

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Potactasol 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Potactasol 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Potactasol 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

Nakon rekonstitucije, 1 ml koncentrata sadrži 1 mg topotekana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 0,52 mg (0,0225 mmol) natrija.

Potactasol 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadrži 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

Nakon rekonstitucije, 1 ml koncentrata sadrži 1 mg topotekana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 2,07 mg (0,09 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Žuti liofilizat.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Topotekan u monoterapiji indiciran je za liječenje:

- bolesnica s metastatskim karcinomom jajnika nakon neuspjeha prve i naknadnih linija liječenja
- bolesnika s recidivom karcinoma pluća malih stanica (SCLC, od engl. *small cell lung cancer*) koji nisu pogodni za ponovno uvođenje prve linije liječenja (vidjeti dio 5.1).

Topotekan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za liječenje recidiva karcinoma vrata maternice nakon provedene radioterapije i za liječenje bolesnica u IVB stadiju bolesti. Kod bolesnica koje su prethodno bile izložene cisplatinu potrebno je dulje razdoblje bez liječenja kako bi liječenje kombinacijom bilo opravdano (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Topotekan je potrebno primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksičnih lijekova. Topotekan se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

Doziranje

Kad se topotekan koristi u kombinaciji s cisplatinom potrebno je slijediti detaljne upute za propisivanje cisplatina.

Prije primjene prvog ciklusa topotekana, bolesnici moraju imati početni broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/l$, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ i vrijednost hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica

Početna doza

Preporučena doza topotekana je $1,5 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine na dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dnevno tijekom pet uzastopnih dana, s intervalom od tri tjedna između početka svakog ciklusa. Ukoliko bolesnici dobro podnose topotekan, liječenje se može nastaviti sve do progresije bolesti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Daljnje doze

Topotekan se ne smije ponovno primijeniti ukoliko broj neutrofila nije $\geq 1 \times 10^9/l$, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ i razina hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka metoda sprječavanja neutropenije je primjena topotekana s drugim lijekovima (npr. G-CSF) ili smanjenje doze s ciljem održavanja primjerenog broja neutrofila.

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$) koja traje sedam dana ili dulje ili s teškom neutropenijom praćenom vrućicom ili infekcijom, ili u onih kojima je zbog neutropenije liječenje odgođeno izabere smanjenje doze, istu je potrebno smanjiti za $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ili ukoliko je potrebno, nadalje smanjiti dozu na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Dozu je potrebno smanjiti na isti način ako broj trombocita padne ispod $25 \times 10^9/l$. U kliničkim se ispitivanjima primjena topotekana obustavljala ako je doza smanjena na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ i ukoliko je postojala potreba za daljnjim smanjenjem doze u svrhu kontrole nuspojava lijeka.

Karcinom vrata maternice

Početna doza

Preporučena doza topotekana je $0,75 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine/dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta prvog, drugog i trećeg dana ciklusa. Cisplatin se primjenjuje prvog dana u obliku intravenske infuzije u dozi od 50 mg/m^2 tjelesne površine/dan i to nakon doze topotekana. Ovaj protokol ponavlja se tijekom šest ciklusa u intervalima od 21 dan ili do progresije bolesti.

Daljnje doze

Topotekan se ne smije ponovno primijeniti ukoliko broj neutrofila nije $\geq 1,5 \times 10^9/l$, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ i razina hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka metoda sprječavanja neutropenije je primjena topotekana s drugim lijekovima (npr. G-CSF) ili smanjenje doze s ciljem održavanja primjerenog broja neutrofila.

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$) koja traje sedam dana ili dulje ili s teškom neutropenijom praćenom vrućicom ili infekcijom, ili u onih kojima je zbog neutropenije liječenje odgođeno izabere smanjenje doze, istu je potrebno smanjiti u sljedećim ciklusima za 20%, na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ili ukoliko je potrebno nadalje smanjiti dozu na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Dozu je potrebno smanjiti na isti način ako broj trombocita padne ispod $25 \times 10^9/l$.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Monoterapija (karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica)

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min). Primjena topotekana u toj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Ograničeni podaci upućuju na to da je potrebno smanjiti dozu u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Preporučena doza topotekana u monoterapiji bolesnika s karcinomom jajnika i bolesnika s karcinomom pluća malih stanica koji imaju klirens kreatinina između 20 i 39 ml/min iznosi 0,75 mg/m²/dan tijekom pet uzastopnih dana.

