

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Potactasol 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Potactasol 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Potactasol 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum).

Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje topotecanum 1 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

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

Potactasol 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje topotecanum 4 mg (jako topotecani hydrochloridum).

Po rekonstituci 1 ml koncentrátu obsahuje topotecanum 1 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,07 mg (0,09 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Žlutý lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topotekan v monoterapii je indikován k léčbě

- pacientek s metastazujícím karcinomem ovarií v případě selhání léků první linie nebo v případě následné terapie
- pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba terapií první linie považována za vhodnou (viz bod 5.1).

Topotekan v kombinaci s cisplatinou je indikován u pacientek s karcinomem děložního hrdla rekurentním po radioterapii a u pacientek s onemocněním ve stadiu 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

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

Dávkování

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

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

Ovariální karcinom a malobuněčný plicní karcinom

Počáteční dávka

Doporučená dávka topotekanu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ plochy 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 progresse onemocnění (viz body 4.8 a 5.1).

Následující dávkování

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

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie podává buď topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (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 je těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii oddálena, snižuje dávka, měla by být snížena o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (nebo následně až na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

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

Karcinom děložního hrdla

Počáteční dávka

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

Následující dávkování

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

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

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

Podobně mají být dávky sníženy, pokud dojde k poklesu počtu trombocytů pod $25 \times 10^9/l$.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Monoterapie (ovariální a malobuněčný plicní karcinom)

S použitím topotekanu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 20 \text{ ml/min}$) nejsou dostatečné zkušenosti. Použití topotekanu u této skupiny pacientů není doporučeno (viz bod 4.4).

Omezené údaje naznačují, že se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin má dávka 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 mg/m²/den po dobu pěti po sobě následujících dnů.

Kombinovaná léčba (karcinom děložního hrdla)

V klinických studiích s topotekaniem podávaným v kombinaci s cisplatinou k léčbě karcinomu děložního hrdla byla léčba zahájena pouze u pacientek s hodnotou sérového kreatininu menší nebo rovnou 1,5 mg/dl. Pokud při kombinované léčbě topotekaniem/cisplatinou přesáhnou hodnoty sérového kreatininu 1,5 mg/dl, je třeba se řídit doporučeními pro snížení dávky/pokračování v léčbě cisplatinou uvedenými v úplné informaci o použití cisplatinu.

K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající se pokračování monoterapie topotekaniem u pacientek s karcinomem děložního hrdla, pokud je podávání cisplatinu přerušeno.

Pacienti s poruchou funkce jater

Malé skupině pacientů s poruchou funkce jater (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 a 10 mg/dl) byl podán intravenózní topotekan v dávce 1,5 mg/m²/den po dobu pěti dnů každé tři týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu pacientů dosud není dostačující množství údajů (viz bod 4.4).

S použitím topotekanu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (sérový bilirubin \geq 10 mg/dl) způsobenou cirhózou nejsou dostatečné zkušenosti. Použití topotekanu u této skupiny pacientů není doporučeno (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

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

Upozornění před zacházením s léčivým přípravkem a jeho podáním

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

Těhotné ženy nesmí zacházet s cytotoxickými látkami.

4.3 Kontraindikace

- Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Těžký útlum kostní dřeně před zahájením prvního cyklu vyjádřený výchozím počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počtem trombocytů $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita je závislá na dávce. Pravidelně má být sledován úplný krevní obraz včetně počtu trombocytů (viz bod 4.2).

Podobně jako další cytotoxické léčivé přípravky může topotekan způsobit těžkou myelosupresi. U pacientů léčených topotekaniem byla hlášena myelosuprese vedoucí k sepsi a úmrtí v důsledku sepse (viz bod 4.8).

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

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

Léčba topotekaniem v monoterapii a topotekaniem v kombinaci s cisplatinou je často spojena s klinicky relevantní trombocytopenií. To je třeba vzít v úvahu při předepisování topotekanu např. pokud se zvažuje léčba u pacientů 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 sepsi (viz bod 4.8). Pečlivé posouzení celkového stavu v době podávání léčby je důležité pro ujištění, že nedošlo ke zhoršení celkového stavu pacienta na úroveň 3.

Dosud jsou jen omezené zkušenosti s podáváním topotekanu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nebo s těžkou poruchou funkce jater způsobenou cirhózou (sérový bilirubin ≥ 10 mg/dl). U těchto skupin pacientů není proto podání topotekanu doporučeno (viz bod 4.2).

