

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum). Jedna 4 ml lahvička koncentrátu obsahuje topotecanum 4 mg (jako topotecani hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).
Čirý žlutý až žlutozelený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topotekan v monoterapii je indikován k léčbě nemocných:

- s metastazujícím karcinomem ovarií v případě selhání léků první volby nebo následné terapie.
- 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 hrdla rekurentním po radioterapii a u pacientek s onemocněním ve stádiu IVB. U pacientek, které již byly léčeny cisplatinou, se vyžaduje dostatečně dlouhý interval bez léčby k tomu, aby bylo možno považovat podání této kombinace za odůvodněné (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Topotekan lze používat pouze na pracovištích specializovaných na podávání cytotoxické chemoterapie. Topotecan 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 musí být $\geq 100 \times 10^9/l$ a hodnoty hemoglobinu ≥ 9 g/dl (po transfuzi, pokud je nutná).

Ovariální karcinom a malobuněčný plicní karcinom

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu/den podávaná 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 bod 4.8 a 5.1).

Následující dávkování

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

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává 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 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 by bylo nezbytné její další snížení.

Karcinom děložního hrdla

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ podávaná 1., 2. a 3. den léčby formou intravenózní infúze trvající 30 minut. Cisplatina se podává formou intravenózní infúze 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$, 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 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 krevních destiček 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).

Omezená data naznačují, že by se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin měly 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 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 $1,5 \text{ mg/dl}$. Pokud při kombinované léčbě topotekaniem/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 cisplatiny. K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající

se pokračování monoterapie topotekanem 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 5 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

Topotecan musí být před použitím rekonstituován a dále naředěn (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- 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 a během léčby je nutné pravidelně sledovat krevní obraz včetně počtu krevních destiček (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 by měla 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 (IPN), plicní fibrózu, plicní karcinom, ozařování hrudníku a používání pneumotoxických látek a/nebo používání faktorů stimulujících kolonie. Pacienti musí být sledováni s ohledem na možný výskyt plicních příznaků svědčících pro IPN (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení diagnózy intersticiální plicní nemoci (IPN) 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 přípravku Topotecan Hospira 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 omezené zkušenosti s podáváním topotekanu nemocným s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <20 ml/min) nebo s těžkou poruchou jaterních funkcí způsobených cirhózou (sérový bilirubin ≥ 10 mg/dl). U těchto skupin pacientů není proto podání topotekanu doporučeno (viz bod 4.2).

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/den 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 (viz bod 4.2).

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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 (účinné i neúčinné formy).

Při kombinované léčbě topotekaniem 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 cisplatiny (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

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

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

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

Těhotenství

Pokud je topotekan používán v průběhu těhotenství nebo pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby topotekaniem, 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 (viz bod 5.3). Nicméně, podobně jako všechna cytotoxická léčiva je topotekan genotoxický a ovlivnění fertility, včetně fertility mužů, nemůže být vyloučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů by se však měla zachovávat opatrnost, 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 topotekaniem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla očekávaná 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 zaznamenaným při léčbě topotekaniem v monoterapii. Celková hematologická toxicita je nižší u pacientů léčených topotekaniem v kombinaci s cisplatinou ve srovnání s topotekaniem podávaným v monoterapii, ale vyšší než při podávání samotné cisplatinou.

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 používání cisplatinu je uveden v informaci o použití cisplatinu.

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 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 ($< 1/10\ 000$) 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	Sepse ¹
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Febrilní neutropenie, neutropenie (viz "Gastrointestinální poruchy"), trombocytopenie, anemie, leukopenie
Časté	Pancytopenie
Není známo	Závažné krvácení (spojené 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 byly fatální)
Gastrointestinální poruchy	

Velmi časté	Nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné), zácpa, bolest břicha ² , mucozitida
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	Extravazace ³
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).

Níže je uvedena frekvence výskytu hlášených hematologických a jiných nežádoucích účinků, které jsou připisovány/pravděpodobně připisovány topotekanové terapii.

