

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje topotecanum 3 mg (ve formě topotecani hydrochloridum).

Jedna injekční lahvička s jednorázovou dávkou 1 ml obsahuje topotecanum 3 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

Čirý světle žlutý až oranžový roztok, $\text{pH} \leq 1,2$.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topotekan v monoterapii je indikován k léčbě pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba režimem první volby považována za vhodnou (viz bod 5.1).

Topotekan v kombinaci s cisplatinou je indikován u pacientek s karcinomem děložního čípku 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

Dávkování

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

Před podáním prvního cyklu topotekanu musí mít pacientky výchozí počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, počet trombocytů musí být $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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 formou 30 minut trvající nitrožilní infuze, a to pět po sobě následujících dní, s intervalem tří týdnů 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 $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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 další léčbou (např. G-CSF), 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 byla neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, 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).

Dávky topotekanu je třeba rovněž snížit, 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 bylo nezbytné její další snížení.

Karcinom děložního čípku

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 dnů, a to v šesti cyklech nebo do progresu onemocnění.

Následující dávkování

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

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

Pokud se u pacientek s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů méně než $0,5 \times 10^9/l$) trvající sedm nebo více dní nebo u těch, kde byla neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientek, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, 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 poškození ledvin

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 se u pacientů se středně těžkým renálním poškozením mají dávky snížit. Doporučené dávkování topotekanu v monoterapii u pacientů s ovariálním nebo 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 čípku)

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

Pediatrická populace

Vzhledem k omezeným zkušenostem s podáváním přípravku dětem nemůže být podáno žádné doporučení pro léčbu topotekanem u pediatrických pacientů (viz body 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Topotekan má být používán pouze na pracovištích, která se specializují na podávání cytotoxické chemoterapie, a smí být podáván pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání chemoterapie (viz bod 6.6).

V injekční lahvičce s obsahem 1 ml je koncentrace topotekanu vyšší (3 mg/ml) než v případě ostatních přípravků obsahujících topotekan. Přípravek Topotecan Eagle musí být před podáním dále naředěn (viz bod 6.6).

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

Přípravek Topotecan Eagle obsahuje dávku s vyšší koncentrací (3 mg/ml) než ostatní přípravky obsahující topotekan pro intravenózní infuzní podání (obvykle 1 mg/ml). Přípravek Topotecan Eagle musí být naředěn na konečnou koncentraci v rozmezí 25 µg/ml a 50 µg/ml (pokyny pro naředění viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Topotekan je kontraindikován u pacientů,

- kteří mají v anamnéze výskyt hypersenzitivních reakcí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku;
- 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

Přípravek Topotecan Eagle musí být před podáním odpovídajícím způsobem naředěn. Koncentrace topotekanu v přípravku Topotecan Eagle se liší od ostatních přípravků s obsahem topotekanu (další pokyny k naředění viz bod 6.6).

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

Přípravek Topotecan Eagle obsahuje dávku s vyšší koncentrací (3 mg/ml) než ostatní přípravky obsahující topotekan pro intravenózní infuzní podání (obvykle 1 mg/ml). Přípravek Topotecan Eagle musí být naředěn na konečnou koncentraci v rozmezí 25 µg/ml a 50 µg/ml (pokyny pro naředění viz bod 6.6).

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

Podobně jako ostatní cytostatika může topotekan 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 s fatálními následky. U pacientů s horečkou, neutropenií a odpovídajícími příznaky abdominální bolesti má být zvážena možnost rozvoje neutropenické kolitidy.

Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci (IPN), z nichž některé byly fatální (viz bod 4.8). Rizikové faktory zahrnují intersticiální plicní nemoc 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 intersticiální plicní chorobu (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení nové diagnózy intersticiální plicní nemoci musí být léčba topotekanem ukončena.

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

U pacientů v celkově špatném stavu (PS >1) lze očekávat nižší terapeutickou odpověď a vyšší výskyt komplikací, jako jsou například horečka, infekce a sepse (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 nedostatečné zkušenosti s podáváním topotekanu nemocným s těžkým poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nebo s těžkým poškozením jaterních funkcí způsobených cirhózou (sérový bilirubin $\geq$ 10 mg/dl). U těchto skupin nemocných nelze proto podání topotekanu doporučit.

Malé skupině nemocných s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) byla podávána intravenózní dávka topotekanu 1,5 mg/m² po dobu 5 dní každé 3 týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu nemocných dosud není dostačující množství údajů.

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 humánní enzymy CYP3A4 (viz bod 5.2). V populační studii nebylo při intravenózní formě aplikace prokázáno, že by souběžné podávání granisetronu, ondansetronu, morfinu nebo kortikosteroidů mělo signifikantní vliv na farmakokinetiku celkového topotekanu (účinné i neúčinné formy).

Při kombinované léčbě topotekanem a dalšími protinádorovými chemoterapeutiky může být pro zlepšení snášenlivosti nezbytná redukce dávek jednotlivých léčiv. Při kombinaci topotekanu s platinovými cytostatiky 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 cisplatinu (60 mg/m²/den první den) 13 pacientkám 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 relevantní.

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.

Léčba u fertilních žen

V předklinických studiích bylo prokázáno, že topotekan má embryotoxické i fetotoxické účinky (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytostatika může topotekan způsobit poškození plodu, a proto mají být ženy v reprodukčním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekanem otěhotnět.

Těhotenství

Pokud je topotekan používán 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 žádné ovlivnění samčí nebo samičí fertility. 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 se však má zachovávat opatrnost, zvláště pokud přetrvává únava a astenie.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve studiích zabývajících se hledáním optimálního dávkování, do kterých bylo zahrnuto 523 pacientek s relapsem ovariálního karcinomu a 631 nemocných s relapsem malobuněčného plicního karcinomu, byly limitujícím faktorem monoterapie topotekanem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla očekávaná 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.

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

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

Časté: pancytopenie

Není známo: závažné krvácení (spojeno s trombocytopenií)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní nemoc (některé případy skončily fatálně)

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné), zácpa, bolest břicha^{1*} a mukozitida.

^{1*} Neutropenická kolitida, včetně fatální neutropenické kolitidy, byla hlášena jako komplikace topotekanem vyvolané neutropenie (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: alopecie

Časté: svědění

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: anorexie (může být závažná)

Infekce a infestace

Velmi časté: infekce

Časté: seps²

² Fatální případy způsobené sepsí byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: pyrexie, astenie, únava.

Časté: malátnost.

Velmi vzácné: extravazáty^{3*}.

^{3*}Extravazáty byly hlášeny velmi vzácně. Reakce byly mírné a obvykle nevyžadovaly specifickou léčbu.

Poruchy imunitního systému

Časté: hypersenzitivní reakce včetně enantému

Vzácné: anafylaktická reakce, angioedém, kopřivka

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: hyperbilirubemie

Incidence 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.

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 trávající 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 % nemocných (ve 4 % cyklů) vyskytly horečky a u 26

% nemocných (v 9 % cyklů) se vyskytly infekce. U 5 % všech léčených pacientů (v 1 % cyklů) došlo navíc k rozvoji sepsy (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. Signifikantní následky vznikající v souvislosti s trombocytopenií, včetně úmrtí v důsledku nádorového krvácení, byly hlášeny vzácně.

Anémie: Středně těžká až těžká anémie ($Hb \leq 8,0$ 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 %), obstrukce (9 %) a dále mukozitida (14 %). Těžké projevy (3. nebo 4. stupně) nauzey, zvracení, průjmu a mukozitidy se objevovaly ve 4, respektive 3, 2 a 1 %.

Mírná bolest břicha byla popsána u 4 % nemocných.

Únavu uvádělo asi 25 % a astenii 16 % nemocných léčených topotekanem. Výskyt těžké únavy a astenie (3. nebo 4. stupně) byl 3, resp. 3 %.

Kompletní nebo významná alopecie byla pozorována u 30 % nemocných a částečná alopecie u 15 % nemocných.

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

Alergické reakce zahrnující enantém, kopřivku, angioedém a anafylaktickou reakci byly hlášeny vzácně. V klinických studiích byl enantém zaznamenán u 4 % nemocných a svědění u 1,5 % nemocných.

4.9 Předávkování

Antidotum použitelné při předávkování topotekanem není známo. Při předávkování lze jako primární komplikace očekávat hypotensi a mukozitidu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Cytostatická aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I, který hraje důležitou roli při procesu replikace tím, že uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před místem větvení. 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 v DNA.