Malé skupině pacientů s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 mg/dl až 10 mg/dl) byla podávána intravenózní dávka topotekanu 1,5 mg/m²/den po dobu pěti dnů každé tři týdny. U těchto pacientů bylo zjištěno snížení clearance topotekanu. Nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu pacientů dosud není dostačující množství údajů (viz bod 4.2).

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie farmakokinetických interakcí u lidí.

Topotekan neinhibuje lidské enzymy P450 (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 (aktivní i neaktivní formy).

Při kombinované léčbě topotekaniem a dalšími protinádorovými chemoterapeutiky může být pro zlepšení snášenlivosti nezbytné snížení dávek jednotlivých léčivých přípravků. Při kombinaci topotekanu s cytostatiky obsahujícími platinu dochází k rozdílným interakcím v závislosti na tom, zda je platinové cytostatikum podáno první nebo pátý den podávání topotekanu. Pokud jsou cisplatinu nebo karboplatinu 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 významné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

V předklinických studiích bylo prokázáno, že topotekan způsobuje embryo-fetální úmrtí a malformace (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytotoxické léčivé přípravky může topotekan způsobit poškození plodu, a proto mají být ženy v reprodukčním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekánem otěhotnět.

Stejně jako u všech cytotoxických chemoterapeutik musí být pacientky léčené topotekánem poučeny, že ony nebo jejich partneři musí používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity prováděných na potkanech nebylo pozorováno ovlivnění samčí nebo samičí fertility (viz bod 5.3). Nicméně podobně jako všechny cytotoxické léčivé přípravky 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 je nutné zachovávat opatrnost, pokud přetrvává únava a astenie.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Bezpečnostní profil topotekanu podávaného v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích u pacientek s karcinomem děložního hrdla byl v souladu s profilem nežádoucích účinků zaznamenaných při léčbě topotekánem v monoterapii. Celková hematologická toxicita je nižší u pacientů léčených topotekánem v kombinaci s cisplatinou ve srovnání s topotekánem 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 systému orgánových tříd a absolutní frekvence (všechny hlášené případy) jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Infekce a infestace

Velmi časté: infekce
Časté: sepse¹

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: febrilní neutropenie
neutropenie (viz dále Gastrointestinální poruchy)
trombocytopenie
anemie
leukopenie
Časté: pancytopenie
Není známo: závažné krvácení (spojeno s trombocytopenií)

Poruchy imunitního systému

Časté: hypersenzitivní reakce včetně vyrážky
Vzácné: anafylaktická reakce
angioedém
kopřivka

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: anorexie (může být závažná)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: intersticiální plicní onemocnění (některé případy skončily fatálně)

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné)
zácpa
bolest břicha²
mukozitida
Není známo: gastrointestinální perforace

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: hyperbilirubinemie

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté: alopecie
Časté: svědění

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: pyrexie
astenie
únava
Časté: malátnost
Velmi vzácné: extravazace³
Není známo: zánět sliznice

¹ Fatální případy způsobené sepsí byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem (viz bod 4.4).

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

³ Reakce byly mírné a obvykle nevyžadovaly specifickou léčbu.

Výše uvedené nežádoucí účinky se obvykle objevují s vyšší frekvencí 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 % přetrvávala sedm dní nebo déle) a celkově se vyskytovala u 77 % pacientů (ve 39 % cyklů). V souvislosti s výskytem těžké neutropenie se objevila horečka a známky infekce u 16 % pacientů 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 % pacientů (ve 4 % cyklů) vyskytla horečka a u 26 % pacientů (v 9 % cyklů) se vyskytla infekce. U 5 % všech léčených pacientů (v 1 % cyklů) došlo navíc k rozvoji sepse (viz bod 4.4).

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

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

Jiné než hematologické

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

Mírná bolest břicha byla hlášena u 4 % pacientů.

Únavu uvádělo asi 25 % a astenii 16 % pacientů léčených topotekanem. Výskyt těžké únavy a astenie (3. nebo 4. stupně) byl v obou případech 3 %.

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

Další závažné nežádoucí účinky, které vznikaly v přímé nebo možné souvislosti s léčbou topotekanem, byly anorexie (12 %), malátnost (3 %) a hyperbilirubinemie (1 %).

Hypersenzitivní reakce, jako jsou vyrážka, kopřivka, angioedém a anafylaktické reakce, byly hlášeny vzácně. V klinických studiích byla vyrážka zaznamenána u 4 % pacientů a svědění u 1,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V.](#)

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, ATC kód: L01CE01.