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 déle než sedm dní, 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 léčených během prvního cyklu a celkově u 23 % pacientů (v 6 % cyklů). Střední doba do nástupu těžké neutropenie byla devět dní a střední délka trvání byla sedm dní. Těžká neutropenie trvající déle než sedm dní se objevila celkově v 11 % cyklů. Ve skupině všech pacientů léčených v rámci klinických studií (zahrnující jak pacienty, u nichž se objevila těžká neutropenie, tak pacienty, u nichž se těžká neutropenie neobjevila) se u 11 % pacientů (ve 4 % cyklů) vyskytly horečky a u 26 % pacientů (v 9 % cyklů) se vyskytly infekce. U 5 % všech léčených pacientů (v 1 % cyklů) došlo navíc k rozvoji sepse (viz bod 4.4).

Trombocytopenie:

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

Anemie:

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 %), zácpa (9 %) a dále mukozitida (14 %). Těžké projevy (3. nebo 4. stupně) nauzey, zvracení, průjmu a mukozitity se objevovaly ve 4, respektive 3, 2 a 1 %.

Mírná bolest břicha byla hlášena u 4 % pacientů.

Únavu uvádělo asi 25 % a astenii 16 % pacientů během léčby 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 hyperbilirubinémie (1 %).

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny u pacientů léčených intravenózně podávaným topotekanem (až do 10násobku doporučené dávky) i topotekanem podávaným ve formě tobolek (až do 5násobku doporučené dávky). Pozorované známky a příznaky předávkování byly konzistentní se známými nežádoucími účinky spojenými s topotekanem (viz bod 4.8). Primárními komplikacemi předávkování jsou myelosuprese a 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, jiná cytostatika. ATC kód: L01X X17.

Mechanismus účinku

Cytostatická aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I, který hraje důležitou roli při procesu replikace DNA 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.

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 do začátku progresu onemocnění byla 19 týdnů při

léčbě topotekanem a 15 týdnů při léčbě paklitaxelem (poměr rizik 0,7 [0,6; 1,0]). Střední doba celkového přežití 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 do 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 3 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 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 478) byl porovnáván perorální topotekan v kombinaci s nejvhodnější podpůrnou léčbou (best supportive care, BSC) (n=71) se samotnou BSC (n=70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první volby (střední doba do začátku progresu onemocnění [TTP] od ukončení léčby první volby: 84 dní pro perorální topotekan plus BSC, 90 dní pro BSC) 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 plus BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených perorálním topotekanem v kombinaci s BSC byla 25,9 týdnů (95% CI 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95% CI 11,1; 18,6) u pacientů užívajících samotnou BSC (p=0,0104).

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

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

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

	Studie 065		Studie 396	
	Perorální topotecan	Intravenózní topotecan	Perorální topotecan	Intravenózní topotecan
	(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)	

	Studie 065		Studie 396	
	Perorální topotecan	Intravenózní topotecan	Perorální topotecan	Intravenózní topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Střední doba do 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 (i.v.) topotecan s cyklofosfamidem, doxorubicinem a vinkristinem (CAV) u pacientů s relapsem SCLC odpovídajícím na léčbu činila celková odpověď na léčbu 24,3 % u skupiny užívající topotecan 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 i.v. topotekanu vzhledem k podání CAV byl 1,04 (95% CI 0,78 – 1,40).

Výskyt odpovědi na léčbu topotekanem 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) činila míra odpovědi na léčbu topotekanem 4,0 %.

Karcinom děložního hrdla

V randomizované, srovnávací studii fáze III prováděné skupinou pro gynekologickou onkologii (GOG 0179) byl porovnáván topotecan + cisplatina (n = 147) s cisplatinou v monoterapii (n = 146) v léčbě histologicky potvrzeného perzistentního, rekurentního karcinomu děložního hrdla stadia IVB v případech, kdy kurativní chirurgická léčba a/nebo radioterapie nebyly považovány za vhodné.