SCLC s relapsem

Ve fázi III klinické studie (č. 478) byl porovnáván perorální topotekan plus nejvhodnější podpůrná léčba (BSC) (n=71) se samotnou BSC (n=70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první volby (střední doba k začátku progresu onemocnění [TTP] od ukončení léčby první volby: 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 plus BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95 % IS: 0,45; 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených topotekánem + BSC byla 25,9 týdnů (95 % IS 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95 % IS 11,1; 18,6) u pacientů užívajících samotnou BSC ($p=0,0104$).

Hlášení 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 topotekánem 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 je perorální i intravenózní léčba topotekánem spojena s podobným paliativním účinkem na symptomy u pacientů s relapsem SCLC reagujícím na léčbu.

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

	Studie 065		Studie 396	
	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan
	(N = 71)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Střední doba přežití (týdny) (95% IS)	25,9 (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% IS)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Četnost odpovědi (%) (95% IS)	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% IS)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Střední doba do začátku progresu (týdny) (95% IS)	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% IS)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet léčených pacientů.

IS = interval spolehlivosti.

Ve fázi III další randomizované klinické studie srovnávající intravenózní topotekan s cyklofosfamidem, adriamycinem (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). 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 topotekánem v kombinovaném programu léčby malobuněčného plicního karcinomu (n=480) u pacientů s relapsem onemocnění odpovídajícím na terapii první volby 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 volby) činila míra odpovědi na léčbu 4,0 %.

Karcinom děložního čípku

Ve fázi III randomizované, srovnávací studie prováděné skupinou pro gynekologickou onkologii (GOG 0179) byl porovnáván topotekan plus cisplatina (n=147) se samotnou cisplatinou (n=146) v léčbě histologicky potvrzeného perzistentního, rekurentního karcinomu děložního čípku nebo karcinomu děložního čípku stádia IVB v případech, kdy kurativní chirurgická léčba a/nebo radioterapie nebyly považovány za vhodné. Topotekan s cisplatinou byly statisticky signifikantně účinnější v ovlivnění celkového přežití oproti monoterapii cisplatinou po úpravě v předběžné (interim)analýze (Log-rank p = 0,033).

Tabulka 2. Výsledky studie GOG-0179.

ITT populace		
	Cisplatina 50 mg/m ² d. 1 q21 d.	Cisplatina 50 mg/m ² d. 1 + Topotekan 0,75mg/m ² dx3 q21
Přežití (měsíce)	(n= 146)	(n = 147)
Medián (95% I.S.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Poměr rizik (95% I.S.)	0,25 (0,15; 0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez předchozího podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina (n = 46)	Topotekan/Cisplatina (n = 44)
Přežití (měsíce)		
Medián (95% I.S.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Poměr rizik (95% I.S.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky s předchozím podáním chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina (n = 72)	Topotekan/Cisplatina (n = 69)
Přežití (měsíce)		
Medián (95% I.S.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Poměr rizik (95% I.S.)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientek (n=39), u kterých došlo k rekurenci onemocnění během 180 dnů po chemoradioterapii s cisplatinou, byl medián přežití ve větvi užívající topotekan a cisplatinu 4,6 měsíce (95 % I.S.: 2,6; 6,1) oproti 4,5 měsíce (95 % I.S.: 2,9; 9,6) ve větvi užívající samotnou cisplatinu s poměrem rizik 1,15 (0,59; 2,23). U pacientek (n=102), u kterých došlo k rekurenci onemocnění po 180 dnech, byl medián přežití ve větvi s topotekánem a cisplatinou 9,9 měsíce (95 % I.S.: 7; 12,6) oproti 6,3 měsíce (95 % I.S.: 4,9; 9,5) ve větvi s cisplatinou s poměrem rizik 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrická populace

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

V otevřené studii zahrnující děti (n=108, věkové rozmezí: od dětského 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. Typy nádorů zahrnovaly Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rhabdomyosarkom. Protinádorová aktivita byla prokázána zejména u

pacientů s neuroblastomem. Toxicita topotekanu u pediatrických pacientů s rekurentními a refrakterními solidními nádory byla podobná toxicitě zaznamenané již dříve u dospělých pacientů. V této studii dostalo 46 pacientů (43 %) G-CSF ve více než 192 (42,1 %) cyklech; 65 pacientům (60 %) byla podána transfuze erytrocytů a 50 pacientů (46 %) dostalo transfuzi trombocytů ve více než 139, respektive 159 cyklech (30,5 %, resp. 34,9 %). Na základě faktoru limitujícího dávku, kterým byla myelosuprese, byla ve farmakokinetické studii u pediatrických pacientů s refrakterními solidními nádory (viz bod 5.2) stanovena maximální tolerovaná dávka (MTD) ve výši 2,0 mg/m²/den při podání G-CSF a 1,4 mg/m²/den bez podávání G-CSF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání topotekanu v denních dávkách 0,5 až 1,5 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů je jeho plazmatická clearance vysoká (62 l/hodinu; SD 22), odpovídá přibližně 2/3 jaterního krevního průtoku. Topotekan má též velký distribuční objem (okolo 132 l; SD 57) a relativně krátký biologický poločas, asi 2 až 3 hodiny. Srovnání farmakokinetických parametrů nenaznačuje žádné změny farmakokinetiky během opakované aplikace po dobu 5 dnů. Plocha pod křivkou roste proporcionálně se zvyšující se dávkou léku. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádnému nebo pouze mírnému hromadění topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky po podání opakovaných dávek. V preklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35 %) a distribuce mezi krevními elementy 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 < 10 % eliminace topotekanu. Nedemetylovaný 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-demetylovaný topotekan byly nalezeny v moči.

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

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

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatina podaná 1.den, topotekan podán 1. až 5. 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) 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 inaktivní formy) se u pacientů s jaterním poškozením snížila jen o 10 % ve srovnání s kontrolní skupinou.

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 renálních funkcí byla plazmatická clearance topotekanu snížena na 34 % hodnoty kontrolní skupiny. Průměrný biologický poločas vzrostl z 1,9 hodin na 4,9 hodin.

V populační studii neměly faktory jako věk, tělesná hmotnost a ascites žádný významný vliv na clearance celkového topotekanu (účinné i neúčinné 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 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 pacientů (n = 3) s leukemií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými pacienty se solidními nádory nebo s leukemií, 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) a *in vivo* na buňky kostní dřeně myši. Topotekan způsobuje u potkanů a u králíků embryo-fetální 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

Kyselina chlorovodíková (H382) (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibilita

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 lahvička před otevřením
18 měsíců

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska by měl být roztok použit ihned po naředění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou odpovědností uživatele a neměly by být za normálních okolností delší než 24 hodin při teplotě 20–25°C a při denním světle.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Podmínky uchovávání otevřeného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 ml koncentráту v čiré skleněné injekční lahvičce typu 1 se šedou butylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem s modrým polypropylenovým flip-off diskem a žlutým proužkem. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení

Obecná opatření

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

- Rekonstituci léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál.
- Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.
- Při rekonstituci tohoto léčivého přípravku je nutné používat ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci nebo čištění, včetně sulařic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spaláním při vysoké teplotě. Tekuté zbytky je možno vylít po naředění větším množstvím vody.
- Pokud se topotekan dostane na kůži nebo do oka, je nutné okamžité a důkladné opláchnutí postiženého místa velkým množstvím vody.

Pokyny pro naředění

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

Koncentrát přípravku Topotecan Eagle je čirý žlutooranžový roztok a obsahuje 3 mg/ml topotekanu, což je vyšší koncentrace než v případě ostatních přípravků obsahujících topotekan pro intravenózní podání.

Uživatel je povinen hlásit jakékoliv chyby v užívání přípravku.

Následující tabulky dávkování slouží jako referenční:

Pokyny pro přípravu roztoku pro intravenózní podání u pacientů s malobuněčným karcinomem plic

Povrch těla (m ²)	Pro doporučenou dávku 1,5 mg/m ²		Pro sníženou dávku 1,25 mg/m ²		Pro sníženou dávku 1,0 mg/m ²	
	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,61	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,73	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Přípavek již není registrován

Pokyny pro přípravu roztoku pro intravenózní podání u pacientek s karcinomem děložního čípku

Povrch těla (m ²)	Pro doporučenou dávku 0,75 mg/m ²		Pro sníženou dávku 0,60 mg/m ²		Pro sníženou dávku 0,45 mg/m ²	
	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Přípravek Topotecan Eagle je nutné s ohledem na dosažení konečné koncentrace topotekanu v rozmezí 25 µg/ml až 50 µg/ml v roztoku pro infuzní podání u pacienta dále naředit s použitím buď fyziologického injekčního roztoku 9 mg/ml (0,9% w/v), nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 % w/v). Ředění by mělo být prováděno za přísně aseptických podmínek (např. laboratorní stůl LAF).

