dětských pacientů (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Topotecan Actavis je po rekonstituci a naředění určen k intravenózní infuzi. Před použitím musí být rekonstituován a naředěn (viz bod 6.6).

Upozornění před zacházením s léčivým přípravkem a jeho podáním

Rekonstituci a ředění léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál. Příprava musí být prováděna v k tomu určeném prostoru za aseptických podmínek. Je nutné používat vhodné ochranné rukavice na jedno použití, ochranné brýle, plášť a masku. Je třeba přijmout opatření, aby se léčivý přípravek nedostal do očí. V případě náhodného kontaktu s okem vypláchněte oko velkým množstvím vody. Poté vyhledejte lékařské ošetření. V případě kontaktu s kůží je nutné důkladné opláchnutí postiženého místa velkým množstvím vody. Po odstranění rukavic si vždy umyjte ruce. (viz bod 6.6).

Těhotné ženy nesmí zacházet s cytotoxickými látkami.

4.3 Kontraindikace

Topotecan je kontraindikován u nemocných,

- kteří mají v anamnéze výskyt hypersenzitivních reakcí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- které kojí (viz bod 4.6)
- kteří mají již před zahájením prvního cyklu těžký útlum kostní dřeně vyjádřený výchozím počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počtem trombocytů $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita je závislá na dávce. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz včetně počtu trombocytů (viz bod 4.2).

Podobně jako ostatní cytostatika může topotecan způsobit těžkou myelosupresi. U pacientů léčených topotekanem byla hlášena myelosuprese vedoucí k sepsi a úmrtí v důsledku sepse (viz bod 4.8).

Topotekanem vyvolaná neutropenie může způsobit neutropenickou kolitidu. V klinických studiích s topotekanem byly hlášeny případy neutropenické kolitidy se smrtelnými následky. U pacientů s horečkou, neutropenií a odpovídajícími příznaky abdominální bolesti je třeba uvažovat o možnosti rozvoje neutropenické kolitidy.

Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci (IPN), z nichž některé byly smrtelné (viz bod 4.8). Rizikové faktory zahrnují IPN v anamnéze, plicní fibrózu, plicní karcinom, ozařování hrudníku a užívání pneumotoxických léků a/nebo užívání faktorů stimulujících kolonie. Pacienti musí být sledováni s ohledem na možný výskyt plicních příznaků svědčících pro IPN (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení diagnózy IPN musí být léčba topotekanem ukončena.

Léčba topotekanem v monoterapii a topotekanem v kombinaci s cisplatinou je často spojena s klinicky relevantní trombocytopenií. To je třeba vzít v úvahu při předepisování topotekanu např. v případech, kdy se zvažuje léčba u pacientek se zvýšeným rizikem nádorového krvácení.

U pacientů v celkově špatném stavu (PS (performance status) > 1) lze očekávat nižší terapeutickou odpověď a vyšší výskyt komplikací, jako jsou například horečka, infekce a sepsa (viz bod 4.8). Pečlivě

posouzení celkového stavu v době podávání léčby je důležité pro ujištění, že nedošlo ke zhoršení celkového stavu pacienta na úroveň 3.

Dosud jsou jen omezené zkušenosti s podáváním topotekanu nemocným se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nebo se závažným poškozením jaterních funkcí způsobených cirhózou (sérový bilirubin ≥ 10 mg/dl, t.j. ≥ 171 μ mol/l). U těchto skupin nemocných nelze proto podání topotekanu doporučit.

Malé skupině nemocných s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 mg/dl až 10 mg/dl, t.j. 25,7 μ mol/l až 171 μ mol/l) byl podáván topotekan nitrožilně v dávce 1,5 mg/m² po dobu 5 dní každé 3 týdny. U těchto pacientů bylo zjištěno snížení clearance topotekanu. Nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu nemocných dosud není dostačující množství údajů.

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné lahvičce méně než 1 mmol sodíku (23 mg), je ho možné proto považovat za lék „neobsahující sodík“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly prováděny žádné *in vivo* studie u lidí týkající se farmakokinetických interakcí.

Topotekan neinhibuje lidské enzymy P450 (viz bod 5.2). V populační studii nebylo při intravenózní aplikaci prokázáno, že by souběžné podávání granisetronu, ondansetronu, morfinu nebo kortikosteroidů mělo signifikantní vliv na farmakokinetiku celkového topotekanu (aktivní i neaktivní formy).

Při kombinované léčbě topotekanem a dalšími protinádorovými chemoterapeutiky může být pro zlepšení snášenlivosti nezbytné snížení dávek jednotlivých léčiv. Při kombinaci topotekanu s cytostatiky obsahujícími platinu dochází k rozdílným interakcím v závislosti na tom, zda je platinové cytostatikum podáno první nebo pátý den podávání topotekanu. Pokud jsou cisplatina nebo karboplatina aplikovány první den podávání topotekanu, musí být pro zlepšení snášenlivosti podány nižší dávky těchto léčiv než v případě jejich aplikace pátý den podávání topotekanu.

Při podávání topotekanu (0,75 mg/m²/den po dobu pěti po sobě následujících dnů) a cisplatiny (60 mg/m²/den první den) 13 pacientům s ovariálním karcinomem bylo 5. den léčby zaznamenáno mírné zvýšení AUC (12 %, n=9) a C_{max} (23 %, n=11). Není pravděpodobné, že by toto zvýšení bylo klinicky významné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Podobně jako při léčbě ostatními cytostatiky musí být i při léčbě topotekanem kteréhokoli ze sexuálních partnerů používána účinná antikoncepční metoda.

Ženy ve fertilním věku

V předklinických studiích bylo prokázáno, že topotekan má letální účinky na embryo/plod a způsobuje malformace (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytostatika může topotekan způsobit poškození plodu, a proto by měly být ženy v reprodukčním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekanem otěhotnět.

Těhotenství

Jestliže se topotekan používá v průběhu těhotenství nebo pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby topotekanem, musí být pacientka upozorněna na možná rizika pro plod.

Kojení

Během kojení je podávání topotekanu kontraindikováno (viz bod 4.3). I když není prokázáno, zda topotekan prochází do mateřského mléka, musí se kojení na začátku terapie přerušit.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity prováděných na potkanech nebylo pozorováno ovlivnění samčí nebo samičí fertility (viz bod 5.3). Nicméně, podobně jako všechna cytotoxická léčiva je topotekan genotoxický a ovlivnění fertility, včetně fertility mužů, nemůže být vyloučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů by se však měla zachovávat opatrnost, pokud přetrvává únava a astenie.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve studiích zabývajících se hledáním optimálního dávkování, do kterých bylo zařazeno 123 pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem a 631 nemocných s relabujícím malobuněčným plicním karcinomem, byly limitujícím faktorem monoterapie topotekanem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla předpokládána a reverzibilní. Nebyly zjištěny žádné známky kumulativní hematologické nebo jiné toxicity.

Profil nežádoucích účinků topotekanu podávaného v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích u pacientek s karcinomem děložního hrdla byl v souladu s profilem nežádoucích účinků zaznamenaným při léčbě topotekanem v monoterapii. Celková hematologická toxicita je nižší u pacientů léčených topotekanem v kombinaci s cisplatinou ve srovnání s topotekarem podávaným v monoterapii, ale vyšší než při podávání samotné cisplatiny.

Při podávání topotekanu v kombinaci s cisplatinou byly hlášeny další nežádoucí účinky, tyto nežádoucí účinky však byly hlášeny při monoterapii cisplatinou a nebyly přisuzovány topotekanu. Úplný seznam nežádoucích účinků zaznamenaných při užívání cisplatiny je uveden v informaci o použití cisplatiny.

Integrované údaje o bezpečnosti topotekanu podávaného v monoterapii jsou uvedeny níže.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky seřazené dle systémově-orgánové klasifikace a absolutní frekvence (všechny hlášené případy) jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) včetně ojedinělých případů a případů s neznámou četností (na základě dostupných údajů ji nelze určit). Č

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Velmi časté: infekce

Časté: Seps¹

¹Během léčby topotekanem byla hlášena úmrtí na sepsi (viz bod 4.4)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: febrilní neutropenie
neutropenie (viz dále Gastrointestinální poruchy)
trombocytopenie
anémie

leukopenie

Časté: pancytopenie

S neznámou četností: silné krvácení (asociované s trombocytopenií)

Poruchy imunitního systému

Časté: hypersenzitivní reakce včetně vyrážky

Vzácné: anafylaktická reakce
angioedém
kopřivka

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: anorexie (může být závažná)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní nemoc (některé případy byly smrtelné)

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné)
zácpa
bolest břicha²
mukositida

² Neutropenická kolitida, včetně fatální neutropenické kolitidy, byla hlášena jako komplikace opotekanem vyvolané neutropenie (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: hyperbilirubinémie

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: alopecie

Časté: svědění

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: pyrexe
astenie
únava

Časté: malátnost

Velmi vzácné: extravazáty³

³Extravazáty byly hlášeny velmi vzácně. Reakce byly mírné a obvykle nevyžadovaly specifickou léčbu.

Výskyt výše uvedených nežádoucích účinků je obvykle vyšší u pacientů v celkově špatném stavu (viz bod 4.4).

Četnost hematologických a jiných než hematologických nežádoucích účinků uváděných níže vychází z hlášení nežádoucích účinků považovaných za nežádoucí účinky vznikající v souvislosti/možné souvislosti s léčbou topotekanem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické

Neutropenie: Během 1. cyklu byla pozorována těžká neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) u 55 % pacientů (z toho u 20 % přetrvávaly déle než sedm dní) a celkově se vyskytovaly u 77 % nemocných (ve 39 % cyklů). V souvislosti s výskytem těžké neutropenie se objevila horečka a známky infekce u 16 % léčených během prvního cyklu a celkově u 23 % pacientů (v 6 % cyklů). Střední doba nástupu těžké neutropenie byla devět dní a střední délka trvání byla sedm dní. Těžká neutropenie trvající déle než sedm dní se objevila celkově v 11 % cyklů. Ve skupině všech pacientů léčených v rámci klinických studií (zahrnující jak pacienty, u nichž se objevila těžká neutropenie, tak pacienty, u nichž se těžká neutropenie neobjevila) se u 11 % pacientů (ve 4 % cyklů) vyskytly horečky a u 26 % pacientů (v 9 % cyklů) se vyskytly infekce. U 5 % všech léčených pacientů (v 1 % cyklů) došlo navíc k rozvoji sepse (viz bod 4.4).