Topotecan 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 + topotecan 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 rizika (95% CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Patientky bez předchozího podání chemoterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotecan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n = 46)	(n = 44)
Medián (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Poměr rizika (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patientky po předchozím podání chemoterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotecan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n = 72)	(n = 69)
Medián (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)

Poměr rizika (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)
-----------------------	-------------------

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

Pediatričtí pacienti

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 kojeneckého věku do 16 let) s rekurentními nebo progresivními solidními nádory byl topotekan podáván v počáteční dávce 2,0 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů opakovaně každé 3 týdny až po dobu jednoho roku v závislosti na odpovědi na léčbu. Jednalo se o tyto typy nádorů: Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rabdomyosarkom. Protinádorový účinek byl prokázán zejména u pacientů s neuroblastomem. Toxicita topotekanu u pediatrických 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 pediatrických pacientů s refrakterními solidními nádory (viz bod 5.2) stanovena maximální tolerovaná dávka (Maximum Tolerated Dose, MTD) ve výši 2,0 mg/m²/den při podávání G-CSF a 1,4 mg/m²/den bez podávání G-CSF (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 rostla proporcionálně se zvyšující se dávkou. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádné nebo pouze k mírné akumulaci topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky při opakovaném podávání. V předklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35 %) a distribuce mezi krvinkami a plazmou je homogenní.

Biotransformace

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

Metabolizmus představuje <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 léčivu příbuzných látek po pěti dnech léčby topotekanem činilo 71 až 76 % podané

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

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

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatinou 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 nemocných 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 nemocných 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 nemocných se středně závažnou poruchou funkce ledvin byla plazmatická clearance topotekanu snížena na 34 % hodnoty kontrolní skupiny. Průměrný poločas vzrostl z 1,9 hodin na 4,9 hodin.

Věk/tělesná hmotnost

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

Pediatrickí pacienti

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 leukémií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými dospělými pacienty se solidními nádory nebo s leukémií, ale 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 myší. 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 vinná (E334)
Kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením
3 roky

Po prvním otevření
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C, za normálních světelných podmínek a při teplotě 2 °C–8 °C, pokud je přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou zcela v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml je dodáván v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla třídy I uzavřených chlorobutylovou zátkou s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem (flip-off).

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 ml koncentráту.

Topotecan Hospira je k dispozici v balení po 1 nebo 5 injekčních lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení

Topotecan Hospira je dodáván jako sterilní koncentrát obsahující 4 mg topotekanu ve 4 ml roztoku (1 mg/ml).

Parenterální přípravky je třeba vizuálně zkontrolovat před použitím na přítomnost částic a změnu barvy (vyblednutí). Topotekan Hospira je čirý žlutý až žlutozelený roztok. Pokud jsou pozorovány částice, přípravek se nesmí použít.

Pro dosažení konečné koncentrace 25 až 50 mikrogramů/ml je před použitím nutné další naředění buď roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

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

- Personál musí být vyškolen k přípravě a podávání léčivého přípravku.
- Těhotné ženy nesmí pracovat s tímto léčivým přípravkem.
- Personál pracující s tímto přípravkem musí používat ochranný oděv včetně masky, brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při podání léku nebo čištění, včetně rukavic musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením za vysoké teploty. Tekutý odpad lze spláchnout velkým množstvím vody.
- Pokud dojde ke kontaktu s kůží nebo s okem, musí být zasažené místo propláchnuto dostatečným množstvím vody. Při přetrvávajícím podráždění se poraďte s lékařem.
- Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál je nutno zlikvidovat v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/633/001 – balení po jednom
EU/1/10/633/002 – balení po pěti

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10-06-2010
Datum posledního prodloužení registrace: 28-05-2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny 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

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

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 (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR 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)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jeden ml koncentrátu obsahuje topotecanum 1 mg (ve formě topotecani hydrochloridum).
Jedna 4ml lahvička obsahuje topotecanum 4 mg (ve formě topotecani hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: kyselinu vinnou (E334), vodu pro injekci, kyselinu chlorovodíkovou (E507) nebo hydroxid sodný (k úpravě pH).