Likvidace

Přípravek Topotecan Eagle 5 mg/1 ml je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Velká Británie
Tel.: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/744/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.prosince 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje topotecanum 3 mg (ve formě topotecani hydrochloridum).

Jedna vícedávková injekční lahvička s obsahem 5 ml obsahuje topotecanum 15 mg topotekanu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

Čirý světle žlutý až oranžový roztok, $\text{pH} \leq 1,2$.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topotekan je v monoterapii indikován k léčbě pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba režimem první volby považována za vhodnou (viz bod 5.1).

Topotekan v kombinaci s cisplatinou je indikován u pacientek s karcinomem děložního čípku 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

Dávkování

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

Před podáním prvního cyklu topotekanu musí mít pacientky výchozí počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, počet trombocytů musí být $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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 formou 30 minut trvající nitrožilní infuze, a to pět po sobě následujících dní, s intervalem tří týdnů 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 $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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 další léčbou (např. G-CSF), 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 byla neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, 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).

Dávky topotekanu je třeba rovněž snížit, 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 bylo nezbytné její další snížení.

Karcinom děložního čípku

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 dnů, a to v šesti cyklech nebo do progresu onemocnění.

Následující dávkování

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

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

Pokud se u pacientek s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů méně než $0,5 \times 10^9/l$) trvající sedm nebo více dní nebo u těch, kde byla neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientek, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, 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 poškození ledvin

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 se u pacientů se středně těžkým renálním poškozením mají dávky snížit. Doporučené dávkování topotekanu v monoterapii u pacientů s ovariálním nebo 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 čípku)

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

Pediatrickí pacienti

Vzhledem k omezeným zkušenostem s podáváním přípravku dětem nemůže být podáno žádné doporučení pro léčbu topotekanem u pediatrických pacientů (viz bod 5.1 a 5.2).

Způsob podání

Topotekan má být používán pouze na pracovištích, která se specializují na podávání cytotoxické chemoterapie, a smí být podáván pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání chemoterapie (viz bod 6.6).

V injekční lahvičce s obsahem 5 ml je koncentrace topotekanu vyšší (3 mg/ml) než v případě ostatních přípravků obsahujících topotekan. Přípravek Topotecan Eagle musí být před podáním dále naředěn (viz bod 6.6).

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

Přípravek Topotecan Eagle obsahuje dávku s vyšší koncentrací (3 mg/ml) než ostatní přípravky obsahující topotekan pro intravenózní infuzní podání (obvykle 1 mg/ml). Přípravek Topotecan Eagle musí být naředěn na konečnou koncentraci v rozmezí 25 µg/ml a 50 µg/ml (pokyny pro naředění viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Topotekan je kontraindikován u nemocných,

- kteří mají v anamnéze výskyt hypersenzitivních reakcí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku;
- 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 zvláštní opatření pro použití

Přípravek Topotecan Eagle musí být před podáním odpovídajícím způsobem naředěn. Koncentrace topotekanu v přípravku Topotecan Eagle se liší od ostatních přípravků s obsahem topotekanu (další pokyny k naředění viz bod 6.6).

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

Přípravek Topotecan Eagle obsahuje dávku s vyšší koncentrací (3 mg/ml) než ostatní přípravky obsahující topotekan pro intravenózní infuzní podání (obvykle 1 mg/ml). Přípravek Topotecan Eagle musí být naředěn na konečnou koncentraci v rozmezí 25 µg/ml a 50 µg/ml (pokyny pro naředění viz bod 6.6).

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

Podobně jako ostatní cytostatika může topotekan 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 s fatálními následky. U pacientů s horečkou, neutropenií a odpovídajícími příznaky abdominální bolesti má být zvážena možnost rozvoje neutropenické kolitidy.

Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci (IPN), z nichž některé byly fatální (viz bod 4.8). Rizikové faktory zahrnují intersticiální plicní nemoc 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 intersticiální plicní chorobu (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení nové diagnózy intersticiální plicní nemoci musí být léčba topotekanem ukončena.

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

U pacientů v celkově špatném stavu (PS >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 nedostatečné zkušenosti s podáváním topotekanu nemocným s těžkým poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nebo s těžkým poškozením jaterních funkcí způsobených cirhózou (sérový bilirubin $\geq$ 10 mg/dl). U těchto skupin nemocných nelze proto podání topotekanu doporučit.

Malé skupině nemocných s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) byla podávána intravenózně dávka topotekanu 1,5 mg/m² po dobu 5 dní každé 3 týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu nemocných dosud není dostačující množství údajů.

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 humánní enzymy CYP3A4 (viz bod 5.2). V populační studii nebylo při intravenózní formě aplikace prokázáno, že by souběžné podávání granisetronu, ondansetronu, morfinu nebo kortikosteroidů mělo signifikantní vliv na farmakokinetiku celkového topotekanu (účinné i neúčinné formy).

Při kombinované léčbě topotekanem a dalšími protinádorovými chemoterapeutiky může být pro zlepšení snášenlivosti nezbytná redukce dávek jednotlivých léčiv. Při kombinaci topotekanu s platinovými cytostatiky 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 cisplatin (60 mg/m²/den první den) 13 pacientkám 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 relevantní.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

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

Léčba u fertilních žen

V preklinických studiích bylo prokázáno, že topotekan má embryotoxické i fetotoxické účinky (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytostatika může topotekan způsobit poškození plodu, a proto mají být ženy v reprodukčním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekanem otěhotnět.

Těhotenství

Pokud je topotekan používán 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 žádné ovlivnění samčí nebo samičí fertility. 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 se však má zachovávat opatrnost, zvláště pokud přetrvává únava a astenie.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve studiích zabývajících se hledáním optimálního dávkování, do kterých bylo zahrnuto 523 pacientek s relapsem ovariálního karcinomu a 631 nemocných s relapsem malobuněčného plicního karcinomu, byly limitujícím faktorem monoterapie topotekanem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla očekávaná 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.

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: febrilní neutropenie, neutropenie (viz Gastrointestinální poruchy),

trombocytopenie, anémie, leukopenie

Časté: pancytopenie

Není známo: závažné krvácení (spojeno s trombocytopenií)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní nemoc (některé případy končily fatálně)

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné), zácpa, bolest břicha^{*1} a mukozitida

^{*1} Neutropenická kolitida, včetně fatální neutropenické kolitidy, byla hlášena jako komplikace topotekanem vyvolané neutropenie (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: alopecie

Časté: svědění

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: anorexie (může být závažná)

Infekce a infestace

Velmi časté: infekce

Časté: seps²

² Fatální případy způsobené sepsí byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem (viz bod 4.4).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: pyrexie, astenie, únava

Časté: malátnost

Velmi vzácné: extravazáty^{3*}

^{3*}Extravazáty byly hlášeny velmi vzácně. Reakce byly mírné a obvykle nevyžadovaly specifickou léčbu.

Poruchy imunitního systému

Časté: hypersenzitivní reakce včetně enantému

Vzácné: anafylaktická reakce, angioedém, kopřivka

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: hyperbilirubinémie

Incidence 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.

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 trávající 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 % nemocných (ve 4 % cyklů) vyskytly horečky a u 26 % nemocných (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. Signifikantní následky vznikající v souvislosti s trombocytopenií, včetně úmrtí v důsledku nádorového krvácení, byly hlášeny vzácně.

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

Jiné než hematologické

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

Mírná bolest břicha byla popsána u 4 % nemocných.

Únavu uvádělo asi 25 % a astenii 16 % nemocných léčených topotekanem. Výskyt těžké únavy a astenie (3. nebo 4. stupně) byl 3, resp. 3 %.

Kompletní nebo významná alopecie byla pozorována u 30 % nemocných a částečná alopecie u 15 % nemocných.

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

Alergické reakce zahrnující enantém, kopřivku, angioedém a anafylaktickou reakci byly hlášeny vzácně. V klinických studiích byl enantém zaznamenán u 4 % nemocných a svědění u 1,5% nemocných.