Trombocytopenie: Těžká trombocytopenie (počet trombocytů méně než $25 \times 10^9/l$) se objevila u 25 % pacientů (v 8 % cyklů), středně těžká trombocytopenie (počet trombocytů $25,1$ až $50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientů (v 15 % cyklů). Střední doba nástupu těžké trombocytopenie byla 15. den a střední délka trvání byla pět dní. Transfuze trombocytární masy byla podána ve 4 % cyklů. Významné následky vznikající v souvislosti s trombocytopenií, včetně úmrtí v důsledku nadřívového krvácení, byly hlášeny vzácně.

Anémie: Středně těžká až těžká anémie (hemoglobin $\leq 8,0$ g/dl) byla pozorována u 37 % léčených (ve 14 % cyklů). Transfuze erytrocytární masy byla aplikována u 52 % pacientů (v 21 % cyklů).

Jiné než hematologické

Nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky jiné než hematologické byly gastrointestinální nežádoucí účinky, jako např. nauzea (52 %), zvracení (32 %), průjem (18 %), zácpa (9 %) a dále mukositida (14 %). Těžké projevy (3. nebo 4. stupně) nauzey se objevovaly u 4 %, zvracení u 3 %, průjmu u 2 % a mukositidy u 1 %.

Mírná bolest břicha byla rovněž hlášena u 4 % pacientů.

Únavu uvádělo asi 25 % a astenie 16 % pacientů léčených topotekanem. Těžká únava a astenie (3. nebo 4. stupně) byly hlášeny u 3 % léčených pacientů.

Úplná nebo významná alopecie byla pozorována u 30 % pacientů a částečná alopecie u 15 % pacientů.

Mezi jiné závažné nežádoucí účinky, které se vyskytovaly u pacientů a které vznikaly v přímé nebo možné souvislosti s léčbou topotekanem, patří anorexie (12 %), celková nevolnost (3 %) a hyperbilirubinémie (1 %).

Reakce z přecitlivělosti, jako jsou exantém, kopřivka, angioedém a anafylaktické reakce, byly hlášeny vzácně. V klinických studiích byl exantém zaznamenán u 4 % nemocných a svědění u 1,5 % nemocných.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem podávaným intravenózně (až do 10násobku doporučené dávky) a topotekanem ve formě tobolek (až do 5násobku doporučené dávky). Pozorované známky a příznaky předávkování byly konzistentní se známými nežádoucími účinky spojenými s topotekanem (viz bod 4.8). Primárními komplikacemi předávkování jsou myelosuprese a mukositida. Kromě toho bylo při předávkování intravenózně podávaným topotekanem hlášeno zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Antidotum použitelné při předávkování topotekanem není známo. Další léčba má probíhat podle klinické potřeby nebo podle doporučení národního toxikologického centra, pokud je dostupné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika; ATC kód: L01X X17.

Protinádorová aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy-I, který hraje důležitou roli při procesu replikace tím, že uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před pohybující se replikační vidličkou. Topotekan inhibuje topoizomerázu-I stabilizací kovalentního komplexu mezi enzymem a štěpeným vláknem DNA, což je mezistupeň katalytického procesu. Inhibice topoizomerázy-I topotekanem vede v buňce k indukci jednovláknových zlomů DNA asociovaných s proteiny.

SCLC s relapsem

V klinické studii fáze III (studie 478) byl porovnáván perorální topotekan plus nejvhodnější podpurná léčba (Best Supportive Care, BSC) (n = 71) se samotnou BSC (n = 70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první linie (střední doba k začátku progresu onemocnění [Time to Progression, TTP] od ukončení léčby první linie: 64 dní pro perorální topotekan + BSC, 90 dní pro BSC), u kterých nebyla opakovaná léčba intravenózními cytostatiky považována za vhodnou. Ve skupině užívající perorální topotekan v kombinaci s BSC došlo ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití ve srovnání se skupinou užívající samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravený poměr rizik činil pro skupinu užívající perorální topotekan + BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95 % CI: 0,45–0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených topotekanem + BSC byla 25,9 týdnů (95 % CI: 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95 % CI: 11,1; 18,6) u pacientů užívajících samotnou BSC (p = 0,0104).

Hlášení subjektivních symptomů pacienty za použití nezaslepeného hodnocení prokázala konzistentní trend zlepšování symptomů pro perorální topotekan v kombinaci s BSC.

K posouzení účinnosti perorálního topotekanu ve srovnání s intravenózním topotekanem u pacientů, u kterých došlo k relapsu za ≥ 90 dnů po skončení jednoho předchozího chemoterapeutického režimu, byly provedeny jedna studie fáze 2 (studie 065) a jedna studie fáze 3 (studie 396) (viz Tabulka 1). Hlášení symptomů pacienty při nezaslepeném hodnocení v obou těchto studiích prokázala, že perorální i intravenózní léčba topotekanem má podobný paliativní účinek na subjektivní symptomy u pacientů s relapsem SCLC reagujícím na léčbu.

Tab. 1. Souhrn údajů týkajících se přežití, četnosti odpovědi a doby do začátku progresu onemocnění u pacientů s SCLC léčených perorálním nebo intravenózním topotekanem

	Studie 065		Studie 396	
	Perorální	Intravenózní	Perorální	Intravenózní

	topoteka n	topotekan	topote kan	topoteka n
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Střední doba přežití (týdny) (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)
Poměr rizik (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Četnost odpovědi (%) (95% CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdíl v četnosti odpovědi (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Střední doba do začátku progrese (týdny) (95% CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,2; 18,9)
Poměr rizik (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet léčených pacientů

CI = interval spolehlivosti

V další randomizované klinické studii fáze III srovnávající i.v. topotekan s cyklofosfamidem, doxorubicinem a vinkristinem (CAV) u pacientů s relapsem SCLC odpovídajícím na léčbu činila celková odpověď na léčbu 24,3 % u skupiny užívající topotekan ve srovnání s 18,3 % u skupiny dostávající CAV. Střední doba do začátku progrese onemocnění byla u obou skupin podobná (13,3 týdne, respektive 12,3 týdne). Střední doba přežití byla 25,0 týdnů u skupiny dostávající topotekan a 24,7 týdnů u skupiny dostávající CAV. Poměr rizika pro přežití po podání i.v. topotekanu vzhledem k podání CAV byl 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

Míra odpovědi na léčbu topotekaniem v kombinovaném programu léčby malobuněčného plicního karcinomu (n=480) u pacientů s relapsem onemocnění odpovídajícím na terapii první linie byla 20,2 %. Střední doba přežití byla 30,3 týdnů (95 % CI: 27,6, 33,4).

V populaci pacientů s refrakterním SCLC (neodpovídajícím na léčbu první linie) činila míra odpovědi na léčbu topotekaniem 4,0 %.

Karcinom děložního hrdla

V randomizované, srovnávací studii fáze III prováděné skupinou Gynaecological Oncology Group (GOG 0179) byl porovnáván topotekan + cisplatina (n = 147) s cisplatinou v monoterapii (n = 146) v léčbě histologicky potvrzeného perzistentního, rekurentního karcinomu děložního hrdla nebo karcinomu děložního hrdla stadia IVB v případech, kdy kurativní chirurgická léčba a/nebo radioterapie nebyly považovány za vhodné. Topotekan s cisplatinou byly statisticky významně účinnější v ovlivnění celkového přežití oproti monoterapii cisplatinou po úpravě pro průběžné interim analýzy (Log-rank p = 0,033).

Tab. 2. Výsledky studie GOG-0179

ITT populace		
	Cisplatina 50mg/m ² den 1 každých 21 dní	Cisplatina 50mg/m ² den 1 + Topotekan 0,75mg/m ² 3 dni každých 21 dní
Přežití (měsíce)	(n = 146)	(n = 147)
Medián (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Poměr rizika (95% CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez předchozího podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatina

Přežití (měsíce)	(n = 46)	(n = 44)
Medián (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Poměr rizika (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky po předchozím podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n = 72)	(n = 69)
Medián (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Poměr rizika (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientek (n = 39), u kterých došlo k recidivě onemocnění během 180 dnů po chemoradioterapii s cisplatinou, byl medián přežití v podskupině léčené topotekanem a cisplatinou 4,6 měsíce (95 % CI: 2,6; 6,1) oproti 4,5 měsíce (95 % CI: 2,9; 9,6) v podskupině léčené pouze cisplatinou s poměrem rizika 1,15 (0,59; 2,23). U pacientek (n = 102), u kterých došlo k recidivě onemocnění po 180 dnech, byl medián přežití v podskupině s topotekanem a cisplatinou 9,9 měsíce (95 % CI: 7; 12,6) oproti 6,3 měsíce (95 % CI: 4,9; 9,5) v podskupině s cisplatinou s poměrem rizika 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrická populace

Topotekan byl také hodnocen v dětské populaci; k dispozici jsou však pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti.