Mechanismus účinku

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Ovariální karcinom s relapsem

Ve srovnávací studii topotekanu a paklitaxelu byla u pacientek s ovariálním karcinomem léčených v první fázi platinovými cytostatiky (n = 112, resp. n = 114) zaznamenána odpověď na léčbu (interval spolehlivosti 95 %) u 20,5 % (13 %, 28 %) pacientek léčených topotekanem oproti 14 % (8 %, 20 %) pacientek léčených paklitaxelem. Střední doba k počátku progresu onemocnění byla 19 týdnů při léčbě topotekanem a 15 týdnů při léčbě paklitaxelem (poměr rizik 0,7 [0,6; 1,0]). Střední doba přežívání byla u topotekanu 62 týdnů, u paklitaxelu 53 týdnů (poměr rizik 0,9 [0,6; 1,3]).

V celém programu zaměřeném na nemocné s ovariálním karcinomem (n = 392, všechny pacientky byly v předchozím období léčeny cisplatinou nebo cisplatinou a paklitaxelem) byla pozitivní terapeutická odpověď 16 %. Střední doba k začátku odpovědi na léčbu činila v klinických studiích 7,6 – 11,6 týdnů. U pacientek, u nichž terapie cisplatinou nebyla účinná nebo u nichž došlo během tří měsíců po léčbě cisplatinou k relapsu (n = 186), byla pozitivní terapeutická odpověď 10 %.

Tyto údaje by se měly hodnotit v souvislosti s celkovým bezpečnostním profilem léčivého přípravku, zvláště ve vztahu k významné hematologické toxicitě (viz bod 4.8).

Retrospektivně byly analyzovány údaje 523 pacientek s relapsem ovariálního karcinomu. Úplná nebo částečná odpověď na léčbu byla pozorována celkem v 87 případech, z toho u 13 pacientek během pátého a šestého cyklu a u 3 pacientek ještě později. Z pacientek, které byly léčeny více než šesti cykly, 91 % buď dokončilo léčbu podle plánu nebo bylo léčeno až do progresu onemocnění a pouze u 3 % byla léčba ukončena pro nežádoucí účinky.

SCLC s relapsem

V klinické studii fáze III (studie č. 478) byl porovnáván perorální topotekan v kombinaci s nevhodnější podpůrnou léčbou (best supportive care, BSC) (n = 71) se samotnou BSC (n = 70) u

pacientů s relapsem následujícím po léčbě první linie (střední doba do začátku progresu onemocnění [TTP] od ukončení léčby první linie: 84 dní pro perorální topotekan + BSC, 90 dní pro BSC samotnou) a u kterých nebyla opakovaná léčba intravenózními cytostatiky považována za vhodnou. Ve skupině užívající perorální topotekan v kombinaci s BSC došlo ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití ve srovnání se skupinou užívající samotnou BSC (Log-rank $p = 0,0104$). Neupravený poměr rizik činil pro skupinu užívající perorální topotekan + BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95% C.I.: 0,45; 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených perorálním topotekánem v kombinaci s BSC byla 25,9 týdnů (95% C.I. 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95% C.I. 11,1; 18,6) u pacientů užívajících samotnou BSC ($p = 0,0104$).

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

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

Tabulka 1. Souhrn údajů týkajících se přežití, výskytu 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 = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Střední doba přežití (týdny) (95% CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Poměr rizik (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Výskyt odpovědi (%) (95% CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdíl ve výskytu odpovědi (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Střední doba do začátku progresu (týdny) (95% CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Poměr rizik (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet léčených pacientů

CI = interval spolehlivosti

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

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

V populaci pacientů s refrakterním SCLC (neodpovídajícím na léčbu první linie) činil výskyt odpovědi na léčbu topotekanem 4,0 %.

Karcinom děložního hrdla

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

Tabulka 2. Výsledky studie GOG-0179

ITT populace		
	Cisplatina 50 mg/m² v den 1 každých 21 dní	Cisplatina 50 mg/m² v den 1 + topotekan 0,75 mg/m² ve dnech 1–3 každých 21 dní
Přežití (měsíce)	(n = 146)	(n = 147)
Medián (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Poměr rizik (95% CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez předchozího podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n = 46)	(n = 44)
Medián (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Poměr rizik (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky po předchozím podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n = 72)	(n = 69)
Medián (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Poměr rizik (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Pediatriká populace