4.9 Předávkování

Antidotum použité při předávkování topotekanem není známo. Při předávkování lze jako primární komplikace očekávat myelosupresi a mukozitidu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Cytostatická aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I, který hraje důležitou roli při procesu replikace tím, že uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před místem větvení. 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 v DNA.

SCLC s relapsem

Ve fázi III klinické studie (studie 478) byl porovnáván perorální topotekan plus nejvhodnější podpůrná léčba (BSC) (n=71) se samotnou BSC (n=70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první volby (střední doba k začátku progresu onemocnění [TTP] od ukončení léčby první volby: 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 plus BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95 % I.S.: 0,45; 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených topotekánem + ASC byla 25,9 týdnů (95 % C.I. 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95 % IS 11,1; 18,6] u pacientů užívajících samotnou BSC ($p=0,0104$).

Hlášení 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 topotekánem 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 je perorální i intravenózní léčba topotekánem spojena s podobným paliačním účinkem na symptomy u pacientů s relapsem SCLC reagujícím na léčbu.

Tabulka 1. Souhrn údajů týkajících se přežití, četnosti odpovědi v době do začátku progresu onemocnění u pacientů s SCLC léčených perorálním nebo intravenózním topotekánem.

	Studie 065		Studie 396	
	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Střední doba přežití (týdny) (95% IS)	32,3 (16,3; 40,9)	25,1 (21,1;33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Poměr rizik (95% IS)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7;1,11)	
Četnost odpovědi (%) (95% IS)	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% IS)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Střední doba do začátku progresu (týdny) (95% IS)	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% IS)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet léčených pacientů.

IS = interval spolehlivosti.

Ve fázi III další randomizované klinické studie srovnávající intravenózní topotekan s cyklofosfamidem, adriamycinem (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). 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 topotekanem v kombinovaném programu léčby malobuněčného plicního karcinomu [n=480] u pacientů s relapsem onemocnění odpovídajícím na terapii první volby 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 volby) činila míra odpovědi na léčbu 4,0 %.

Karcinom děložního čípku

Ve fázi III randomizované, srovnávací studie prováděné skupinou pro gynekologickou onkologii (GOG 0179) byl porovnáván topotekan plus cisplatina (n=147) se samotnou cisplatinou (n=146) v léčbě histologicky potvrzeného perzistentního, rekurentního karcinomu děložního čípku nebo karcinomu děložního čípku stádia IVB v případech, kdy kurativní chirurgická léčba a/nebo radioterapie nebyly považovány za vhodné. Topotekan s cisplatinou byl statisticky signifikantně účinnější v ovlivnění celkového přežití oproti monoterapii cisplatinou po úpravě v předběžné (interim) analýze (Log-rank p = 0,033).

Tabulka 2. Výsledky studie GOG-0179.

ITT populace		
	Cisplatina 50mg/m ² d. 1 q14d	Cisplatina 50mg/m ² d. 1 + Topotekan 0.75mg/m ² dx3 q21
Přežití (měsíce)	(n= 146)	(n = 147)
Medián (95% I.S.)	8,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Poměr rizik (95% I.S.)	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% I.S.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Poměr rizik (95% I.S.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky s předchozím podáním chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n= 72)	(n = 69)
Medián (95% I.S.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Poměr rizik (95% I.S.)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientek (n=39), u kterých došlo k rekurenci onemocnění během 180 dnů po chemoradioterapii s cisplatinou, byl medián přežití ve větvi užívající topotekan a cisplatinu 4,6 měsíce (95 % I.S.: 2,6; 6,1) oproti 4,5 měsíce (95 % I.S.: 2,9; 9,6) ve větvi užívající samotnou cisplatinu s poměrem rizik 1,15 (0,59; 2,23). U pacientek (n=102), u kterých došlo k rekurenci onemocnění po 180 dnech, byl medián přežití ve větvi s topotekanem a cisplatinou 9,9 měsíce (95 % I.S.: 7; 12,6) oproti 6,3 měsíce (95 % I.S.: 4,9; 9,5) ve větvi s cisplatinou s poměrem rizik 0,75 (0,49; 1,16).

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

V otevřené studii zahrnující děti ($n=108$, věkové rozmezí: od dětského věku do 16 let) s rekurentními nebo progresivními solidními nádory byl topotekan podáván v počáteční dávce $2,0 \text{ mg/m}^2$ ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů opakovaně každé 3 týdny až po dobu jednoho roku v závislosti na odpovědi na léčbu. Typy nádorů zahrnovaly Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rhabdomyosarkom. Protinádorová aktivita byla prokázána zejména u pacientů s neuroblastomem. Toxicita topotekanu u pediatrických pacientů s rekurentními a refrakterními solidními nádory byla podobná toxicitě zaznamenané již dříve u dospělých pacientů. V této studii dostalo 46 pacientů (43 %) G-CSF ve více než 192 (42,1 %) cyklech; 65 pacientům (60 %) byla podána transfuze erytrocytů a 50 pacientů (46 %) dostalo transfuzi trombocytů ve více než 139, respektive 159 cyklech (30,5 %, resp. 34,9 %). Na základě faktoru limitujícího dávku, kterým byla myelosuprese, byla ve farmakokinetické studii u pediatrických pacientů s refrakterními solidními nádory (viz bod 5.2) stanovena maximální tolerovaná dávka (MTD) ve výši $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ při podání G-CSF a $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ bez podávání G-CSF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání topotekanu v denních dávkách 0,5 až $1,5 \text{ mg/m}^2$ ve formě 30 minutové infuze po dobu 5 dnů je jeho plazmatická clearance vysoká (62 l/h/m^2 ; SD 22), odpovídá přibližně 2/3 jaterního krevního průtoku. Topotekan má též velký distribuční objem (okolo 132 l ; SD 57) a relativně krátký biologický poločas, asi 2 až 3 hodiny. Srovnáním farmakokinetických parametrů nenaznačuje žádné změny farmakokinetiky během opakované aplikace po dobu 5 dnů. Plocha pod křivkou roste proporcionálně se zvyšující se dávkou léku. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádnému nebo pouze mírnému hromadění topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky po podání opakovaných dávek. V preklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35 %) a distribuce mezi krevními elementy 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 $< 10 \%$ eliminace topotekanu. N-demetylovaný 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-demetylovaný topotekan byly nalezeny v moči.

Celkové vyloučení léčivu příbuzných látek po pěti dnech léčby topotekaniem činilo 71 až 76 % podané intravenózní dávky. Přibližně 51 % bylo vyloučeno ve formě celkového topotekanu a 3 % ve formě N-demethyl topotekanu močí. Vylučování celkového topotekanu stolicí činilo 18 %, zatímco vylučování N-demetylovaného metabolitu stolicí bylo 1,7 %. Celkově N-demetylovaný 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-demetylovaného topotekan-O-glukuronidu v moči bylo méně než 2,0 %.

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

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatina podaná 1.den, topotekan podán 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 $1,5 \text{ mg/dl}$ do 10 mg/dl) 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 inaktivní formy) se u pacientů s jaterním poškozením snížila jen o 10 % ve srovnání s kontrolní skupinou.

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 renálních funkcí byla plazmatická clearance topotekanu snížena na 34 % hodnoty kontrolní skupiny. Průměrný biologický poločas vzrostl z 1,9 hodin na 4,9 hodin.

V populační studii neměly faktory jako věk, tělesná hmotnost a ascites žádný významný vliv na clearance celkového topotekanu (účinné i neúčinné 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 $1,4 \text{ mg/m}^2$ do $2,4 \text{ mg/m}^2$ u dětí (ve věku od 2 do 12 let, n = 18), dospívajících (ve věku od 12 do 16 let, n = 9) a mladých pacientů (ve věku 16 až 21 let, n = 9) s refrakterními solidními nádory. Ve druhé studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od $2,0 \text{ mg/m}^2$ do $5,2 \text{ mg/m}^2$ u dětí (n = 8), dospívajících (n = 3) a mladých pacientů (n = 3) s leukemií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými pacienty se solidními nádory nebo s leukemií, 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 embryo-fetální 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

Kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH)
Voda na injekci

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 lahvička před otevřením

3 roky

Injekční lahvička po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 14 dnů při teplotě 20°C–25°C, přičemž přípravek se má uchovávat ve vnějším obalu jako ochrana před světlem.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření skladován po dobu maximálně 14 dní při teplotě 20°C–25°C. Za jinou dobu a podmínky uchování nese odpovědnost sám uživatel.