V otevřené studii zahrnující děti (n = 108, věkové rozmezí: od kojeneckého věku do 16 let) s rekurentními nebo progresivními solidními nádory byl topotekan podáván v počáteční dávce 2,0 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů opakovaně každé 3 týdny až po dobu jednoho roku v závislosti na odpovědi na léčbu. Jednalo se o tyto typy nádorů: Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rabdomyosarkom. Protinádorový účinek byl prokázán zejména u pacientů s neuroblastomem. Toxicita topotekanu u dětských pacientů s rekurentními a refrakterními solidními nádory byla podobná toxicitě zaznamenané již dříve u dospělých pacientů. V této studii dostávalo 46 pacientů (43 %) G-CSF ve více než 192 (42,1 %) cyklech; 65 pacientům (60 %) byla podávána transfuze erytrocytů ve více než 139 cyklech (30,5 %) a 50 pacientů (46 %) dostávalo transfuzi trombocytů ve více než 159 cyklech (34,9 %). Na základě toxicity limitující dávku ve smyslu útlumu kostní dřeně byla ve farmakokinetické studii u dětských pacientů s refrakterními solidními nádory (viz bod 5.2) stanovena maximální tolerovaná dávka (Maximum Tolerated Dose, MTD) ve výši 2,0 mg/m²/den při podávání G-CSF a 1,4 mg/m²/den bez podávání G-CSF (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podávání topotekanu v denních dávkách 0,5 až 1,5 mg/m² ve formě 30minutové infuze denně po dobu 5 dnů byla jeho plazmatická clearance vysoká (62 l/hodinu; SD = 22), odpovídající přibližně 2/3 jaterního krevního průtoku. Topotekan měl též velký distribuční objem (okolo 172 l; SD = 57) a relativně krátký biologický poločas, zhruba 2 až 3 hodiny. Srovnání farmakokinetických parametrů neukazuje na žádné změny farmakokinetiky během opakované aplikace po dobu 5 dnů. Plocha pod křivkou plazmatických hodnot rostla proporcionálně se zvyšující se dávkou léku. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádné nebo pouze k mírné akumulaci topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky při opakovaném podávání. V předklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35 %) a distribuce mezi krvinkami a plazmou je homogenní.

Eliminace topotekanu z lidského organismu byla hodnocena jen částečně. Topotekan je metabolizován z převážné části hydrolýzou laktonového kruhu za vzniku karboxylátu s otevřeným kruhem.

Metabolismus představuje méně než 10 % eliminace topotekanu. N-desmetylový metabolit, u kterého byla v testu na buňkách prokázána aktivita podobná jako u mateřské látky nebo menší, byl nalezen v moči, plazmě a stolici. Průměrný poměr AUC metabolitu a mateřské látky byl méně než 10 % pro

celkový topotekan i lakton topotekanu. Metabolit vznikající po O-glukuronidaci topotekanu a N-desmethyl topotekan byly nalezeny v moči.

Celkové vyloučení léčivu příbuzných látek po pěti dnech léčby topotekanem činilo 71 až 76 % podané i.v. dávky. Přibližně 51 % bylo vyloučeno ve formě celkového topotekanu a 3 % ve formě N-desmethyl topotekanu močí. Vylučování celkového topotekanu stolicí činilo 18 %, zatímco vylučování N-desmethyl topotekanu stolicí bylo 1,7 %. Celkově N-desmethylový metabolit tvořil v průměru méně než 7 % (rozmezí 4 – 9 %) z celkového množství léčivu příbuzných látek v moči a stolici. Množství topotekan-O-glukuronidu a N-desmethyl topotekan-O-glukuronidu v moči bylo méně než 2,0 %.

Údaje z *in vitro* studií používajících lidské jaterní mikrozomy ukazují na tvorbu malého množství N-demethylovaného topotekanu. *In vitro* topotekan neinhiboval lidské P450 enzymy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A nebo CYP4A ani lidské cytosolové enzymy dihydropyrimidinoxidázu a xanthinoxidázu.

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatina podaná 1. den, topotekan podáván 1. až 7. den) došlo ke snížení clearance topotekanu v 5. dnu ve srovnání s 1. dnem (19,1 l/h/m² oproti 21,3 l/h/m² [n = 9]) (viz bod 4.5).

Plazmatická clearance u nemocných s jaterním poškozením (sérový bilirubin v rozmezí od 1,5 mg/dl do 10 mg/dl, t.j. 25,7 μmol/l až 171 μmol/l) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolní skupinou. Biologický poločas topotekanu byl prodloužen asi o 30 %, nebyl však prokázán rozdíl v jeho distribučním objemu. Plazmatická clearance celkového topotekanu (aktivní i neaktivní formy) se u pacientů s jaterním poškozením snížila ve srovnání s kontrolní skupinou jen o 10 %.

Plazmatická clearance u nemocných s poškozením ledvin (clearance kreatininu 41 až 60 ml/min) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolním souborem. Distribuční objem byl lehce snížen a biologický poločas zvýšen pouze o 14 %. U nemocných se středně závažnou poruchou funkce ledvin byla plazmatická clearance topotekanu snížena na 34 % hodnoty kontrolní skupiny. Průměrný poločas vzrostl z 1,9 hodin na 4,9 hodin.

V populační studii neměly faktory jako věk, tělesná hmotnost a ascites významný vliv na clearance celkového topotekanu (aktivní i neaktivní formy).

Pediatrická populace

Farmakokinetika topotekanu podávaného ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů byla posuzována ve dvou studiích. V první studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 1,4 mg/m² do 2,4 mg/m² u dětí (ve věku od 2 do 12 let, n = 18), dospívajících (ve věku od 12 do 16 let, n = 9) a mladých dospělých pacientů (ve věku 16 až 21 let, n = 9) s refrakterními solidními nádory. Ve druhé studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 2,0 mg/m² do 5,2 mg/m² u dětí (n = 8), dospívajících (n = 3) a mladých dospělých pacientů (n = 3) s leukémií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými dospělými pacienty se solidními nádory nebo s leukémií. Vzhledem k omezeným údajům však není možno vyvodit z těchto studií konečné závěry.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ohledem na mechanismus účinku působí topotekan genotoxicky *in vitro* na savčí buňky (buňky myšího lymfomu a lidské lymfocyty) a *in vivo* na buňky kostní dřeně myši. Topotekan způsobuje u potkanů a u králíků embryofetální letalitu.

Ve studiích reprodukční toxicity topotekanu provedených na potkanech nebylo zaznamenáno žádné ovlivnění samčí ani samičí fertility; u samic však byla pozorována častější ovulace a mírně zvýšené preimplantační ztráty.

Kancerogenní účinek topotekanu nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)
Kyselina vinná (E334)
Hydroxid sodný
Kyselina chlorovodíková (E507)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvičky
3 roky

Rekonstituované a naředěné roztoky

Chemická a fyzikální stabilita koncentráту byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$ za normálních světelných podmínek a po dobu 24 hodin při 2°C až 8°C , pokud byl chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita léčivého přípravku ve formě roztoku vzniklého **po naředění** koncentráту v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 50 mg/ml infuzního roztoku glukózy (5%) byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$, za normálních světelných podmínek. Testované koncentráty byly skladovány 12 hodin, respektive 24 hodin po rekonstituci při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$, a pak naředěny.

Z mikrobiologického hlediska by měl být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není léčivý přípravek použit okamžitě, potom za dobu a podmínky jeho skladování a použití zodpovídá uživatel a za běžných okolností by neměl být skladován po dobu delší než 24 hodin při teplotě $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$, pokud rekonstituce/ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněná bezbarvá injekční lahvička typu I (5 ml) s šedivou pryžovou zátkou a ochrannou hliníkovou pertlí s plastickým chráničem obsahující 1 mg topotekanu. Každá lahvička je potažena ochranným plastovým přebalem.

Topotecan Actavis je k dispozici v krabičkách obsahujících 1 nebo 5 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Topotecan Actavis 1 mg injekční lahvičky je třeba rekonstituovat přidáním 1,1 ml vody na injekci. Čirý koncentrát je světle žlutý a obsahuje 1 mg topotekanu v 1 ml roztoku s ohledem na 10 % přeplnění balení Topotecan Actavis. Pro dosažení konečné koncentrace 25 až 50 $\mu\text{g/ml}$ je nutné další

naředění na požadovaný objem buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %).

Při zacházení s protinádorovými léky a odstraňování jejich zbytků musí být dodrženy následující zásady:

1. Rekonstituci a ředění léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál.
2. Příprava léku by měla probíhat ve vyhrazeném prostoru za aseptických podmínek.
3. Při práci je nutné používat adekvátní jednorázové ochranné rukavice, brýle, oděv a masku.
4. Je nutné provést bezpečnostní opatření k zabránění náhodného kontaktu léčivého přípravku s očima. V případě kontaktu přípravku s očima vypláchněte postižené oko velkým množstvím vody. Poté vyhledejte lékařskou pomoc.
5. V případě kontaktu s pokožkou omyjte postiženou plochu velkým množstvím vody. Po odložení rukavic si vždy umyjte ruce.
6. Těhotné ženy by s cytotoxickými léčivými přípravky neměly pracovat.
7. Je nutné věnovat náležitou péči a dodržovat bezpečnostní opatření při likvidaci materiálů (stříkačky, jehly apod.) použitého pro rekonstituci a/nebo ředění cytotoxických léčivých přípravků. Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál se má zlikvidovat v souladu s místními předpisy. Všechny pomůcky použité při přípravě a podání léku nebo čištění, včetně rukavic, je nutné odhodit do sběrných nádob určených pro vysoce rizikový odpadový materiál a spálit za vysoké teploty. Tekutý odpad lze spláchnout velkým množstvím vody.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24.července 2009
Datum prodloužení registrace: 6.června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topotecan Actavis 4 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 mg topotecanum (jako hydrochlorid).
Po rekonstituci 1 ml koncentráту obsahuje 1 mg topotecanum.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna injekční lahvička obsahuje 2,07 mg (0,09 mmol) sodíka.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku.

Žlutý lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topotecan v monoterapii je indikován k léčbě nemocných s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba terapií první linie považována za vhodnou (viz bod 5.1).