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

V otevřené studii zahrnující děti (n = 108, věkové rozmezí: od kojeneckého věku do 16 let) s rekurentními nebo progresivními solidními nádory byl topotekan podáván v počáteční dávce 2,0 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů opakovaně každé 3 týdny až po dobu jednoho roku v závislosti na odpovědi na léčbu. Jednalo se o tyto typy nádorů: Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rhabdomyosarkom. Protinádorový účinek byl prokázán zejména u pacientů s neuroblastomem. Toxicita topotekanu u dětských pacientů s rekurentními a refrakterními solidními nádory byla podobná toxicitě zaznamenané již dříve u dospělých pacientů. V této studii dostávalo 46 pacientů (43 %) G-CSF ve více než 192 (42,1 %)

cyklech; 65 pacientům (60 %) byla podávána transfuze erytrocytů ve více než 139 cyklech (30,5 %) a 50 pacientů (46 %) dostávalo transfuzi trombocytů ve více než 159 cyklech (34,9 %). Na základě toxicity limitující dávku ve smyslu útlumu kostní dřeně byla ve farmakokinetické studii u dětských pacientů s refrakterními solidními nádory stanovena maximální tolerovaná dávka (Maximum Tolerated Dose, MTD) ve výši 2,0 mg/m²/den při podávání G-CSF a 1,4 mg/m²/den bez podávání G-CSF (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

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

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatinu podaná 1. den, topotekan podáván 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).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Plazmatická clearance u pacientů s poruchou funkce jater (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 neaktivní formy) se u pacientů s poruchou funkce jater snížila ve srovnání s kontrolní skupinou jen o 10 %.

Porucha funkce ledvin

Plazmatická clearance u pacientů s poruchou funkce 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 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin byla plazmatická clearance topotekanu snížena na 34 % hodnoty kontrolní skupiny. Průměrný poločas vzrostl z 1,9 hodin na 4,9 hodin.

Věk/tělesná hmotnost

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika topotekanu podávaného ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů byla posuzována ve dvou studiích. V první studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 1,4 do 2,4 mg/m² u dětí (ve věku od 2 do 12 let, n = 18), dospívajících (ve věku od 12 do 16 let, n = 9) a mladých dospělých pacientů (ve věku 16 až 21 let, n = 9) s refrakterními solidními nádory. Ve druhé studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 2,0 do 5,2 mg/m² u dětí (n = 8), dospívajících (n = 3) a mladých dospělých pacientů (n = 3) s leukemií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými dospělými 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 rovněž způsobuje u potkanů a u králíků embryofetální letalitu.

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

Kancerogenní účinek topotekanu nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvičky

4 roky

Rekonstituovaný a naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita koncentráту byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 ± 2 °C za normálních světelných podmínek a na dobu 24 hodin při 2 °C až 8°C, pokud byl chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita roztoku vzniklého **po naředění** koncentráту v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzním roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) byla prokázána na dobu 4 hodin při teplotě 25 ± 2 °C, za normálních světelných podmínek. Testované koncentráty byly uchovávány 12 hodin, respektive 24 hodin po rekonstituci při teplotě 25 ± 2 °C, a pak naředěny.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Potactasol 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Bezbarvá injekční 5ml lahvička ze skla třídy I s šedou brombutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastickým odtrhovacím víčkem obsahující 1 mg topotekanu.

Potactasol 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Bezbarvá injekční 8ml lahvička ze skla třídy I s šedou brombutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastickým odtrhovacím víčkem obsahující 4 mg topotekanu.

Injekční lahvičky mohou nebo nemusí být uloženy v ochranném přebalu.

Přípravek Potactasol je dostupný v krabičkách obsahujících 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Potactasol 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Potactasol 1 mg injekční lahvičky se musí rekonstituovat přidáním 1,1 ml vody na injekci. Čirý koncentrát je světle žlutý a obsahuje 1 mg topotekanu v 1 ml roztoku s ohledem na 10 % přeplnění balení přípravku Potactasol 1 mg.

Rekonstituovaný roztok je nutno dále naředit na vhodný objem buď chloridem sodným o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% glukózou. Výsledná koncentrace má být 25 až 50 mikrogramů v 1 ml.

Potactasol 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Potactasol 4 mg injekční lahvičky se musí rekonstituovat přidáním 4 ml vody na injekci. Čirý koncentrát je světle žlutý a obsahuje 1 mg topotekanu v 1 ml roztoku.

Rekonstituovaný roztok je nutno dále naředit na vhodný objem buď chloridem sodným o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% glukózou. Výsledná koncentrace má být 25 až 50 mikrogramů v 1 ml.