Kombinacijska terapija (karcinom vrata maternice)

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju karcinoma vrata maternice, liječenje je započeto samo u bolesnica s vrijednošću kreatinina u serumu manje ili jednako 1,5 mg/dl. Ako se tijekom liječenja kombinacijom topotekana i cisplatina vrijednost kreatinina poveća iznad 1,5 mg/dl, preporučuje se proučiti detaljne upute za propisivanje cisplatina radi informacije o smanjenju doze ili nastavku liječenja cisplatinom. U slučaju prekida liječenja cisplatinom, nema dovoljno podataka o nastavku liječenja samim topotekanom u bolesnica s karcinomom vrata maternice.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Mali broj bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vrijednost bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) primio je topotekan intravenski u dozi od 1,5 mg/m²/dan tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočeno je smanjenje klirensa kreatinina. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka koji su potrebni za preporuku o doziranju u toj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije zbog ciroze (vrijednost bilirubina u serumu ≥ 10 mg/dl). Primjena topotekana u toj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Potactasol je namijenjen za intravensku infuziju nakon rekonstitucije i razrjeđivanja. Lijek se mora rekonstituirati i dodatno razrijediti prije primjene (vidjeti dio 6.6).

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka mora provoditi educirano osoblje. Priprema se mora provesti u posebnom prostoru uz aseptičke uvjete rada.

Moraju se nositi odgovarajuće zaštitne jednokratne rukavice, naočale, odijela i maske. Moraju se poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegao slučajni kontakt lijeka s očima. U slučaju kontakta s očima, isperite s obilnom količinom vode. Zatim zatražite liječnički pregled. U slučaju kontakta s kožom, temeljito isperite zahvaćeno područje s obilnom količinom vode. Uvijek operite ruke nakon skidanja rukavica. Vidjeti dio 6.6.

Trudne djelatnice ne smiju rukovati citotoksičnim pripravcima.

4.3 Kontraindikacije

- Jaka preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Dojenje (vidjeti dio 4.6)
- Teška depresija koštane srži prije započinjanja prvog ciklusa, na što ukazuje početni broj neutrofila < 1,5 x 10⁹/l i/ili broj trombocita < 100 x 10⁹/l.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematotoksičnost topotekana je ovisna o dozi te je stoga potrebno redovito određivanje kompletne krvne slike, uključujući broj trombocita (vidjeti dio 4.2).

Kao i kod ostalih citotoksičnih lijekova, topotekan može uzrokovati tešku mijelosupresiju. U bolesnika liječenih topotekanom prijavljena je mijelosupresija koja je dovela do sepse i smrtnog ishoda uslijed sepse (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija izazvana topotekanom može uzrokovati neutropenijski kolitis. U kliničkim ispitivanjima topotekana prijavljeni su slučajevi neutropenijskog kolitisa sa smrtnim ishodom. U bolesnika s vrućicom, neutropenijom i pratećim bolovima u truhu, potrebno je posumnjati na neutropenijski kolitis.

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) vezani uz primjenu topotekana, koji su u nekih bolesnika bili fatalni (vidjeti dio 4.8). Podležeci rizični čimbenici uključuju anamnezu IBP-a, plućne fibroze, raka pluća, izloženosti prsnog koša zračenju i primjene pneumotoksičnih tvari i/ili čimbenika stimulacije kolonija. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se uočili plućni simptomi koji ukazuju na IBP (npr. kašalj, vrućica, dispneja i/ili hipoksija) te prekinuti primjenu topotekana ako se potvrdi dijagnoza.

Primjena topotekana u monoterapiji i u kombinaciji s cisplatinom često je povezana s klinički značajnom trombocitopenijom. To je potrebno uzeti u obzir kod uključivanja topotekana u terapiju, npr. u bolesnika s povećanim rizikom za krvarenje zbog tumora.