Topotecan v kombinaci s cisplatinou je indikován u pacientek s karcinomem děložního hrdla rekurentním po radioterapii a u pacientek s onemocněním ve stádiu IVB. U pacientek, které již byly léčeny cisplatinou, se vyžaduje dostatečně dlouhý interval bez léčby k tomu, aby bylo možno považovat podání této kombinace za odůvodněné (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Topotecan lze používat pouze na pracovištích specializovaných na podávání cytotoxické chemoterapie a smí být podáván pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání chemoterapie (viz bod 6.6).

Dávkování

Při současném podávání s cisplatinou je třeba prostudovat úplnou informaci o použití cisplatinu.

Před podáním prvního cyklu topotekanu musí mít pacienti výchozí počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů musí být $\geq 100 \times 10^9/l$ a hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

Malobuněčný plicní karcinom

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu/den. Podává se denně pět po sobě následujících dní formou 30 minut trvající nitrožilní infuze, s intervalem tři týdny mezi začátky jednotlivých cyklů. V léčbě je možné pokračovat, pokud je dobře snášena, až do progresu onemocnění (viz body 4.8 a 5.1).

Následující dávkování

Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie podává buď topotekan současně s další léčbou (např. G-CSF) a nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientů s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající 7 nebo více dní nebo u těch, kde je těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii oddálena, snižuje dávka, měla by být snížena o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (nebo následně až na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

Obdobně je třeba snížit dávky topotekanu, pokud počet trombocytů klesne pod hodnotu $25 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla aplikace topotekanu přerušena, pokud redukce dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ nedostačovala a vzhledem k nežádoucím účinkům by bylo nezbytné její další snížení.

Karcinom děložního hrdla

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ podávaná 1., 2. a 3. den léčby formou intravenózní infuze trvající 30 minut. Cisplatina se podává formou intravenózní infuze 1. den léčby v dávce $50 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ následně po podání dávky topotekanu. Toto léčebné schéma se opakuje každých 21 dní, a to v 6 cyklech nebo do progresu onemocnění.

Následující dávkování

Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (např. G-CSF), nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientek s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající sedm nebo více dní nebo u těch, kde je těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientek, u nichž byla terapie pro neutropenii oddálena, snižuje dávka, měla by být snížena o 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ v následujících cyklech (nebo následně až na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

Podobně má být dávka snížena, pokud dojde k poklesu počtu trombocytů pod $25 \times 10^9/l$.

Dávkování při renální insuficienci

Monoterapie (malobuněčný plicní karcinom)

U pacientů s clearance kreatininu $< 20 \text{ ml/min}$ nejsou k dispozici dostatečná data pro stanovení doporučené dávky. Omezená data naznačují, že by se u pacientů se středně závažným postižením ledvin měla dávka snížit. Doporučené dávkování topotekanu v monoterapii u pacientů s malobuněčným plicním karcinomem a s clearance kreatininu mezi 20 až 39 ml/min je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ po dobu pěti po sobě následujících dnů.

Kombinovaná léčba (karcinom děložního hrdla)

V klinických studiích s topotekanem podávaným v kombinaci s cisplatinou k léčbě karcinomu děložního hrdla byla léčba zahájena pouze u pacientek s hodnotou sérového kreatininu menší nebo rovnou $1,5 \text{ mg/dl}$ ($132,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$). Pokud při kombinované léčbě topotekanem/cisplatinou přesáhnou hodnoty sérového kreatininu $1,5 \text{ mg/dl}$ ($132,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$), je třeba se řídit doporučeními pro snížení dávky/pokračování v léčbě cisplatinou uvedenými v úplné informaci o použití cisplatiny. K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající se pokračování monoterapie topotekanem u pacientek s karcinomem děložního hrdla, pokud je podávání cisplatiny přerušeno.

Pediatrická populace

Vzhledem k omezeným zkušenostem s podáváním přípravku dětem nemůže být dáno žádné doporučení pro léčbu přípravkem Topotecan Actavis u dětských pacientů (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Topotecan Actavis je po rekonstituci a naředění určen k intravenózní infuzi. Před použitím musí být rekonstituován a naředěn (viz bod 6.6).

Upozornění před zacházením s léčivým přípravkem a jeho podáním

Rekonstituci a ředění léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál. Příprava musí být prováděna v k tomu určeném prostoru za aseptických podmínek. Je nutné používat vhodné ochranné rukavice na jedno použití, ochranné brýle, plášť a masku. Je třeba přijmout opatření, aby se léčivý přípravek nedostal do očí. V případě náhodného kontaktu s okem vypláchněte oko velkým množstvím vody. Poté vyhledejte lékařské ošetření. V případě kontaktu s kůží je nutné důkladné opláchnutí postiženého místa velkým množstvím vody. Po odstranění rukavic si vždy umyjte ruce. Viz bod 6.6.

Těhotné ženy nesmí zacházet s cytotoxickými látkami.

4.3 Kontraindikace

Topotecan je kontraindikován u nemocných,

- kteří mají v anamnéze výskyt hypersenzitivních reakcí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- které kojí (viz bod 4.6)
- kteří mají již před zahájením prvního cyklu těžký útlum kostní dřeně vyjádřený výchozím počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počtem trombocytů $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita je závislá na dávce. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat kompletní krevní obraz včetně počtu trombocytů (viz bod 4.2).

Podobně jako ostatní cytostatika může topotecan způsobit těžkou myelosupresi. U pacientů léčených topotekanem byla hlášena myelosuprese vedoucí k sepsi a úmrtí v důsledku sepse (viz bod 4.8).

Topotekanem vyvolaná neutropenie může způsobit neutropenickou kolitidu. V klinických studiích s topotekanem byly hlášeny případy neutropenické kolitidy se smrtelnými následky. U pacientů s horečkou, neutropenií a odpovídajícími příznaky abdominální bolesti je třeba uvažovat o možnosti rozvoje neutropenické kolitidy.

Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci (IPN), z nichž některé byly smrtelné (viz bod 4.8). Rizikové faktory zahrnují IPN v anamnéze, plicní fibrózu, plicní karcinom, ozařování hrudníku a užívání pneumotoxických léků a/nebo užívání faktorů stimulujících kolonie. Pacienti musí být sledováni s ohledem na možný výskyt plicních příznaků svědčících pro IPN (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení diagnózy IPN musí být léčba topotekanem ukončena.

Léčba topotekanem v monoterapii a topotekanem v kombinaci s cisplatinou je často spojena s klinicky relevantní trombocytopenií. To je třeba vzít v úvahu při předepisování topotekanu např. v případech, kdy se zvažuje léčba u pacientek se zvýšeným rizikem nádorového krvácení.

U pacientů v celkově špatném stavu (PS (performance status) > 1) lze očekávat nižší terapeutickou odpověď a vyšší výskyt komplikací, jako jsou například horečka, infekce a sepsa (viz bod 4.8). Pečlivé posouzení celkového stavu v době podávání léčby je důležité pro ujištění, že nedošlo ke zhoršení celkového stavu pacienta na úroveň 3.

Dosud jsou jen omezené zkušenosti s podáváním topotekanu nemocným se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nebo se závažným poškozením jaterních funkcí způsobených cirhózou (sérový bilirubin $\geq$ 10 mg/dl, t.j. $\geq$ 171 μ mol/l). U těchto skupin nemocných nelze proto podání topotekanu doporučit.

Malé skupině nemocných s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 mg/dl až 10 mg/dl, t.j. 25,7 μ mol/l až 171 μ mol/l) byl topotekan podáván nitrožilně v dávce 1,5 mg/m² po dobu 5 dní každé 3 týdny. U těchto pacientů bylo zjištěno snížení clearance topotekanu. Nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu nemocných dosud není dostačující množství údajů.

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné lahvičce méně než 1 mmol sodíku (23 mg), je ho možné proto považovat za lék „neobsahující sodík“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly prováděny žádné *in vivo* studie u lidí týkající se farmakokinetických interakcí.

Topotekan neinhibuje lidské enzymy P450 (viz bod 5.2). V populační studii nebylo při nitrožilní aplikaci prokázáno, že by souběžné podávání granisetronu, ondansetronu, morfina nebo kortikosteroidů mělo signifikantní vliv na farmakokinetiku celkového topotekanu (aktivní i neaktivní formy).

Při kombinované léčbě topotekanem a dalšími protinádorovými chemoterapeutiky může být pro zlepšení snášenlivosti nezbytné snížení dávek jednotlivých léčiv. Při kombinaci topotekanu s cytostatiky obsahujícími platinu dochází k rozdílným interakcím v závislosti na tom, zda je platinové cytostatikum podáno první nebo pátý den podávání topotekanu. Pokud jsou cisplatina nebo karboplatina aplikovány první den podávání topotekanu, musí být pro zlepšení snášenlivosti podány nižší dávky těchto léčiv než v případě jejich aplikace pátý den podávání topotekanu.

Při podávání topotekanu (0,75 mg/m²/den po dobu pěti po sobě následujících dnů) a cisplatiny (60 mg/m²/den první den) 13 pacientkám s gyvariálním karcinomem bylo 5. den léčby zaznamenáno mírné zvýšení AUC (12 %, n=9) a C_{max} (23 %, n=11). Není pravděpodobné, že by toto zvýšení bylo klinicky významné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Podobně jako při léčbě ostatními cytostatiky musí být i při léčbě topotekanem kteréhokoli ze sexuálních partnerů používána účinná antikoncepční metoda.

Ženy ve fertilním věku

V předklinických studiích bylo prokázáno, že topotekan má letální účinky na embryo/plod a způsobuje malformace (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytostatika může topotekan způsobit poškození plodu, a proto by měly být ženy v reprodukčním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekanem otěhotnět.

Těhotenství

Jestliže se topotekan používá v průběhu těhotenství nebo pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby topotekanem, musí být pacientka upozorněna na možná rizika pro plod.