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

- Rekonstituci a ředění léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál.
- Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.
- Při rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku je nutné používat ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic.
- Pokud se topotekan dostane na kůži nebo do oka, je nutné okamžitě a důkladné opláchnutí postiženého místa velkým množstvím vody.

- Všechny pomůcky použité při aplikaci nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením při vysoké teplotě.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Potactasol 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
EU/1/10/660/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. ledna 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 5. října 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Potactasol 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 x 1 mg injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JSOU-LI NUTNÁ

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

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, 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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður

Island

12. ČÍSLO/ČÍSLA REGISTRACE

EU/1/10/660/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA JEDNOTLIVÝCH KUSECH V BALENÍ

Injekční lahvička

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

Potactasol 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum
i.v.

2. ZPŮSOB POUŽITÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

1 mg

6. JINÉ

Cytotoxická látka

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Potactasol 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
1 x 4 mg injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, JSOU-LI NUTNÁ

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

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, 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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður

Island

12. ČÍSLO/ČÍSLA REGISTRACE

EU/1/10/660/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA JEDNOTLIVÝCH KUSECH V BALENÍ

Injekční lahvička

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

Potactasol 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum
i.v.

2. ZPŮSOB POUŽITÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

4 mg

6. JINÉ

Cytotoxická látka

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Potactasol 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Potactasol 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok topotecanum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Potactasol a k čemu se používá

Přípravek Potactasol obsahuje léčivou látku topotekan, která pomáhá ničit nádorové buňky.

Přípravek Potactasol se používá k léčbě:

- karcinomu (zhoubného nádoru) vaječníku nebo malobuněčného karcinomu plic (jednoho z typů zhoubného nádoru plic), které se znovu objevily po chemoterapii
- pokročilého karcinomu děložního hrdla v případech, kdy není možná operační léčba nebo léčba ozařováním. V těchto případech se Potactasol podává v kombinaci s léčivými přípravky obsahujícími cisplatinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Potactasol používat

Nepoužívejte přípravek Potactasol

- jestliže jste alergický(á) na topotekan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte;
- jestliže máte málo krvinek. O tom Vás bude informovat lékař na základě výsledků posledních krevních testů.

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Potactasol se poradte se svým lékařem:

- jestliže máte problémy s ledvinami. Tyto případy mohou vyžadovat úpravu dávkování přípravku Potactasol. Používání léčivého přípravku Potactasol není doporučeno u nemocných se závažnou poruchou funkce ledvin.
- jestliže máte problémy s játry. Přípravek Potactasol se nedoporučuje u závažné poruchy funkce jater.
- jestliže máte zánět plic s příznaky, jako je kašel, horečka a dýchací potíže – viz rovněž bod 4: Možné nežádoucí účinky.

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

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

Použití u dětí a dospívajících

Zkušenosti u dětí a dospívajících jsou omezené a tato léčba se proto nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Potactasol

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

Těhotenství a kojení

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

Měly by být použity účinné antikoncepční metody, aby se zabránilo otěhotnění nebo početí dítěte během léčby přípravkem Potactasol. Poradte se se svým lékařem.

Pacienti, kteří mají obavy o svoji plodnost, by se měli poradit se svým lékařem o možnostech zachování plodnosti a o možnostech plánovaného rodičovství před započítím léčby.

V průběhu léčby přípravkem Potactasol nesmíte kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při používání přípravku Potactasol se může objevit únava nebo slabost. Pokud se cítíte unavený(á) nebo zesláblý(á), neřídte nebo neobsluhujte žádné stroje.

Přípravek Potactasol obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Potactasol používá

Dávka přípravku Potactasol bude záviset na:

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

Dospělí pacienti

Karcinom vaječníku a malobuněčný karcinom plic

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

Karcinom děložního hrdla

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

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Váš lékař může snížit dávku na základě funkce ledvin.

Jak se Potactasol připravuje

Topotekan se dodává jako prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Prášek se musí rozpustit a výsledný koncentrát je nutné dále před podáním naředit.

Jak se Potactasol podává

Lékař nebo sestra Vám podá rekonstituovaný a naředěný roztok přípravku Potactasol jako infuzi (kapačku) obvykle do Vaší paže trvající asi 30 minut.

Pokud Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Potactasol

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

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

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

Přípravek Potactasol může snížit schopnost bojovat proti infekcím.

- **Zánět plic** (vzácné; mohou postihovat až 1 z 1 000 osob), s příznaky jako jsou:
 - obtížné dýchání;
 - kašel;
 - horečka.