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok
4 mg/4 ml
1 lahvička
5 lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím nařeďte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

8. POUŽITELNOST

EXP:
Použijte okamžitě po otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
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

UPOZORNĚNÍ: Cytotoxická látka. Zvláštní pokyny pro zacházení a likvidaci (viz příbalová informace).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml sterilní koncentrát
topotecanum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím nařed'te.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

4 mg/4 ml

6. JINÉ

Pfizer Europe MA EEIG

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml 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.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. 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 přípravek Topotecan Hospira a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Topotecan Hospira používat
3. Jak se přípravek Topotecan Hospira používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak se přípravek Topotecan Hospira uchovává
6. Obsah balení a další informace

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

Přípravek Topotecan Hospira pomáhá ničit nádorové buňky. Lék Vám bude podán v nemocnici do žíly pomocí infuze lékařem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Topotecan Hospira se používá k léčbě:

- **nádoru vaječníků nebo malobuněčného plicního nádoru**, který se znovu objevil po chemoterapii
- **pokročilého nádoru děložního hrdla** v případech, kdy není možná operační léčba nebo léčba ozařováním. K léčbě nádoru děložního hrdla se Topotecan Hospira podává v kombinaci s dalším lékem nazývaným cisplatina.

Lékař rozhodne spolu s Vámi, zda je pro Vás léčba přípravkem Topotecan Hospira vhodnější než další léčba původní chemoterapií.

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

Nepoužívejte přípravek Topotecan Hospira

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

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

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán tento přípravek, musí být lékař informován:

- jestliže máte potíže s ledvinami nebo játry. Tyto případy mohou vyžadovat úpravu dávkování přípravku Topotecan Hospira;
- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství. Viz bod „Těhotenství a kojení“ níže;
- jestliže plánujete stát se otcem dítěte. Viz bod „Těhotenství a kojení“ níže.

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

Další léčivé přípravky a přípravek Topotecan Hospira

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o rostlinných přípravcích nebo lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Nezapomeňte informovat svého lékaře o jakýchkoli léčivých přípravcích, které začnete užívat v průběhu léčby přípravkem Topotecan Hospira.

Těhotenství a kojení

Topotekan se nedoporučuje pro těhotné ženy. V případě početí, v průběhu léčby nebo brzy po ukončení léčby by mohlo dojít k poškození dítěte. Poradte se o vhodné antikoncepci se svým lékařem. Nesnažte se otěhotnět, dokud Vám lékař nesdělí, že je to již bezpečné.

Pacienti, kteří se chtějí stát otcem dítěte, by se měli poradit o plánovaném rodičovství a léčbě se svým lékařem. Pokud Vaše partnerka otěhotní v průběhu Vaší léčby, okamžitě to oznamte svému lékaři.

V průběhu léčby topotekánem nekojte. Nezačínajte znovu kojít, dokud Vám lékař nepotvrdí, že je to bezpečné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při používání topotekanu se může objevit zvýšená únava. Pokud se cítíte únavený(á) nebo zesláblý(á), neřídte dopravní prostředek ani neobsluhujte stroje.

Topotecan Hospira obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Topotecan Hospira používá

Dávka topotekanu, kterou budete dostávat, bude přesně určena lékařem na základě:

- celkového povrchu Vašeho těla (měřeno v metrech čtverečních)
- výsledků krevních testů provedených před započítím léčby
- onemocnění, které je léčeno

Obvyklá dávka

- **Nádor vaječníků a malobuněčný plicní nádor:** 1,5 miligramu na metr čtvereční povrchu těla za den. Léčbu budete dostávat jednou denně po dobu 5 dnů. Toto schéma léčby se bude opakovat každé 3 týdny.
- **Nádor děložního hrdla:** 0,75 miligramu na metr čtvereční povrchu těla za den. Léčbu budete dostávat jednou denně po dobu 3 dnů. Toto schéma léčby se bude opakovat každé 3 týdny. **Při léčbě nádoru děložního hrdla** se Topotecan Hospira podává v kombinaci s dalším lékem nazývaným cisplatina. Lékař Vám určí správnou dávku cisplatiny.

Léčebné schéma může být upraveno podle výsledků krevních testů, které budou pravidelně kontrolovány.