Kojení

Během kojení je podávání topotekanu kontraindikováno (viz bod 4.3). I když není prokázáno, zda topotekan prochází do mateřského mléka, musí se kojení na začátku terapie přerušit.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity prováděných na potkanech nebylo pozorováno ovlivnění samčí nebo samičí fertility (viz bod 5.3). Nicméně, podobně jako všechna cytotoxická léčiva je topotekan genotoxický a ovlivnění fertility, včetně fertility mužů, nemůže být vyloučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů by se však měla zachovávat opatrnost, pokud přetrvává únava a astenie.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve studiích zabývajících se hledáním optimálního dávkování, do kterých bylo zařazeno 523 pacientek s relabujícím ovariálním karcinomem a 631 nemocných s relabujícím malobuněčným plicním karcinomem, byly limitujícím faktorem monoterapie topotekanem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla předpokládána a reverzibilní. Nebyly zjištěny žádné známky kumulativní hematologické nebo jiné toxicity.

Profil nežádoucích účinků topotekanu podávaného v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích u pacientek s karcinomem děložního hrdla byl v souladu s profilem nežádoucích účinků zaznamenaným při léčbě topotekanem v monoterapii. Celková hematologická toxicita je nižší u pacientů léčených topotekanem v kombinaci s cisplatinou ve srovnání s topotekanem podávaným v monoterapii, ale vyšší než při podávání samotné cisplatiny.

Při podávání topotekanu v kombinaci s cisplatinou byly hlášeny další nežádoucí účinky, tyto nežádoucí účinky však byly hlášeny při monoterapii cisplatinou a nebyly přisuzovány topotekanu. Úplný seznam nežádoucích účinků zaznamenaných při užívání cisplatiny je uveden v informaci o použití cisplatiny.

Integrované údaje o bezpečnosti topotekanu podávaného v monoterapii jsou uvedeny níže.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky seřazené dle systémově-orgánové klasifikace a absolutní frekvence (všechny hlášené případy) jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) včetně ojedinělých případů a případů s neznámou četností (na základě dostupných údajů ji nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Velmi časté: infekce

Časté: Seps¹

¹Během léčby topotekanem byla hlášena úmrtí na sepsi (viz bod 4.4)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: febrilní neutropenie
neutropenie (viz dále Gastrointestinální poruchy)
trombocytopenie
anémie
leukopenie

Časté: pancytopenie
S neznámou četností: silné krvácení (asociované s trombocytopenií)

Poruchy imunitního systému

Časté: hypersenzitivní reakce včetně vyrážky

Vzácné: anafylaktická reakce
angioedém
kopřivka

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: anorexie (může být závažná)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní nemoc (některé případy byly smrtelné)

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné)
zácpa
bolest břicha²
mukositida

²Neutropenická kolitida, včetně fatální neutropenické kolitidy, byla hlášena jako komplikace topotekanem vyvolané neutropenie (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: hyperbilirubinémie

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: alopecie

Časté: svědění

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: pyrexie
astenie
únava

Časté: malátnost

Velmi vzácné: extravazáty³

³Extravazáty byly hlášeny velmi vzácně. Reakce byly mírné a obvykle nevyžadovaly specifickou léčbu.

Výskyt výše uvedených nežádoucích účinků je obvykle vyšší u pacientů v celkově špatném stavu (viz bod 4.4).

Četnost hematologických a jiných než hematologických nežádoucích účinků uváděných níže vychází z hlášení nežádoucích účinků považovaných za nežádoucí účinky vznikající v souvislosti/možné souvislosti s léčbou topotekanem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické

Neutropenie: Během 1. cyklu byla pozorována těžká neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) u 55 % pacientů (z toho u 20 % přetrvávaly déle než sedm dní) a celkově se vyskytovaly u 77 % nemocných (ve 39 % cyklů). V souvislosti s výskytem těžké neutropenie se objevila horečka a známky infekce u 16 % léčených během prvního cyklu a celkově u 23 % pacientů (v 6 % cyklů). Střední doba nástupu těžké neutropenie byla devět dní a střední délka trvání byla sedm dní. Těžká neutropenie trvající déle než sedm dní se objevila celkově v 11 % cyklů. Ve skupině všech pacientů léčených v rámci klinických studií (zahrnující jak pacienty, u nichž se objevila těžká neutropenie, tak pacienty, u nichž se těžká neutropenie neobjevila) se u 11 % pacientů (ve 4 % cyklů) vyskytly horečky a u 26 % pacientů (v 9 % cyklů) se vyskytly infekce. U 5 % všech léčených pacientů (v 1 % cyklů) došlo navíc k rozvoji sepse (viz bod 4.4).

Trombocytopenie: Těžká trombocytopenie (počet trombocytů méně než $25 \times 10^9/l$) se objevila u 25 % pacientů (v 8 % cyklů), středně těžká trombocytopenie (počet trombocytů $25,0$ až $50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientů (v 15 % cyklů). Střední doba nástupu těžké trombocytopenie byla 15. den a střední délka trvání byla pět dní. Transfuze trombocytární masy byla podána ve 4 % cyklů. Významné následky vznikající v souvislosti s trombocytopenií, včetně úmrtí v důsledku nádorového krvácení, byly hlášeny vzácně.

Anémie: Středně těžká až těžká anémie (hemoglobin $\leq 8,0$ g/dl) byla pozorována u 37 % léčených (ve 14 % cyklů). Transfuze erytrocytární masy byla aplikována u 52 % pacientů (v 21 % cyklů).

Jiné než hematologické

Nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky jiné než hematologické byly gastrointestinální nežádoucí účinky, jako např. nauzea (52 %), zvracení (32 %), průjem (18 %), zácpa (9 %) a dále mukositida (14 %). Těžké projevy (3. nebo 4. stupně) nauzey se objevovaly u 4 %, zvracení u 3 %, průjmu u 2 % a mukositidy u 1 %.

Mírná bolest břicha byla rovněž hlášena u 4 % pacientů.

Únavu uvádělo asi 25 % a astenii 16 % pacientů léčených topotekanem. Těžká únava a astenie (3. nebo 4. stupně) byly hlášeny u 3 % léčených pacientů.

Úplná nebo významná alopecie byla pozorována u 30 % pacientů a částečná alopecie u 15 % pacientů.

Mezi jiné závažné nežádoucí účinky, které se vyskytovaly u pacientů a které vznikaly v přímé nebo možné souvislosti s léčbou topotekanem, patří anorexie (12 %), celková nevolnost (3 %) a hyperbilirubinémie (1 %).

Reakce z přecitlivělosti, jako jsou exantém, kopřivka, angioedém a anafylaktické reakce, byly hlášeny vzácně. V klinických studiích byl exantém zaznamenán u 4 % nemocných a svědění u 1,5 % nemocných.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem podávaným intravenózně (až do 10násobku doporučené dávky) a topotekanem ve formě tobolek (až do 5násobku doporučené dávky).

Pozorované známky a příznaky předávkování byly konzistentní se známými nežádoucími účinky spojenými s topotekanem (viz bod 4.8). Primárními komplikacemi předávkování jsou myelosuprese a mukositis. Kromě toho bylo při předávkování intravenózně podávaným topotekanem hlášeno zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Antidotum použitelné při předávkování topotekanem není známo. Další léčba má probíhat podle klinické potřeby nebo podle doporučení národního toxikologického centra, pokud je dostupné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika: ATC kód: L01X X17.

Protinádorová aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy-I, který hraje důležitou roli při procesu replikace tím, že uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před pohybující se replikační vidličkou. Topotekan inhibuje topoizomerázu-I stabilizací kovalentního komplexu mezi enzymem a štěpeným vláknem DNA, což je mezistupeň katalytického procesu. Inhibice topoizomerázy-I topotekanem vede v buňce k indukci jednovláknových zlomů DNA asociovaných s proteiny.

SCLC s relapsem

V klinické studii fáze III (studie 478) byl porovnáván perorální topotekan plus nejvhodnější podpůrná léčba (Best Supportive Care, BSC) (n = 71) se samotnou BSC (n = 70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první linie [střední doba k začátku progresu onemocnění [Time to Progression, TTP] od ukončení léčby první linie: 84 dní pro perorální topotekan + BSC, 90 dní pro BSC), u kterých nebyla opakovaná léčba intravenózními cytostatiky považována za vhodnou. Ve skupině užívající perorální topotekan v kombinaci s BSC došlo ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití ve srovnání se skupinou užívající samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravený poměr rizik činil pro skupinu užívající perorální topotekan + BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených topotekanem + BSC byla 25,9 týdnů (95 % CI: 18,3, 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95 % CI: 11,1; 18,6) u pacientů užívajících samotnou BSC (p = 0,0104).

Hlášení subjektivních symptomů pacienty za použití nezaslepeného hodnocení prokázala konzistentní trend zlepšování symptomů pro perorální topotekan v kombinaci s BSC.

K posouzení účinnosti perorálního topotekanu ve srovnání s intravenózním topotekanem u pacientů, u kterých došlo k relapsu za ≥ 90 dnů po skončení jednoho předchozího chemoterapeutického režimu, byly provedeny ještě studie fáze 2 (studie 065) a jedna studie fáze 3 (studie 396) (viz Tabulka 1). Hlášení symptomů pacienty při nezaslepeném hodnocení v obou těchto studiích prokázala, že perorální i intravenózní léčba topotekanem má podobný paliativní účinek na subjektivní symptomy u pacientů s relapsem SCLC reagujícím na léčbu.