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

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

K dalším nežádoucím účinkům přípravku Potactasol patří:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Pocit celkové slabosti a únavy, což mohou být projevy poklesu počtu červených krvinek (chudokrevnost neboli anémie). V některých případech může být nezbytné podání krevní transfuze.

- Pokles počtu bílých krvinek (leukocytů) v krevním oběhu. Abnormálně nízký počet neutrofilních granulocytů (určitý typ bílých krvinek) v krvi s horečkou nebo bez ní.
- Neobvyklá tvorba modřin nebo krvácení, někdy těžké, způsobené snížením počtu krevních destiček.
- Snížení tělesné hmotnosti a ztráta chuti k jídlu (nechutenství), únava, slabost.
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem, bolest břicha, zácpa.
- Zánět sliznice dutiny ústní a zažívacího systému.
- Horečka.
- Vypadávání vlasů.

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

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

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

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

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

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

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Těžká bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení krve, černá nebo krvavá stolice (možné příznaky proděravění žaludku nebo střeva).
- Vředy v ústech, obtížné polykání, bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, průjem, krvavá stolice (možné známky a příznaky zánětu sliznice úst, žaludku a/nebo střeva).

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

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Potactasol uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Uchovávání po rekonstituci a naředění

Chemická a fyzikální stabilita koncentráту byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 ± 2 °C za normálních světelných podmínek a na dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud byl chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita léčivého přípravku ve formě roztoku vzniklého po naředění koncentráту v infuzním roztoku (0,9% NaCl a 5% glukóza) byla prokázána na dobu 4 hodin při pokojové teplotě, za normálních světelných podmínek. Testované koncentráты byly uchovávány 12 hodin, respektive 24 hodin po rekonstituci při teplotě 25 ± 2 °C, a pak naředěny.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxický materiál.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Potactasol obsahuje

- Léčivou látkou je topotecanum. Jedna injekční lahvička obsahuje topotecanum 1 mg nebo 4 mg (jako topotecani hydrochloridum). Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentráту 1 mg topotekanu.
- Dalšími pomocnými látkami jsou mannitol (E421), kyselina vinná (E334), kyselina chlorovodíková (E507) a hydroxid sodný (viz bod 2.).

Jak přípravek Potactasol vypadá a co obsahuje toto balení

Potactasol se dodává v bezbarvých injekčních lahvičkách ze skla třídy I s šedou brombutylovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem. Injekční lahvičky mohou nebo nemusí být uloženy v ochranném přebalu. Injekční lahvičky obsahují buď 1 mg nebo 4 mg topotekanu.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Potactasol

NÁVOD K POUŽITÍ

Rekonstituce a ředění před podáním

Před infuzí se musí přípravek Potactasol prášek pro koncentrát pro infuzní roztok rekonstituovat odpovídajícím množstvím vody na injekci následujícím způsobem:

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

Rekonstituce vede ke vzniku koncentrátu obsahujícího 1 mg topotekanu v 1 ml. Tento koncentrát (1 mg/ml) je nutno před podáním dále naředit.

Objem rekonstituovaného koncentrátu odpovídající vypočítané individuální dávce se dále ředí buď chloridem sodným 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukózou 50 mg/ml (5 %) tak, aby konečná koncentrace byla mezi 25 a 50 µg/ml v infuzním roztoku, např.

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

Uchovávání po rekonstituci a naředění

Chemická a fyzikální stabilita koncentrátu byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 ± 2 °C za normálních světelných podmínek a na dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud byl chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita léčivého přípravku ve formě roztoku vzniklého **po naředění** koncentrátu v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzní roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) byla prokázána na dobu 4 hodin při teplotě 25 ± 2 °C, za normálních světelných podmínek. Testované koncentráty byly uchovávány 12 hodin, respektive 24 hodin po rekonstituci při teplotě 25 ± 2 °C, a pak naředěny.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Pokyny pro zacházení s přípravkem a k jeho likvidaci

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

- Personál musí být zaškolen, jak tento přípravek rekonstituovat a ředit.
- Těhotné ženy s tímto přípravkem nesmějí pracovat.

- Při manipulaci s tímto přípravkem během rekonstituce a ředění musí personál používat ochranný oděv, včetně masky, ochranných brýlí a rukavic.
- Dostane-li se látka náhodně na kůži nebo do oka, je nutné postižené místo okamžitě opláchnout velkým množstvím vody.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci přípravku nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením při vysoké teplotě.