Jak se topotekan podává

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podají dávku topotekanu jako infuzi do paže trvající asi 30 minut.

4. Možné nežádoucí účinky

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

Vážné nežádoucí účinky: při jejich výskytu informujte svého lékaře

Tyto velmi časté nežádoucí účinky se mohou objevit u více než 1 z 10 pacientů léčených přípravkem Topotecan Hospira:

• **Příznaky infekce:** Topotekan může snížit počet bílých krvinek a snížit odolnost proti infekci. To může být dokonce život ohrožující. Příznaky zahrnují:

- horečku
- závažné zhoršení celkového stavu
- místní příznaky infekce jako bolest v krku nebo potíže s močením (např. pocit pálení při močení, což může být příznak infekce močových cest).

• Občas se objevující výrazná bolest břicha, horečka a někdy též průjem (vzácně s příměsí krve) mohou být příznaky zánětu tlustého střeva (*kolitida*).

Tento **vzácný** nežádoucí účinek se může objevit až u 1 z 1000 pacientů léčených přípravkem Topotecan Hospira:

• **Zánět plic (*intersticiální plicní onemocnění*):** Větší riziko tohoto onemocnění se objevuje tehdy, jestliže již máte nějaké plicní onemocnění, jestliže jste podstoupil(a) ozařování plic nebo jestliže jste užíval(a) léky, které mohou poškodit plíce. Příznaky zahrnují:

- obtížné dýchání
- kašel
- horečku

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z příznaků těchto stavů, **okamžitě to oznamte svému lékaři**, neboť v tomto případě může být nezbytná hospitalizace.

Velmi časté nežádoucí účinky

Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit **u více než 1 z 10** pacientů léčených přípravkem Topotecan Hospira:

- Pocit celkové slabosti a únavy (přechodná *anémie*). V některých případech může být nutná krevní transfuze.
- Neobvyklá tvorba modřin nebo krvácení, způsobené snížením počtu krevních destiček (trombocytů). Toto může vést k závažnému krvácení z relativně malých poranění, jako jsou malé řezné rány. Zřídka toto může vést k velmi závažnému krvácení (*hemoragie*). Poradte se svým lékařem, jak snížit nebezpečí krvácení.
- Snížení tělesné hmotnosti a snížení chuti k jídlu (nechutenství), únava, slabost.
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem, bolest břicha, zácpa.
- Zánět nebo vředy v ústech, hrdle, na jazyku a dásních.
- Vysoká tělesná teplota (horečka).
- Vypadávání vlasů.

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 10** pacientů léčených přípravkem Topotecan Hospira:

- Alergické reakce nebo reakce přecitlivělosti (včetně vyrážky).
- Zežloutnutí kůže.
- Celkový pocit nemoci.
- Svědění.

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 1000** pacientů léčených přípravkem Topotecan Hospira:

- Těžké alergické nebo anafylaktické reakce.
- Otékání způsobené zadržováním vody v těle (angioedém).
- Mírná bolest a zánět v místě vpichu injekce.
- Svědivá vyrážka (nebo kopřivka).

Nežádoucí účinky s frekvencí není známo

Četnost některých nežádoucích účinků není známa (případy ze spontánního hlášení a četnost 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 nádor děložního hrdla, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky vyvolané dalším léčivem (cisplatina), které budete dostávat zároveň s přípravkem Topotecan Hospira. Tyto nežádoucí účinky jsou popsány v příbalové informaci pro cisplatinu.

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 Topotecan Hospira uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Topotecan Hospira nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

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

Tento přípravek je určen k jednorázovému použití. Po otevření musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, Topotecan Hospira může být použit až do 24 hodin, pokud je přípravek uchováván v lednici (chráněn před světlem) nebo při pokojové teplotě (v normálních světelných podmínkách).

Pokud jsou pozorovány částice, přípravek se nesmí být použit.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Topotecan Hospira obsahuje

Léčivou látkou přípravku Topotecan Hospira je topotecanum (ve formě topotecani hydrochloridum). Jeden ml koncentráту obsahuje topotecanum 1 mg (ve formě topotecani hydrochloridum). Jedna 4 ml lahvička koncentráту obsahuje topotecanum 4 mg (ve formě topotecani hydrochloridum).