Tab. 1. Souhrn údajů týkajících se přežití, četnosti odpovědi a doby do začátku progresu onemocnění u pacientů s SCLC léčených perorálním nebo intravenózním topotekanem

	Studie 065		Studie 396	
	Perorální topoteka n	Intravenózní topotekan	Perorální topotekan	Intravenózní topoteka n
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Střední doba přežití (týdny)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95% CI)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(31,0; 37,1)
Poměr rizik (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	

Četnost odpovědi (%) (95% CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdíl v četnosti odpovědi (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Střední doba do začátku progresu (týdny) (95% CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Poměr rizik (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet léčených pacientů

CI = interval spolehlivosti

V další randomizované klinické studii fáze III srovnávající i.v. topotekan s cyklofosfamidem, doxorubicinem a vinkristinem (CAV) u pacientů s relapsem SCLC odpovídajícím na léčbu činila celková odpověď na léčbu 24,3 % u skupiny užívající topotekan ve srovnání s 18,3 % u skupiny dostávající CAV. Střední doba do začátku progresu onemocnění byla u obou skupin podobná (13,3 týdne, respektive 12,3 týdne). Střední doba přežití byla 25,0 týdnů u skupiny dostávající topotekan a 24,7 týdnů u skupiny dostávající CAV. Poměr rizika pro přežití po podání i.v. topotekanu vzhledem k podání CAV byl 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

Míra odpovědi na léčbu topotekaniem v kombinovaném programu léčby malobuněčného plicního karcinomu (n=480) u pacientů s relapsem onemocnění odpovídajícím na terapii první linie byla 20,2 %. Střední doba přežití byla 30,3 týdnů (95 % CI: 27,6, 33,4).

V populaci pacientů s refrakterním SCLC (neodpovídajícím na léčbu první linie) činila míra odpovědi na léčbu topotekaniem 4,0 %.

Karcinom děložního hrdla

V randomizované, srovnávací studii fáze III prováděné skupinou Gynaecological Oncology Group (GOG 0179) byl porovnáván topotekan + cisplatin (n = 147) s cisplatinou v monoterapii (n = 146) v léčbě histologicky potvrzeného perzistentního, rekurentního karcinomu děložního hrdla nebo karcinomu děložního hrdla stadia IVB v případech, kdy kurativní chirurgická léčba a/nebo radioterapie nebyly považovány za vhodné. Topotekan s cisplatinou byly statisticky významně účinnější v ovlivnění celkového přežití oproti monoterapii cisplatinou po úpravě pro průběžné interim analýzy (Log-rank p = 0,033).

Tab. 2. Výsledky studie GOG-0179

ITT populace		
	Cisplatina 50mg/m ² den 1 každých 21 dní	Cisplatina 50mg/m ² den 1 + Topotekan 0,75mg/m ² 3 dni každých 21 dní
Přežití (měsíce)	(n = 146)	(n = 147)
Medián (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Poměr rizika (95% CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez předchozího podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n = 46)	(n = 44)
Medián (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Poměr rizika (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky po předchozím podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n = 72)	(n = 69)

Medián (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Poměr rizika (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientek (n = 39), u kterých došlo k recidivě onemocnění během 180 dnů po chemoradioterapii s cisplatinou, byl medián přežití v podskupině léčeném topotekanem a cisplatinou 4,6 měsíce (95 % CI: 2,6; 6,1) oproti 4,5 měsíce (95 % CI: 2,9; 9,6) v podskupině léčené pouze cisplatinou s poměrem rizika 1,15 (0,59; 2,23). U pacientek (n = 102), u kterých došlo k recidivě onemocnění po 180 dnech, byl medián přežití v podskupině s topotekanem a cisplatinou 9,9 měsíce (95 % CI: 7; 12,6) oproti 6,3 měsíce (95 % CI: 4,9; 9,5) v podskupině s cisplatinou s poměrem rizika 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrická populace

Topotekan byl také hodnocen v dětské populaci; k dispozici jsou však pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti.

V otevřené studii zahrnující děti (n = 108, věkové rozmezí: od kojeneckého věku do 16 let) s rekurentními nebo progresivními solidními nádory byl topotekan podáván v počáteční dávce 2,0 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů opakovaně každé 3 týdny až po dobu jednoho roku v závislosti na odpovědi na léčbu. Jednalo se o tyto typy nádorů: Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rhabdomyosarkom. Platinaadorový účinek byl prokázán zejména u pacientů s neuroblastomem. Toxicita topotekanu u dětských pacientů s rekurentními a refrakterními solidními nádory byla podobná toxicitě zaznamenané již dříve u dospělých pacientů. V této studii dostávalo 46 pacientů (43 %) G-CSF ve více než 192 (42,1 %) cyklech; 65 pacientům (60 %) byla podávána transfuze erytrocytů ve více než 139 cyklech (30,5 %) a 50 pacientů (46 %) dostávalo transfuzi trombocytů ve více než 150 cyklech (34,9 %). Na základě toxicity limitující dávku ve smyslu útlumu kostní dřeně bylo ve farmakokinetické studii u dětských pacientů s refrakterními solidními nádory (viz bod 5.2) stanovena maximální tolerovaná dávka (Maximum Tolerated Dose, MTD) ve výši 2,0 mg/m²/den při podávání G-CSF a 1,4 mg/m²/den bez podávání G-CSF (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podávání topotekanu v denních dávkách 0,5 až 1,5 mg/m² ve formě 30minutové infuze denně po dobu 5 dnů byla jeho plazmatická clearance vysoká (62 l/hodinu; SD = 22), odpovídající přibližně 2/3 jaterního krevního průtoku. Topotekan měl též velký distribuční objem (okolo 132 l; SD = 57) a relativně krátký biologický poločas, zhruba 2 až 3 hodiny. Srovnání farmakokinetických parametrů neukazuje na žádné změny farmakokinetiky během opakované aplikace po dobu 5 dnů. Plocha pod křivkou plazmatických hodnot rostla proporcionálně se zvyšující se dávkou léku. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádné nebo pouze k mírné akumulaci topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky při opakovaném podávání. V předklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35 %) a distribuce mezi krvinkami a plazmou je homogenní.

Eliminace topotekanu z lidského organismu byla hodnocena jen částečně. Topotekan je metabolizován z převážné části hydrolýzou laktonového kruhu za vzniku karboxylátu s otevřeným kruhem.

Metabolizmus představuje méně než 10 % eliminace topotekanu. N-desmetylový metabolit, u kterého byla v testu na buňkách prokázána aktivita podobná jako u mateřské látky nebo menší, byl nalezen v moči, plazmě a stolici. Průměrný poměr AUC metabolitu a mateřské látky byl méně než 10 % pro celkový topotekan i lakton topotekanu. Metabolit vznikající po O-glukuronidaci topotekanu a N-desmethyl topotekan byly nalezeny v moči.

Celkové vyloučení léčivu příbuzných látek po pěti dnech léčby topotekanem činilo 71 až 76 % podané i.v. dávky. Přibližně 51 % bylo vyloučeno ve formě celkového topotekanu a 3 % ve formě N-desmethyl topotekanu močí. Vylučování celkového topotekanu stolicí činilo 18 %, zatímco vylučování N-desmethyl topotekanu stolicí bylo 1,7 %. Celkově N-desmetylový metabolit tvořil v průměru méně než 7 % (rozmezí 4 – 9 %) z celkového množství léčivu příbuzných látek v moči

a stolici. Množství topotekan-O-glukuronidu a N-desmethyl topotekan-O-glukuronidu v moči bylo méně než 2,0 %.

Údaje z *in vitro* studií používajících lidské jaterní mikrozomy ukazují na tvorbu malého množství N-demetylovaného topotekanu. *In vitro* topotekan neinhiboval lidské P450 enzymy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A nebo CYP4A ani lidské cytosolové enzymy dihydropyrimidinoxidázu a xanthinoxidázu.

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatina podaná 1. den, topotekan podáván 1. až 5. den) došlo ke snížení clearance topotekanu v 5. dnu ve srovnání s 1. dnem ($19,1 \text{ l/h/m}^2$ oproti $21,3 \text{ l/h/m}^2$ [$n = 9$])(viz bod 4.5).

Plazmatická clearance u nemocných s jaterním poškozením (sérový bilirubin v rozmezí od 1,5 mg/dl do 10 mg/dl, t.j. 25,7 $\mu\text{mol/l}$ až 171 $\mu\text{mol/l}$) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolní skupinou. Biologický poločas topotekanu byl prodloužen asi o 30 %, nebyl však prokázán rozdíl v jeho distribučním objemu. Plazmatická clearance celkového topotekanu (aktivní i neaktivní formy) se u pacientů s jaterním poškozením snížila ve srovnání s kontrolní skupinou jen o 10 %.

Plazmatická clearance u nemocných s poškozením ledvin (clearance kreatininu 41 až 60 ml/min) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolním souborem. Distribuční objem byl lehce snížen a biologický poločas zvýšen pouze o 14 %. U nemocných se středně závažnou poruchou funkce ledvin byla plazmatická clearance topotekanu snížena na 34 % hodnoty kontrolní skupiny. Průměrný poločas vzrostl z 1,9 hodin na 4,9 hodin.

V populační studii neměly faktory jako věk, tělesná hmotnost a ascites významný vliv na clearance celkového topotekanu (aktivní i neaktivní formy).

Pediatrická populace

Farmakokinetika topotekanu podávaného ve formě 30 minutové infuze po dobu 5 dnů byla posuzována ve dvou studiích. V první studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 1,4 mg/m^2 do 2,4 mg/m^2 u dětí (ve věku od 2 do 12 let, $n = 18$), dospívajících (ve věku od 12 do 16 let, $n = 9$) a mladých dospělých pacientů (ve věku 16 až 21 let, $n = 9$) s refrakterními solidními nádory. Ve druhé studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 2,0 mg/m^2 do 5,2 mg/m^2 u dětí ($n = 8$), dospívajících ($n = 3$) a mladých dospělých pacientů ($n = 3$) s leukémií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými dospělými pacienty se solidními nádory nebo s leukémií. Vzhledem k omezeným údajům však není možno vyvodit z těchto studií konečné závěry.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ohledem na mechanismus účinku působí topotekan genotoxicky *in vitro* na savčí buňky (buňky myšího lymfomu a lidské lymfocyty) a *in vivo* na buňky kostní dřeně myši. Topotekan způsobuje u potkanů a u králíků embryofetální letalitu.