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska by měl být roztok použit ihned po naředění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou odpovědností uživatele a neměly by být za normálních okolností delší než 24 hodin při teplotě 20–25°C a při denním světle.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Podmínky uchovávání otevřeného a naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

5 ml koncentráту v čiré skleněné injekční lahvičce typ 1 se šedou butylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem se žlutým polypropylenovým flip-off diskem a žlutým proužkem. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení

Obecná opatření

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

- Rekonstituci léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál.
- Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.
- Při rekonstituci tohoto léčivého přípravku topotekanu je nutné používat ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spalením při vysoké teplotě. Tekuté zbytky je možno vylít po naředění větším množstvím vody.
- Pokud se topotekan dostane na kůži nebo do oka, je nutné okamžité a důkladné opláchnutí postiženého místa velkým množstvím vody.

Pokyny pro naředění

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

Koncentrát přípravku Topotecan Eagle je čirý žlutooranžový roztok a obsahuje 3 mg/ml topotekanu, což je vyšší koncentrace než v případě ostatních přípravků obsahujících topotekan pro intravenózní podání.

Uživatel je povinen hlásit jakékoliv chyby v užívání přípravku.

Následující tabulky dávkování slouží jako referenční:

Pokyny pro přípravu roztoku pro intravenózní podání u pacientů s malobuněčným karcinomem plic

Povrch těla (m ²)	Pro doporučenou dávku 1,5 mg/m ²		Pro sníženou dávku 1,25 mg/m ²		Pro sníženou dávku 1,0 mg/m ²	
	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Pokyny pro přípravu roztoku pro intravenózní podání u pacientů s karcinomem děložního čípku

Povrch těla (m ²)	Pro doporučenou dávku 0,75 mg/m ²		Pro sníženou dávku 0,60 mg/m ²		Pro sníženou dávku 0,45 mg/m ²	
	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Přípravek Topotecan Eagle je nutné s ohledem na dosažení konečné koncentrace topotekanu v rozmezí 25 µg/ml až 50 µg/ml v roztoku pro infuzní podání u pacienta dále naředit s použitím buď fyziologického injekčního roztoku 9 mg/ml (0,9 % w/v), nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 % w/v). Ředění by mělo být prováděno za přísně aseptických podmínek (např. laboratorní stůl LAF).

Likvidace

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Velká Británie
Tel.: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/744/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.prosince 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II.

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POZADAVKY REGISTRACE**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Velká Británie

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

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, uvedený v modulu 1.8.1 registrace, předtím, než bude přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci bude provádět činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance, tak jak byly schváleny v plánu řízení rizik (RMP) uvedeném v modulu 1.8.2. registrace, a v příštích aktualizacích plánu řízení rizik schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále se aktualizovaný plán řízení rizik předloží:

- Jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo činnosti k minimalizaci rizik.
- Do 60 dnů po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

Zprávy PSUR

Periodicky aktualizovanou zprávu o bezpečnosti (PSUR) je nutno předkládat v 6měsíčních intervalech, pokud výbor CHMP neschválí jiný postup.

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

Před uvedením přípravku na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci dohodne s příslušným vnitrostátním orgánem na obsahu a formě sdělení s informacemi o bezpečnosti včetně načasování následujících sdělení a příslušného distribučního seznamu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby při uvedení přípravku na trh byly všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž se očekává, že budou přípravek Topotecan Eagle používat a/nebo předepisovat, poskytnuty informace ohledně bezpečnosti.

Sdělení s informacemi o bezpečnosti má obsahovat:

- riziko chyby při používání přípravku z důvodu vyšší koncentrace než byla koncentrace roztoku u originálního přípravku s možnými život ohrožujícími následky;
- zmínku o proužku na injekční lahvičce, který slouží jako vizuální upozornění na tuto odlišnost, a pokyny, které nesmějí být za žádných okolností odstraněny;
- očekávané důsledky předávkování (např. suprese kostní dřeně);
- výzvu k hlášení skutečných chyb při používání přípravku a všech událostí týkajících se bezpečnosti, které mohou být důsledkem takové chyby;
- formulář pro hlášení chyb při používání přípravku.

Přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL injekční lahvička 1 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje topotecanum 3 mg (ve formě topotecani hydrochloridum).

Jedna injekční lahvička obsahuje topotecanum 3 mg (ve formě topotecani hydrochloridum)) v 1 ml koncentrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina chlorovodíková (E507)
Voda na injekce

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání. Před použitím 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, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÁ LÁTKA
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Doba uchovávání naředěného léčivého přípravku viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/744/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže

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 MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA 1 ml****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
topotecanum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím naředit.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml

6. JINÉ

Cytotoxická látka

Je nutné vzít v úvahu koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.



Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL multidávková injekční lahvička 5 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 3 mg topotekanu (ve formě hydrochloridu).
Každá injekční lahvička obsahuje 15 mg topotekanu (ve formě hydrochloridu) v 5 ml koncentrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina chlorovodíková (E507)
Voda na injekce

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
(3 mg/ml) 1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání. Před použitím 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, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÁ LÁTKA
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Multidávková injekční lahvička: po otevření skladujte po dobu maximálně 14 dnů při teplotě 20°C–25°C.

Otevřeno dne: DD/MM/RR

Doba uchovávání naředěného léčivého přípravku viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Spojené království

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/744/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže

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 MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA 5 ml****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
Topotecanum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím naředit.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

Multidávková injekční lahvička: po otevření skladujte po dobu maximálně 14 dnů při teplotě 20°C–25°C.
Otevřeno dne: DD/MM/RR

4. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže

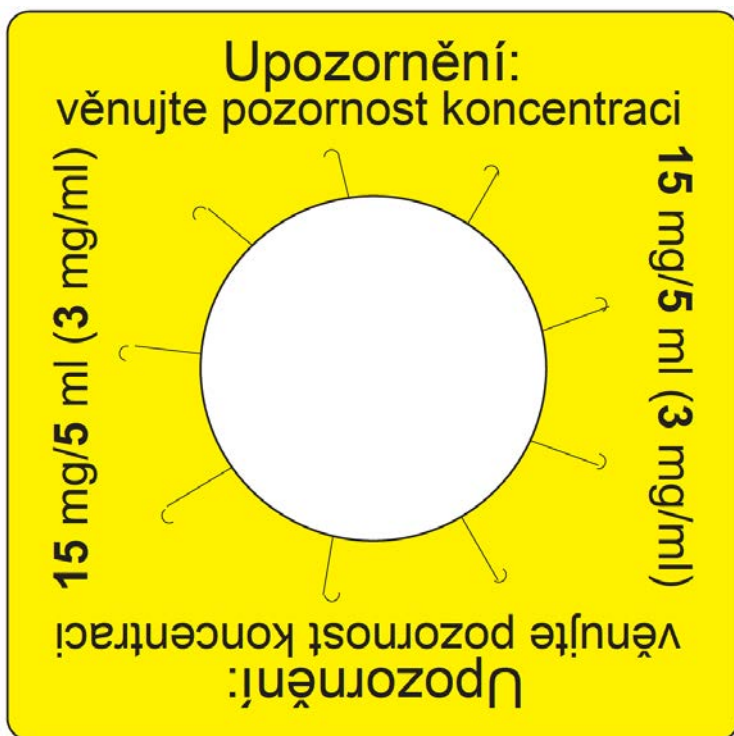
5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

5 ml
3 mg/ml

6. JINÉ

Cytotoxická látka

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.



Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku topotecanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- 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.
- Tento přípravek byl předepsán vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

V příbalové informaci naleznete:

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

1. CO JE PŘÍPRAVEK TOPOTECAN EAGLE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Váš přípravek se nazývá Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (pro účely této příbalové informace dále jen Topotecan Eagle).

Přípravek Topotecan Eagle pomáhá ničit nádorové buňky. Jedná se o druh chemoterapie.

Přípravek Topotecan Eagle se používá k léčbě:

- malobuněčného plicního nádoru, který se znovu objevil po chemoterapii;
 - pokročilého nádoru děložního čípku v případech, kdy není možná operace nebo ozáření.
- V tomto případě se používá spolu s jinou léčivou látkou zvanou cisplatina.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK TOPOTECAN EAGLE POUŽÍVAT

Nepoužívejte přípravek Topotecan Eagle:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na topotecan nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku uvedenou v bodu 6;
- jestliže v současné době kojíte. Před zahájením léčby přípravkem Topotecan Eagle přestaňte kojit;
- jestliže máte málo krvinek. Váš lékař u vás zkontroluje počet krvinek.