Kao što se može očekivati, bolesnici slabijeg funkcionalnog stanja (PS > 1, od engl. *performance status*) imaju manju stopu odgovora na liječenje i veću incidenciju komplikacija poput vrućice, infekcija i sepse (vidjeti dio 4.8). Važno je točno procijeniti funkcionalno stanje bolesnika u trenutku započinjanja liječenja kako bi se moglo utvrditi da se ono nije pogoršalo na PS 3.

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <20 ml/min) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije zbog ciroze (vrijednost bilirubina u serumu \geq 10 mg/dl). Primjena topotekana u tih skupina bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Mali broj bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vrijednosti bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) primio je topotekan intravenski u dozi od 1,5 mg/m²/dan tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočen je smanjeni klirens topotekana. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka na temelju kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija u ljudi *in vivo*.

Topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime (vidjeti dio 5.2). U populacijskom ispitivanju u kojem se koristila intravenska primjena, istovremena primjena granisetrona, ondansetrona, morfija ili kortikosteroida nije pokazala značajan učinak na farmakokinetiku ukupnog topotekana (aktivnog i neaktivnog oblika).

Kad se topotekan primjenjuje istovremeno s drugim kemoterapijskim lijekovima, može biti potrebno smanjiti dozu svakog primijenjenog lijeka u svrhu poboljšanja njihove podnošljivosti. Međutim, kad se topotekan kombinira s derivatima platine, postoji jasna interakcija ovisna o redosljedju, s obzirom na to je li derivat platine primijenjen prvi ili peti dan primjene topotekana. Ako se cisplatin ili karboplatin primjenjuju prvi dan primjene topotekana, mora se primijeniti manja doza svakog lijeka

kako bi se poboljšala njihova podnošljivost u usporedbi s dozom svakog pojedinačnog lijeka ako se platina primjenjuje petog dana primjene topotekana.

Prilikom primjene topotekana (0,75 mg/m²/dan tijekom 5 uzastopnih dana) i cisplatina (60 mg/m²/dan 1. dana) u 13 bolesnica s rakom jajnika, 5. dan je zabilježen blagi porast vrijednosti AUC-a (12%, n = 9) i C_{max} (23%, n = 11). Smatra se da taj porast nije klinički značajan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u generativnoj dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Preklinička ispitivanja su pokazala da topotekan uzrokuje smrt i malformacije embrija i fetusa (vidjeti dio 5.3). Kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan može uzrokovati fetalna oštećenja i stoga je ženama u generativnoj dobi potrebno savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja topotekanom.

Kao i kod svih citotoksičnih lijekova, bolesnicima koji su liječeni topotekanom nužno je savjetovati da oni i njihovi partneri moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije.

Trudnoća

Ukoliko se topotekan primjenjuje tijekom trudnoće ili ukoliko bolesnica zatrudni tijekom liječenja, bolesnicu se mora upozoriti na potencijalne rizike za fetus.

Dojenje

Primjena topotekana je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Iako nije poznato izlučuje li se topotekan u majčino mlijeko, treba prekinuti dojenje na početku liječenja topotekanom.

Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora nije zabilježen utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3). Međutim, kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan je genotoksičan te se učinci na plodnost muškaraca i žena ne mogu isključiti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ukoliko su trajno prisutni umor i astenija, preporučuje se oprez prilikom vožnje i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U ispitivanjima u kojima se utvrđuje doza lijeka, provedenima u 523 bolesnice s recidivom raka jajnika i 631 bolesnika s recidivom raka pluća malih stanica, hematotoksičnost se pokazala čimbenikom ograničenja doze u monoterapiji topotekanom. Toksičnost je bila predvidljiva i reverzibilna. nije bilo znakova koji bi upućivali na kumulativnu hematološku ili nehematološku toksičnost.

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju raka vrata maternice sigurnosni profil topotekana bio je isti kao i pri monoterapiji topotekanom. U bolesnica liječenih kombinacijom topotekana i cisplatina ukupna hematološka toksičnost je manja nego kod monoterapije topotekanom, ali veća nego pri monoterapiji cisplatinom.