Pomocnými látkami jsou: kyselina vinná (E334), voda pro injekci a kyselina chlorovodíková (E507) nebo hydroxid sodný (k úpravě pH roztoku).

Jak přípravek Topotecan Hospira vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Topotecan Hospira je čirý, žlutý až žlutozelený koncentrát pro infuzní roztok, dodávaný v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla, z nichž každá obsahuje 4 ml koncentráту. Topotecan Hospira je dostupný ve dvou velikostech balení, obsahující buď 1, nebo 5 lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

Výrobce

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgie

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

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

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

España

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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 lékaře nebo zdravotnický personál

Uchovávání, použití, zacházení a likvidace přípravku Topotecan Hospira**Uchovávání**

Před otevřením: Uchovávejte v chladničce (2 °C- 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Použití

Všechny podrobnosti jsou uvedeny v SmPC přípravku.

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrát je nutno zředit před podáním pacientovi na konečnou koncentraci 25-50 mikrogramů/ml. K ředění koncentrátu je schválen roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Ředění musí probíhat za antiseptických podmínek.

Parenterální přípravky je třeba vizuálně zkontrolovat před použitím na přítomnost částic a změnu barvy (vyblednutí). Topotecan Hospira je žlutý až žlutozelený roztok.

Před prvním použitím topotekanu musí být počet pacientových neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobinu $\geq 9g/dl$ (po transfuzi, pokud je to nutné). Je nutno počítat s neutropenií a trombocytopenií. Pro více informací si přečtěte SmPC přípravku.

Dávkování: Ovariální karcinom a malobuněčný karcinom plic

Počáteční dávka: 1,5 mg/ m² tělesného povrchu/den, podávané intravenózní infuzí po dobu 30 minut pět po sobě jdoucích dní s intervalem 3 týdny do začátkem dalšího cyklu.

Následující dávky: Topotekan se nesmí znovu podávat, pokud počet neutrofilů není $\geq 1 \times 10^9/l$, počet krevních destiček $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobinu $\geq 9g/dl$ (po transfuzi, je-li to třeba).

Dávkování: Karcinom děložního hrdla

Počáteční dávka: 0,75 mg/ m² povrchu těla/den, podávané denně intravenózní infuzí po dobu 30 minut během 1., 2. a 3. dne léčby. Cisplatina se podává intravenózní infuzí 1. den léčby v dávce 50 mg/m²/den následně po podání topotekanu. Toto léčebné schéma se opakuje každých 21 dnů, a to v 6 cyklech nebo do progresu onemocnění.

Následující dávky: Topotekan se nesmí znovu podávat, pokud počet neutrofilů není $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet krevních destiček $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobinu $\geq 9g/dl$ (po transfuzi, je-li to třeba).

Dávkování: Pacienti s poruchou funkce ledvin

Omezené údaje naznačují, že by se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin měly dávky snížit. Přečtěte si prosím SmPC přípravku.

Pediatričtí pacienti

K dispozici jsou pouze omezené údaje. Není doporučeno používat přípravek u dětí.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C, za normálních světelných podmínek a při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud je přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Zacházení s přípravkem a jeho likvidace

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

- Personál musí být vyškolen, jak tento přípravek připravit, podat a jak likvidovat cytotoxika.
- Těhotné ženy s tímto přípravkem nesmějí pracovat.
- Personál pracující s tímto přípravkem musí používat ochranný oděv včetně masky, brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při přípravě, aplikaci přípravku nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spaláním při vysoké teplotě. Tekuté zbytky je možno spláchnout velkým množstvím vody.
- Pokud dojde ke kontaktu s kůží nebo s okem, musí být zasažené místo propláchnuto dostatečným množstvím vody. Při přetrvávajícím podráždění se poraďte s lékařem.
- Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál je nutno zlikvidovat v souladu s místními předpisy.