Pokud se vás týká cokoli z výše uvedeného, přípravek Topotecan Eagle nepoužívejte. Pokud si nejste jistí, obraťte se před použitím přípravku na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Zvláštní opatření při použití přípravku Topotecan Eagle je zapotřebí

Před zahájením léčby přípravkem Topotecan Eagle musí váš lékař nebo zdravotní sestra zjistit, zda:

- trpíte poruchou funkce ledvin. Vaše dávka přípravku Topotecan Eagle může vyžadovat úpravu. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje v případě závažné poruchy ledvin;

- trpíte poruchou jater. Vaše dávka přípravku Topotecan Eagle může vyžadovat úpravu. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje v případě závažné poruchy jater;
- trpíte poruchou plic, nebo jste v minulosti trpěl(a) poruchou plic v důsledku užívání jiných léků nebo léčby ozářením. V souvislosti s používáním přípravku Topotecan Eagle u vás totiž může dojít k rozvoji závažných plicních onemocnění (intersticiální onemocnění plic);
- trpíte neobvyklou tvorbou podlitin nebo krvácením;
- cítíte se velmi nemocný.

Pokud se vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jisti), obraťte se před použitím přípravku Topotecan Eagle na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a o rostlinných přípravcích. Důvodem je skutečnost, že přípravek Topotecan Eagle může ovlivňovat účinek jiných léciv a rovněž jiná léciva mohou ovlivňovat účinek přípravku Topotecan Eagle.

Těhotenství a kojení

- Přípravek Topotecan Eagle se nemá používat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná, ihned oznamte tuto skutečnost svému lékaři.
- Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat antikoncepci pro zabránění početí v průběhu léčby.
- Muži používající přípravek Topotecan Eagle, kteří se chtějí stát otcem dítěte, mají požádat svého lékaře o doporučení ohledně plánování rodičovství.
- V průběhu léčby přípravkem Topotecan Eagle nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Topotecan Eagle u vás může vyvolat pociny únavy nebo slabosti. Pokud takové pocity zaznamenáte, neříd'te ani neobsluhujte žádné stroje ani dopravní prostředky.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK TOPOTECAN EAGLE POUŽÍVÁ

Jaká dávka přípravku vám bude podána

Vaše dávka přípravku Topotecan Eagle bude záviset na:

- léčeném onemocnění;
- velikosti plochy vašeho těla (měřeno v metrech čtverečních nebo m²);
- výsledcích krevních testů před a během léčby;
- jak dobře vaše tělo odpovídá na léčbu přípravkem.

Malobuněčný karcinom plic

- Obvyklá dávka je 1,5 mg přípravku na jeden metr čtvereční povrchu vašeho těla.
- Podává se jednou denně po dobu 5 dnů.
- Tento léčebný cyklus bude za normálních okolností zopakován každé 3 týdny.

Karcinom děložního čípku

- Obvyklá dávka je 0,75 mg přípravku na každý metr čtvereční povrchu vašeho těla.
- Podává se jednou denně po dobu 3 dnů.
- Tento léčebný cyklus bude za normálních okolností zopakován každé 3 týdny.

Pro karcinom děložního čípku bude přípravek Topotecan Eagle podáván spolu s další léčivou látkou zvanou cisplatina. Více informací o cisplatině je uvedeno v příbalové informaci přípravků obsahujících cisplatinu.

Zkušenosti s používáním přípravku Topotecan Eagle u dětí jsou omezené. To znamená, že léčba se nedoporučuje.

Pokud máte jakékoliv další otázky ohledně používání tohoto přípravku, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jak se přípravek Topotecan Eagle připravuje

Přípravek Topotecan Eagle je k dispozici ve formě koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku. Koncentrace topotekanu je vyšší (3 mg/ml) než v případě jiných přípravků obsahujících topotekan. Koncentrát musí být před podáním naředěn.

Jak se přípravek Topotecan Eagle podává

Přípravek Topotecan Eagle podává za normálních okolností lékař nebo zdravotní sestra:

- jako infuzi („kapačka“ do žíly) po dobu 30 minut
- obvykle do vaší paže.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

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

S jakou pravděpodobností se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytnout je uvedeno níže:

- velmi časté postihují více než 1 z 10 pacientů
- časté postihují 1 až 10 pacientů ze 100
- méně časté postihují 1 až 10 pacientů z 1 000
- vzácné postihují 1 až 10 pacientů z 10 000
- velmi vzácné postihují méně než 1 pacienta z 10 000
- neznámé frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů stanovit

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv z následujících nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři. Můžete potřebovat okamžitou léčbu.

- **Infekce** (velmi časté) – vzhledem k tomu, že přípravek Topotecan Eagle může snížit schopnost obrany proti infekcím. Mezi příznaky patří:
 - horečka
 - náhlé zhoršení vašeho celkového zdravotního stavu
 - bolest v laktu nebo pálení při močení
 - závažná bolest žaludku, horečka a případně průjem (vzácně s příměsí krve) – mohou být známky střevního zánětu (neutropenická kolitida)
- **Zápal plic** (vzácné) s příznaky jako:
 - dechové obtíže
 - kašel
 - horečka

Pokud trpíte poruchou plic nebo jste trpěl v minulosti poruchou plic v důsledku léčby jinými přípravky nebo léčby ozářením, máte vyšší riziko rozvoje závažných plicních obtíží (intersticiální onemocnění plic).

Mezi další nežádoucí účinky patří:

Velmi časté

- celkový pocit slabosti a únavy. Toto mohou být projevy poklesu počtu červených krvinek (anémie). V některých případech může být nutné podání krevní transfuze.

- neobvyklá tvorba podlitin nebo krvácení, v některých případech závažné. To je způsobeno poklesem počtu krevních destiček (buňky pro srážení krve)
- abnormálně nízký počet bílých krvinek (neutropenie), která může být doprovázena horečkou a známkami infekce (febrilní neutropenie)
- snížení tělesné hmotnosti a chuti k jídlu, pocity únavy nebo slabosti
- pocit nevolnosti nebo zvracení, průjem, bolest břicha, zácpa
- zánět a vředy v ústech, krku, na jazyku nebo dásních (mukozitida)
- vysoká tělesná teplota (horečka)
- infekce;
- vypadávání vlasů.

Časté

- mírné alergické reakce (včetně vyrážky)
- žluté zbarvení kůže (žloutenka) způsobené jaterní poruchou
- svědění (pruritus)
- závažná infekce (sepe)
- malátnost

Vzácné

- závažné alergické (anafylaktické) reakce, které způsobují otok rtů, obličeje nebo krku, vedoucí k závažným dechovým obtížím, vyrážce nebo kopřivce, anafylaktickému šoku (závažný pokles krevního tlaku, bledost, agitace, slabý puls, ztráta vědomí)
- náhlý otok kůže a sliznice (např. v oblasti krku nebo jazyka) vyvolané zadržováním tekutin (angioedém)
- svědivá vyrážka (nebo kopřivka)

Velmi vzácné

- mírná bolest a zánět v místě vpichu v důsledku náhodného podání léčivého přípravku do okolní tkáně (extravazace), např. následkem úniku

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to, prosím, svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Pokud se léčíte pro karcinom děložního čípku, mohou se u vás objevit nežádoucí účinky vyvolané jinou léčivou látkou (cisplatinou), který budete používat spolu s přípravkem Topotecan Eagle.

5. JAK PŘÍPRAVEK TOPOTECAN EAGLE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Topotecan Eagle nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na injekční lahvičce (uvedeno po EXP). Doba použitelnosti odpovídá poslednímu dnu měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit ihned po naředění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou odpovědností uživatele a nemá být za normálních okolností delší než 24 hodin při teplotě 20–25°C a při denním světle.

Nepoužívejte přípravek Topotecan Eagle, pokud si všimnete, že roztok obsahuje viditelné částice nebo pokud není čirý.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Váš lékař by měl zlikvidovat přípravky, které již nejsou potřeba. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Topotecan Eagle obsahuje

- Léčivou látkou je topotecan hydrochloridum.
- 1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 3 mg topotekanu (ve formě hydrochloridu). Jedna injekční lahvička s jednorázovou dávkou 1 ml obsahuje 3 mg topotekanu.
- Ostatní složky přípravku jsou: kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH) a voda na injekci.