Ve studiích reprodukční toxicity topotekanu provedených na potkanech nebylo zaznamenáno žádné ovlivnění samčí ani samičí fertility; u samic však byla pozorována častější ovulace a mírně zvýšené preimplantační ztráty.

Kancerogenní účinek topotekanu nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)

Kyselina vinná (E334)

Hydroxid sodný
Kyselina chlorovodíková (E507)

6.2 Inkompabilitity

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvičky
3 roky

Rekonstituované a naředěné roztoky

Chemická a fyzikální stabilita koncentráту byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$ za normálních světelných podmínek a po dobu 24 hodin při 2°C až 8°C , pokud byl chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita léčivého přípravku ve formě roztoku vzniklého ~~po naředění~~ koncentráту v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 50 mg/ml infuzního roztoku glukózy (5%) byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$, za normálních světelných podmínek. Testované koncentráty byly skladovány 12 hodin, respektive 24 hodin po rekonstituci při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$, a pak naředěny.

Z mikrobiologického hlediska by měl být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není léčivý přípravek použit okamžitě, potom za dobu a podmínky jeho skladování a použití zodpovídá uživatel a za běžných okolností by neměl být skladován po dobu delší než 24 hodin při teplotě $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$, pokud rekonstituce/ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Skleněné bezbarvé injekční lahvičky typu I (o objemu 8 ml) s šedivou pryžovou zátkou a ochrannou hliníkovou pertlí a plastovým chráničem obsahující 4 mg topotekanu. Každá lahvička je potažena ochranným plastovým přebalem.

Topotecan Actavis je k dispozici v krabičkách obsahujících 1 nebo 5 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Topotecan Actavis 4 mg injekční lahvičky je třeba rekonstituovat přidáním 4 ml vody na injekci. Čirý, koncentrát je světle žlutý a obsahuje 1 mg topotekanu v 1 ml. Pro dosažení konečné koncentrace $25 \text{ až } 50 \mu\text{g/ml}$ je nutné další naředění na požadovaný objem buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Při zacházení s protinádorovými léky a odstraňování jejich zbytků musí být dodrženy následující zásady:

1. Rekonstituci a ředění léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál.
2. Příprava léku by měla probíhat ve vyhrazeném prostoru za aseptických podmínek.
3. Při práci je nutné používat adekvátní jednorázové ochranné rukavice, brýle, oděv a masku.

4. Je nutné provést bezpečnostní opatření k zabránění náhodného kontaktu léčivého přípravku s očima. V případě kontaktu přípravku s očima vypláchněte postižené oko velkým množstvím vody. Poté vyhledejte lékařskou pomoc.
5. V případě kontaktu s pokožkou omyjte postiženou plochu velkým množstvím vody. Po odložení rukavic si vždy umyjte ruce.
6. Těhotné ženy by s cytotoxickými léčivými přípravky neměly pracovat.
7. Je nutné věnovat náležitou péči a dodržovat bezpečnostní opatření při likvidaci materiálu (stříkačky, jehly apod.) použitého pro rekonstituci a/nebo ředění cytotoxických léčivých přípravků. Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál se má zlikvidovat v souladu s místními předpisy. Všechny pomůcky použité při přípravě a podání léku nebo čištění, včetně rukavic, je nutné odhodit do sběrných nádob určených pro vysoce rizikový odpadový materiál a spálit za vysoké teploty. Tekutý odpad lze spláchnout velkým množstvím vody.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24.července 2009
Datum prodloužení registrace: 6.června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
011171 Bukurešť
Rumunsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA ORALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Topotecan Actavis 1 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahuje 1 mg topotekanu (jako hydrochlorid).
Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту 1 mg topotekanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje mannitol (E421), kyselinu vinnou (E334), kyselinu chlorovodíkovou (E507) a hydroxid sodný. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku.
1 x 1 mg lahvička
5 x 1 mg lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro intravenózní podání v infuzi. Před použitím rozpustit a naředit.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JSOU-LI NUTNÁ

Cytotoxická látka, zvláštní pokyny pro zacházení (viz Příbalová informace).
Cytotoxická látka

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál se má zlikvidovat v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjordur
Island

12. ČÍSLO/ČÍSLA REGISTRACE

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA JEDNOTLIVÝCH KUSECH V BALENÍ**Injekční lahvička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A ZPŮSOB/Y A CESTA/Y PODÁNÍ**

Topotecan Actavis 1 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku
topotecanum
i.v.

2. ZPŮSOB POUŽITÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH BALENÍ - NA VÁHU, OBJEM, ČI CELEK

1 mg

6. JINÉ

Cytotoxická látka

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Topotecan Actavis 4 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 injekční lahvička obsahuje 4 mg topotekanu (jako hydrochlorid).
Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту 1 mg topotekanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje mannitol (E421), kyselinu vinnou (E334), kyselinu chlorovodíkovou (E507) a hydroxid sodný. Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku.
1 x 4 mg lahvička
5 x 4 mg lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro intravenózní podání v infúzi. Před použitím rozpustit a naředit

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JSOU-LI NUTNÁ

Cytotoxická látka, zvláštní pokyny pro zacházení (viz Příbalová informace).
Cytotoxická látka

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál se má zlikvidovat v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjordur
Island

12. ČÍSLO/ČÍSLA REGISTRACE

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ JEDNOTLIVÝCH KUSECH V BALENÍ

Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A ZPŮSOB/Y A CESTA/Y PODÁNÍ

Topotecan Actavis 4 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku
topotecanum
i.v.

2. ZPŮSOB POUŽITÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH BALENÍ - NA VÁHU, OBJEM, CÍČELEK

4 mg

6. JINÉ

Cytotoxická látka

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Topotecan Actavis 1 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku
Topotecan Actavis 4 mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku
topotecanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Topotecan Actavis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Topotecan Actavis používat
3. Jak se přípravek Topotecan Actavis používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Topotecan Actavis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Topotecan Actavis a k čemu se používá

Přípravek Topotecan Actavis obsahuje léčivou látku topotecan, která pomáhá ničit nádorové buňky.

Přípravek Topotecan Actavis se používá k léčbě:

- malobuněčné plicní rakoviny, která se znovu objevila po chemoterapii, nebo
- pokročilé rakoviny děložního hrdla v případech, kdy není možná operační léčba nebo léčba ozařováním. K léčbě rakoviny děložního hrdla se v těchto případech Topotecan Actavis podává v kombinaci s léčivými přípravky obsahujícími cisplatinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Topotecan Actavis používat

Neužívejte přípravek Topotecan Actavis

- jestliže jste alergičtí(y) na topotecan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže v současné době kojíte. Před zahájením léčby přípravkem Topotecan Actavis byste měla přestat kojit
- jestliže máte málo krvinek.

Pokud se domníváte, že se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Topotecan Actavis se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte potíže s ledvinami. Tyto případy mohou vyžadovat úpravu dávkování přípravku Topotecan Actavis. Užívání léčivého přípravku Topotecan Actavis není doporučeno u nemocných se závažným omezením ledvinových funkcí.
- jestliže máte potíže s játry. Přípravek Topotecan Actavis se nedoporučuje u závažného poškození funkce jater
- jestliže máte zánět plic s příznaky, jako je kašel, horečka a dýchací potíže – viz rovněž bod 4: Možné nežádoucí účinky

Topotecan Actavis může způsobit pokles počtu krevních destiček. To může vést k těžkému krvácení z relativně malého poranění, jako např. malého říznutí. Vzácně tento stav může vést k těžšímu krvácení. Poradte se se svým lékařem jak minimalizovat riziko krvácení.

Výskyt nežádoucích účinků je častější u pacientů ve špatném celkovém zdravotním stavu. Lékař bude během léčby hodnotit Váš celkový zdravotní stav. V případě, že budete mít horečku, infekci nebo se nebudete cítit dobře, informujte o tom svého lékaře.

Použití u dětí a dospívajících

Zkušenosti s léčbou přípravkem Topotecan Actavis u dětí a dospívajících jsou omezené a tato léčba se proto nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Topotecan Actavis

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Přípravek Topotecan Actavis nemají užívat těhotné ženy, pokud to není jednoznačně nezbytné. Jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná, informujte o tom okamžitě svého lékaře.

Měly by být použity účinné antikoncepční metody, aby se zabránilo otěhotnění/početí dítěte během léčby. Poradte se se svým lékařem. Pacienti, kteří mají obavy o svoji plodnost, by se měli poradit se svým lékařem o možnostech zachování plodnosti a o možnostech plánovaného rodičovství před započatím léčby.

V průběhu léčby přípravkem Topotecan Actavis nesmíte kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Topotecan Actavis se může objevit únava nebo slabost. Pokud se cítíte unavený/á nebo zesláblý/á, neříďte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné stroje.

Přípravek Topotecan Actavis obsahuje sodík

Tento lék obsahuje v jedné injekční lahvičce méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že může být považován na „bez sodíkový“.

3. Jak se přípravek Topotecan Actavis používá

Dávka přípravku Topotecan Actavis bude záviset na:

- onemocnění, které je léčeno,
- celkovém povrchu těla (v m²),
- výsledcích vyšetření krve provedené před zahájením léčby a během ní,
- snášenlivosti léčby.

Dospělí pacienti

Malobuněčný plicní nádor

Obvyklá dávka je 1,5 mg na m² tělesného povrchu 1x denně po dobu 5 dní. Tento léčebný cyklus se za normálních okolností opakuje každé 3 týdny.

Nádor děložního hrdla

Obvyklá dávka je 0,75 mg na m² tělesného povrchu 1x denně po dobu 3 dní. Tento léčebný cyklus se za normálních okolností opakuje každé 3 týdny.

Při léčbě nádoru děložního hrdla se tento přípravek používá spolu s dalšími protinádorovými léky obsahujícími cisplatinu. Pro více informací o cisplatině odkazujeme na příbalovou informaci daného léčivého přípravku.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Váš lékař může snížit dávku na základě funkce ledvin.

Jak se Topotecan Actavis připravuje

Topotecan se dodává jako prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku. Prášek se musí rozpustit a výsledný koncentrát je nutné dále před podáním naředit.

Jak se Topotecan Actavis podává

Lékař nebo sestra Vám podají rekonstituovaný a naředěný Topotecan Actavis roztok jako infuzi, obvykle do žíly na horní končetině. Infuze trvá přibližně 30 minut.

Pokud Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Topotecan Actavis

Vzhledem k tomu, že lék Vám bude podáván lékařem nebo zdravotní sestrou, je nepravděpodobné, že by Vám bylo podáno příliš mnoho tohoto přípravku. V případě nepravděpodobného předávkování, Vás bude Váš lékař sledovat pro nežádoucí účinky. Sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud máte pochybnosti o množství léku, který Vám byl podán.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže se u Vás objeví některý z níže uvedených závažných nežádoucích účinků, musíte o něm **neprodleně** informovat svého lékaře. Tyto nežádoucí účinky mohou vyžadovat přijetí do nemocnice a mohou být až život ohrožující.

- **Infekce** (velmi časté, mohou postihovat více než 1 z 10 osob) projevující se těmito příznaky:
 - horečka
 - závažné zhoršení celkového stavu
 - místní příznaky jako bolest v krku nebo pálení při močení
 - výrazná bolest břicha, horečka a někdy též průjem (vzácně s příměsí krve) mohou být příznaky zánětu tlustého střeva (neutropenická kolitida).

Přípravek Topotecan Actavis může snížit Vaši schopnost bojovat proti infekcím.

- **Zánět plic** (vzácné, mohou postihovat až 1 z 1000 osob), který se projevuje těmito příznaky:
 - obtížné dýchání
 - kašel
 - horečka.

Riziko rozvoje tohoto těžkého stavu (intersticiální plicní nemoci) je vyšší, jestliže máte v současné době plicní potíže nebo jste se podrobil/a v minulosti léčbě ozařováním nebo jste užíval/a léky, které mohou poškodit plicní tkáň – viz rovněž bod 2. Upozornění a opatření. Tento stav může být smrtelný.

- **Těžké alergické (anafylaktické) reakce** (vzácné; mohou postihovat až 1 z 1 000 osob), s příznaky jako jsou:
 - otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku, obtížné dýchání, nízký krevní tlak, závratě a svědivá vyrážka

K dalším nežádoucím účinkům přípravku Topotecan Actavis patří:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- Pocit celkové slabosti a únavy, což mohou být projevy poklesu počtu červených krvinek (chudokrevnost neboli anémie). V některých případech může být nezbytné podání krevní transfuze.
- Pokles počtu bílých krvinek (leukocytů) v oběhu. Abnormálně nízký počet neutrofilních granulocytů (určitý typ bílých krvinek) v krvi s horečkou nebo bez ní.

- Neobvyklá tvorba modřin nebo krvácení, někdy těžké, způsobené snížením počtu krevních destiček.
- Snížení tělesné hmotnosti a ztráta chuti k jídlu (nechutenství), únava, slabost.
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem, žaludeční bolesti, zácpa.
- Zánět sliznice dutiny ústní a zažívacího systému.
- Horečka.
- Infekce.
- Vypadávání vlasů.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- Alergické reakce nebo reakce z přecitlivělosti (včetně vyrážky).
- Vysoká hladina bilirubinu, což je produkt vyráběný játry při štěpení červených krvinek. Projevuje se zežloutnutím kůže (žloutenka).
- Snížení počtu všech krevních buněk (pancytopenie)
- Necítění se dobře.
- Těžká infekce krve, která může být smrtelná
- Svědění.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 1000 osob)

- Otoky způsobené zadržováním vody (angioedém), např. kolem očí, rtů, rukou, nohou a v hrdle. Jestliže jsou výrazné, mohou způsobit dýchací potíže.
- Svědivá vyrážka (kopřivka).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 000 osob)

- Mírná bolest nebo zánět v místě vpichu injekce způsobené náhodným podáním léčivého přípravku do okolních tkání mimo žílu (extravazace), např. prosakováním léku.

Pokud jste léčena pro rakovinu děložního hrdla, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky vyvolané dalším léčivem (cisplatinou), které budete dostávat zároveň s přípravkem Topotecan Actavis.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na níže uvedenou. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

5. Jak přípravek Topotecan Actavis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a krabičce.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Uchovávání po rozpuštění a naředění

Chemická a fyzikální stabilita koncentráty byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$ za normálních světelných podmínek a po dobu 24 hodin při 2°C až 8°C , pokud byl chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita léčivého přípravku ve formě roztoku vzniklého po naředění koncentráту v infuzním roztoku (0,9% NaCl a 5% glukóza) byla prokázána po dobu 4 hodin při pokojové teplotě, za normálních světelných podmínek. Testované koncentráty byly skladovány 12 hodin, respektive 24 hodin po rekonstituci při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$, a pak naředěny.

Z mikrobiologického hlediska by měl být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není léčivý přípravek použit okamžitě, potom za dobu a podmínky jeho skladování a použití zodpovídá uživatel a za běžných okolností by neměl být skladován po dobu delší než 24 hodin při teplotě $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$, pokud rekonstituce/ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Topotecan Actavis obsahuje

- Léčivou látkou je topotekan. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 mg nebo 4 mg topotekanu (jako hydrochlorid). Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту 1 mg topotekanu.
- Pomocnými látkami jsou mannitol (E421), kyselina vinná (E334), kyselina chlorovodíková (E507) a hydroxid sodný.

Jak přípravek Topotecan Actavis vypadá a co obsahuje toto balení

Topotecan Actavis se dodává v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla typu I se šedou bromobutylovou zátkou a hliníkovou pertlí s plastickým víčkem. Každá lahvička je potažená ochranným plastovým přebalem.

Balení

1 x 1 mg lahvička; 5x 1mg lahvička
1 x 4 mg lahvička; 5 x 4 mg lahvička

Držitel rozhodnutí o registraci:

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
Hafnarfjörður
Island

Výrobce:

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bukurešť
Rumunsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"
Tel: +370 5 260 9615

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Česká republika

Actavis CZ a.s.

Magyarország

Actavis Hungary Kft.

Tel: +420 251 113 002

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296332601

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Tel.: +36 1 501 7001

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Topotecan Actavis

NÁVOD K POUŽITÍ

Doporučení pro bezpečné zacházení s protinádorovými léky a pro jejich likvidaci

1. Rekonstituci a ředění léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál.
2. Příprava léku by měla probíhat ve vyhrazeném prostoru za aseptických podmínek.
3. Při práci je nutné používat adekvátní jednorázové ochranné rukavice, brýle, oděv a masku.
4. Je nutné provést bezpečnostní opatření k zabránění náhodného kontaktu léčivého přípravku s očima. V případě kontaktu přípravku s očima vypláchněte postižené oko velkým množstvím vody. Poté vyhledejte lékařskou pomoc.
5. V případě kontaktu s pokožkou omyjte postiženou plochu velkým množstvím vody. Po svlečení rukavic si vždy umyjte ruce.
6. Těhotné ženy by s cytotoxickými léčivými přípravky neměly pracovat.
7. Je nutné věnovat náležitou péči a dodržovat bezpečnostní opatření při likvidaci materiálu (stříkačky, jehly apod.) použitého pro rekonstituci a/nebo ředění cytotoxických léčivých přípravků. Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál se má likvidovat v souladu s místními předpisy.

Rekonstituce a ředění před podáním

Před infuzí se musí Topotecan Actavis prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku rekonstituovat příslušným množstvím vody na injekci následujícím způsobem:

- Topotecan Actavis 1 mg s 1,1 ml vody na injekci (protože obsahuje 10 % přeplnění)
- Topotecan Actavis 4 mg se 4 ml vody na injekci

Rekonstituce má za následek, že koncentrát obsahuje 1 mg topotekanu v 1 ml. Tento koncentrát (1 mg/ml) je nutné před podáním dále naředit.

Objem rekonstituovaného koncentráту odpovídající vypočítané individuální dávce se dále ředí buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5 %) tak, aby konečná koncentrace byla mezi 25 a 50 µg/ml v infuzním roztoku, např.

	Objem pro roztok 25 µg/ml	Objem pro roztok 50 µg/ml
1 ml roztoku topotekanu 1 mg/ml	Přidejte 39 ml, abyste obdrželi 40 ml	Přidejte 19 ml, abyste obdrželi 20 ml
4 ml roztoku topotekanu 1 mg/ml	Přidejte 156 ml, abyste obdrželi 160 ml	Přidejte 76 ml, abyste obdrželi 80 ml

Uchovávání po rekonstituci a naředění

Chemická a fyzikální stabilita koncentráту byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$ za normálních světelných podmínek a po dobu 24 hodin při 2°C až 8°C , pokud byl chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita léčivého přípravku ve formě roztoku vzniklého **po naředění** koncentráту v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 50 mg/ml infuzního roztoku glukózy (5 %) byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$, za normálních světelných podmínek. Testované koncentráty byly skladovány 12 hodin, respektive 24 hodin po rekonstituci při teplotě $25 \pm 2^\circ\text{C}$, a pak naředěny.

Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě. Jestliže se přípravek nepoužije okamžitě, potom za dobu a podmínky jeho použití zodpovídá uživatel a za normálních okolností by neměl být skladován po dobu delší než 24 hodin a při teplotě 2°C – 8°C, pokud se rekonstituce/ředění neuskutečnila za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Likvidace

Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál se má zlikvidovat v souladu s místními předpisy.

Všechny pomůcky použité pro přípravu a podání léku nebo čištění, včetně rukavic, se musí odhodit do sběrných nádob určených pro vysoce rizikový odpadový materiál a spálit za vysoké teploty. Tekutý odpad lze spláchnout velkým množstvím vody.

Léčivý přípravek již není registrován