Jak přípravek Topotecan Eagle vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Topotecan Eagle je čirá žlutá až oranžová tekutina v čiré skleněné injekční lahvičce s butylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem s modrým polypropylenovým víčkem a žlutým kroužkem.
- Přípravek Topotecan Eagle je dodáván v krabici obsahující 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Velká Británie

Výrobce

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

Datum poslední revize textu

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Návod k naředění, uchovávání a likvidaci přípravku Topotecan Eagle

Obecná opatření

Koncentrace topotekanu v přípravku Topotecan Eagle se liší od ostatních přípravků obsahujících topotekan a k zajištění správného naředění je nutné dbát zvýšené pozornosti, aby byla získána stanovená dávka. Tuto dávku je nutné před podáním pacientovi zkontrolovat.

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

- Personál musí být zaškolen, jak tento přípravek rozpouštět.
- Těhotné ženy s tímto přípravkem nesmějí pracovat.
- Při manipulaci s tímto přípravkem má personál používat ochranný oděv, včetně masky, ochranných brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci přípravku nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spalováním při vysoké teplotě.
- Tekuté zbytky je možno vylít po naředění větším množstvím vody.
- Dostane-li se látka náhodně na kůži nebo do oka, je nutné postižené místo okamžitě opláchnout velkým množstvím vody.

Pokyny k naředění

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

Přípravek Topotecan Eagle je čirý žlutý až oranžový roztok obsahující 3 mg/ml topotekanu, což je vyšší koncentrace než je koncentrace v přípravcích obsahujících topotekan pro intravenózní infuzní podání.

Uživatel je povinen hlásit jakékoliv chyby při používání přípravku.

Následující tabulky dávkování slouží jako referenční:

Pokyny pro přípravu roztoku pro intravenózní podání u pacientů s malobuněčným karcinomem plic

Povrch těla (m ²)	Pro doporučenou dávku 1,5 mg/m ²		Pro sníženou dávku 1,25 mg/m ²		Pro sníženou dávku 1,0 mg/m ²	
	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,50	1,50	0,42	126	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	201	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Pokyny pro přípravu roztoku pro intravenózní podání u pacientek s karcinomem děložního čípku

Povrch těla (m ²)	Pro doporučenou dávku 0,75 mg/m ²		Pro sníženou dávku 0,60 mg/m ²		Pro sníženou dávku 0,45 mg/m ²	
	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Přípravek Topotecan Eagle je nutné s ohledem na dosažení konečné koncentrace topotekanu v rozmezí 25 µg/ml až 50 µg/ml v roztoku pro infuzní podání u pacienta dále naředit s použitím buď fyziologického injekčního roztoku 9 mg/ml (0,9% w/v), nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 % w/v). Ředění by mělo být provedeno za přísně aseptických podmínek (např. laboratorní stůl LAF).

Uchovávání naředěného roztoku

Z mikrobiologického hlediska by měl být roztok použit ihned po naředění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou odpovědností uživatele a neměly by být za normálních okolností delší než 24 hodin při teplotě 20—25 °C a při denním světle.

Likvidace

Přípravek Topotecan Eagle 3 mg/1 ml je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku topotecanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- 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.
- Tento přípravek byl předepsán vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Topotecan Eagle a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Topotecan Eagle používat
3. Jak se přípravek Topotecan Eagle používá
7. Možné nežádoucí účinky
8. Jak přípravek Topotecan Eagle uchovávat
9. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK TOPOTECAN EAGLE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Váš přípravek se nazývá Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku (pro účely této příbalové informace dále jen Topotecan Eagle).

Přípravek Topotecan Eagle pomáhá ničit nádorové buňky. Jedná se o druh chemoterapie.

Přípravek Topotecan Eagle se používá k léčbě:

- malobuněčného plicního nádoru, který se znovu objevil po chemoterapii
 - pokročilého nádoru děložního čípku v případech, kdy není možná operace nebo ozáření.
- V tomto případě se používá spolu s jinou léčivou látkou zvanou cisplatina.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK TOPOTECAN EAGLE POUŽÍVAT

Nepoužívejte přípravek Topotecan Eagle:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na topotecan nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku uvedenou v bodu 6;
- jestliže v současné době kojíte. Před zahájením léčby přípravkem Topotecan Eagle přestaňte kojit;
- jestliže máte málo krvinek. Váš lékař u vás zkontroluje počet krvinek.

Pokud se vás týká cokoli z výše uvedeného, přípravek Topotecan Eagle nepoužívejte. Pokud si nejste jistí, obraťte se před použitím přípravku na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Zvláštní opatření při použití přípravku Topotecan Eagle je zapotřebí

Před zahájením léčby přípravkem Topotecan Eagle musí váš lékař nebo zdravotní sestra zjistit, zda:

- trpíte poruchou funkce ledvin. Vaše dávka přípravku Topotecan Eagle může vyžadovat úpravu. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje v případě závažné poruchy ledvin;
- trpíte poruchou jater. Vaše dávka přípravku Topotecan Eagle může vyžadovat úpravu. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje v případě závažné poruchy jater;

- trpíte poruchou plic, nebo jste v minulosti trpěl(a) poruchou plic v důsledku používání jiných léků nebo léčby ozáření. V souvislosti s užíváním přípravku Topotecan Eagle u vás totiž může dojít k rozvoji závažných plicních onemocnění (intersticiální onemocnění plic);
- trpíte neobvyklou tvorbou podlitin nebo krvácením;
- cítíte se velmi nemocný.

Pokud se vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistí), obraťte se před použitím přípravku Topotecan Eagle na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a o rostlinných přípravcích. Důvodem je skutečnost, že přípravek Topotecan Eagle může ovlivňovat účinek jiných léciv a rovněž jiná léciva mohou ovlivňovat účinek přípravku Topotecan Eagle.

Těhotenství a kojení

- Přípravek Topotecan Eagle se nemá používat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná, ihned oznamte tuto skutečnost svému lékaři.
- Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat antikoncepci pro zabránění početí v průběhu léčby.
- Muži používající přípravek Topotecan Eagle, kteří se chtějí stát otcem dítěte, mají požádat svého lékaře o doporučení ohledně plánování rodičovství.
- V průběhu léčby přípravkem Topotecan Eagle nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Topotecan Eagle u vás může vyvolat pocity únavy nebo slabosti. Pokud takové pocity zaznamenáte, neříd'te ani neobsluhujte žádné stroje ani dopravní prostředky.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK TOPOTECAN EAGLE POUŽÍVÁ

Jaká dávka přípravku vám bude podána

Vaše dávka přípravku Topotecan Eagle bude záviset na:

- léčeném onemocnění;
- velikosti plochy vašeho těla (měřeno v metrech čtverečních nebo m²);
- výsledcích krevních testů před a během léčby;
- jak dobře vaše tělo snáší léčbu přípravkem.

Malobuněčný karcinom plic

- Obvyklá dávka je 1,5 mg přípravku na každý jeden metr čtvereční povrchu vašeho těla.
- Podává se jednou denně po dobu 5 dnů.
- Tento léčebný cyklus bude za normálních okolností zopakován každé 3 týdny.

Karcinom děložního čípku

- Obvyklá dávka je 0,75 mg přípravku na každý metr čtvereční povrchu vašeho těla.
- Podává se jednou denně po dobu 3 dnů.
- Tento léčebný cyklus bude za normálních okolností zopakován každé 3 týdny.

Pro karcinom děložního čípku bude přípravek Topotecan Eagle podáván spolu s další léčivou látkou zvanou cisplatina. Více informací o cisplatině je uvedeno v příbalové informaci přípravků obsahujících cisplatinu.

Zkušenosti s používáním přípravku Topotecan Eagle u dětí jsou omezené. To znamená, že léčba se nedoporučuje.

Pokud máte jakékoli další otázky ohledně používání tohoto přípravku, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jak se přípravek Topotecan Eagle připravuje

Přípravek Topotecan Eagle je k dispozici ve formě koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku. Koncentrace topotekanu je vyšší (3 mg/ml) než v případě jiných přípravků obsahujících topotecan. Koncentrát musí být před podáním naředěn.

Jak se přípravek Topotecan Eagle podává

Přípravek Topotecan Eagle podává za normálních okolností lékař nebo zdravotní sestra:

- jako infuzi („kapačka“ do žíly) po dobu 30 minut
- obvykle do vaší paže.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

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

S jakou pravděpodobností se tyto nežádoucí účinky mohou vyskytnout je uvedeno níže:

- velmi časté postihují více než 1 z 10 pacientů
- časté postihují 1 až 10 pacientů ze 100
- méně časté postihují 1 až 10 pacientů z 1 000
- vzácné postihují 1 až 10 pacientů z 10 000
- velmi vzácné postihují méně než 1 pacienta z 10 000
- neznámé frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů stanovit

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv z následujících nežádoucích účinků, sdělte to ihned svému lékaři.

Můžete potřebovat okamžitou léčbu:

- **Infekce** (velmi časté) – vzhledem k tomu, že přípravek Topotecan Eagle může snížit schopnost obrany proti infekcím. Mezi příznaky patří:
 - horečka
 - náhlé zhoršení vašeho celkového zdravotního stavu
 - bolest v krku nebo pálení při močení
 - závažná bolest žaludku, horečka a případně průjem (vzácně s příměsí krve) – mohou být známky střevního zánětu (neutropenická kolitida)
- **Zápal plic** (vzácné) s příznaky jako:
 - dechové obtíže
 - kašel
 - horečka

Pokud trpíte poruchou plic nebo jste trpěl v minulosti poruchou plic v důsledku léčby jinými přípravky nebo léčby ozářením, máte vyšší riziko rozvoje závažných plicních obtíží (intersticiální onemocnění plic).

Mezi další nežádoucí účinky patří:

Velmi časté

- celkový pocit slabosti a únavy. Toto mohou být projevy poklesu počtu červených krvinek (anémie). V některých případech může být nutné podání krevní transfuze.
- neobvyklá tvorba podlitin nebo krvácení, v některých případech závažné. To je způsobeno poklesem počtu krevních destiček (buňky pro srážení krve).
- abnormálně nízký počet bílých krvinek (neutropenie), která může být doprovázena horečkou a známkami infekce (febrilní neutropenie)

- snížení tělesné hmotnosti a chuti k jídlu, pocitu únavy nebo slabosti
- pocit nevolnosti nebo zvracení, průjem, bolest břicha, zácpa
- zánět a vředy v ústech, krku, na jazyku nebo dásních (mukozitida)
- vysoká tělesná teplota (horečka)
- infekce
- vypadávání vlasů

Časté

- mírné alergické reakce (včetně vyrážky)
- žluté zbarvení kůže (žloutenka) způsobené jaterní poruchou
- svědění (pruritus)
- závažná infekce (sepsy)
- malátnost

Vzácné

- závažné alergické (anafylaktické) reakce, které způsobují otok rtů, obličeje nebo krku, vedoucí k závažným dechovým obtížím, vyrážce nebo kopřivce, anafylaktickému šoku, závažný pokles krevního tlaku, bledost, agitace, slabý puls, ztráta vědomí)
- náhlý otok kůže a sliznice (např. v oblasti krku nebo jazyka) vyvolané zadýcháváním tekutin (angioedém)
- svědivá vyrážka (nebo kopřivka)

Velmi vzácné

- mírná bolest a zánět v místě vpichu v důsledku náhodného podání léčivého přípravku do okolní tkáně (extravazace) např. následkem úniku

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to, prosím, svému lékaři nebo zdravotní sestře

Pokud se léčíte pro karcinom děložního čípku, mohou se u vás objevit nežádoucí účinky vyvolané jinou léčivou látkou (cisplatinou), který budete používat spolu s přípravkem Topotecan Eagle.

5. JAK PŘÍPRAVEK TOPOTECAN EAGLE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Topotecan Eagle nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na injekční lahvičce (uvedeno po EXP). Doba použitelnosti odpovídá poslednímu dnu měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

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

Injekční lahvička po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 14 dnů při teplotě 20°C–25°C, přičemž přípravek se má uchovávat ve vnějším obalu jako ochrana před světlem.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření skladován po dobu maximálně 14 dní při teplotě 20°C–25°C. Za jinou dobu a podmínky uchování nese odpovědnost sám uživatel.

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit ihned po naředění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou odpovědností uživatele a nemá být za normálních okolností delší než 24 hodin při teplotě 20–25°C a při denním světle.

Nepoužívejte přípravek Topotecan Eagle, pokud si všimnete, že roztok obsahuje viditelné částice nebo pokud není čirý.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Váš lékař by měl zlikvidovat přípravky, které již nejsou potřeba. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Topotecan Eagle obsahuje

- Léčivou látkou je topotecan hydrochloridum.
- 1 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku obsahuje 3 mg topotekanu (ve formě hydrochloridu). Jedna injekční lahvička s jednorázovou dávkou 1 ml obsahuje 3 mg topotekanu.
- Ostatní složky přípravku jsou: kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH) a voda na injekci.

Jak přípravek Topotecan Eagle vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Topotecan Eagle je čirá žlutá až oranžová tekutina v čiré skleněné injekční lahvičce s butylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem se žlutým polypropylenovým víčkem a žlutým kroužkem.
- Přípravek Topotecan Eagle je dodáván v krabici obsahující 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Velká Británie

Výrobce

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

Datum poslední revize textu

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Návod k naředění, uchovávání a likvidaci přípravku Topotecan Eagle

Obecná opatření

Koncentrace topotekanu v přípravku Topotecan Eagle se liší od ostatních přípravků obsahujících topotekan a k zajištění správného naředění je nutné dbát zvýšené pozornosti, aby byla získána stanovená dávka. Tuto dávku je nutné před podáním pacientovi zkontrolovat.

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

- Personál musí být zaškolen, jak tento přípravek rozpouštět.
- Těhotné ženy s tímto přípravkem nesmějí pracovat.
- Při manipulaci s tímto přípravkem má personál používat ochranný oděv, včetně masky, ochranných brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci přípravku nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spalováním při vysoké teplotě.
- Tekuté zbytky je možno vylít po naředění větším množstvím vody.
- Dostane-li se látka náhodně na kůži nebo do oka, je nutné postižené místo okamžitě opláchnout velkým množstvím vody.

Pokyny k naředění

Je nutné vzít v potaz koncentraci přípravku, neboť může dojít k život ohrožujícímu předávkování.

Přípravek Topotecan Eagle je čirý žlutý až oranžový roztok obsahující 3 mg/ml topotekanu, což je vyšší koncentrace než je koncentrace v přípravcích obsahujících topotekan pro intravenózní infuzní podání.

Uživatel je povinen hlásit jakékoliv chyby v používání přípravku.

Následující tabulky dávkování slouží jako referenční:

Pokyny pro přípravu roztoku pro intravenózní podání u pacientů s malobuněčným karcinomem plic

Povrch těla (m ²)	Pro doporučenou dávku 1,5 mg/m ²		Pro sníženou dávku 1,25 mg/m ²		Pro sníženou dávku 1,0 mg/m ²	
	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,50	1,50	0,42	126	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	138	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	150	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	162	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	174	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	189	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	201	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	213	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	225	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	237	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	249	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	264	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	276	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	288	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	300	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	312	0,83	2,49

Pokyny pro přípravu roztoku pro intravenózní podání u pacientek s karcinomem děložního čípku

Povrch těla (m ²)	Pro doporučenou dávku 0,75 mg/m ²		Pro sníženou dávku 0,60 mg/m ²		Pro sníženou dávku 0,45 mg/m ²	
	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Požadovaný objem roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Přípravek Topotecan Eagle je nutné s ohledem na dosažení konečné koncentrace topotekanu v rozmezí 25 µg/ml až 50 µg/ml v roztoku pro infuzní podání u pacienta dále naředit s použitím buď fyziologického injekčního roztoku 9 mg/ml (0,9% w/v), nebo injekčního roztoku glukózy 50 mg/ml (5 % w/v). Ředění by mělo být provedeno za přísně aseptických podmínek (např. laboratorní stůl LAF).

Uchovávání naředěného roztoku

Z mikrobiologického hlediska by měl být roztok použit ihned po naředění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou odpovědností uživatele a neměly by být za normálních okolností delší než 24 hodin při teplotě 20—25 °C a při denním světle.

Injekční lahvička po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 14 dnů při teplotě 20°C—25°C, přičemž přípravek se má uchovávat ve vnějším obalu jako ochrana před světlem. Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření skladován po dobu maximálně 14 dní při teplotě 20°C—25°C. Za jinou dobu a podmínky uchování nese odpovědnost sám uživatel.

Likvidace

Přípravek Topotecan Eagle 3 mg/1 ml je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.