Prilikom primjene topotekana u kombinaciji s cisplatinom zabilježeni su dodatni štetni događaji; međutim ti događaji bili su zabilježeni i u monoterapiji cisplatinom i nisu bili povezani s topotekanom. Za cjeloviti popis štetnih događaja povezanih s liječenjem cisplatinom potrebno je proučiti upute za propisivanje cisplatina.

U daljnjem tekstu su navedeni cjelokupni podaci o sigurnosti primjene topotekana u monoterapiji.

Nuspojave su navedene dolje prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti (svi prijavljeni događaji). Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), uključujući izolirana izvješća i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave unutar iste skupine učestalosti navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Vrlo često: infekcija
Često: sepsa¹

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: febrilna neutropenija
 neutropenija (vidjeti dolje pod Poremećaji probavnog sustava)
 trombocitopenija
 anemija
 leukopenija

Često: pancitopenija
Nepoznato: teško krvarenje (povezano s trombocitopenijom)

Poremećaji imunološkog sustava

Često: reakcije preosjetljivosti uključujući osip
Rijetko: anafilaški reakcija
 angioedem
 urtikarija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: anoreksija (koja može biti teška)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: intersticijska bolest pluća (neki slučajevi su imali smrtni ishod)

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina, povraćanje i proljev (svi mogu biti teški)
 konstipacija
 bolovi u abdomenu²
 mukozitis

Nepoznato gastrointestinalna perforacija

Poremećaji jetre i žuči

Često: hiperbilirubinemija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: alopecija

Često: svrbež

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: pireksija
 astenija
 umor

Često: malaksalost

Vrlo rijetko: ekstravazacija³

Nepoznato: upala sluznica

¹ Smrtni ishodi zbog sepse prijavljeni su u bolesnika koji su liječeni topotekanom (vidjeti dio 4.4).

² Kao komplikacija neutropenije izazvane topotekanom prijavljen je neutropenijski kolitis, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

³ Reakcije su bile blage i općenito nisu zahtijevale specifičnu terapiju.

Iznad navedene nuspojave imaju veći potencijal pojavljivanja u bolesnika slabog općeg stanja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost dolje opisanih hematoloških i nehematoloških nuspojava dobivena je iz prijave nuspojava koje su ocijenjene kao povezane/moguće povezane s terapijom topotekanom.

Hematološke nuspojave

Neutropenija: Teška neutropenija (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$) tijekom prvog ciklusa u 55% bolesnika, od kojih je 20% bolesnika imalo neutropeniju u trajanju od sedam dana ili dulje. Tešku neutropeniju razvilo je ukupno 77% bolesnika (39% ciklusa). Tijekom prvog ciklusa vrućica ili infekcija povezana s teškom neutropenijom javila se u 16% bolesnika, a tijekom čitavog liječenja u 23% bolesnika (6% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške neutropenije iznosio je devet dana, s medijanom vremena trajanja od sedam dana. Teška neutropenija, koja traje dulje od sedam dana, javila se u ukupno 11% ciklusa. Među svim bolesnicima u kliničkim ispitivanjima (uključujući one s teškom neutropenijom i bez nje), 11% (4% ciklusa) je razvilo vrućicu, a 26% bolesnika (9% ciklusa) infekciju. Nadalje, 5% svih liječenih bolesnika (1% ciklusa) je razvilo sepsu (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija: Teška trombocitopenija (broj trombocita $< 25,0 \times 10^9/l$) zabilježena je u 25% bolesnika (8% ciklusa), a umjerena (broj trombocita između $25,0$ i $50,0 \times 10^9/l$) u 25% bolesnika (15% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške trombocitopenije bio je 15. dan liječenja, a medijan vremena trajanja iznosio je pet dana. Transfuzije trombocita davane su u 4% ciklusa. Rijetko su prijavljene značajne posljedice povezane s trombocitopenijom, uključujući smrtne ishode zbog krvarenja povezanog s tumorom.

Anemija: Umjerena do teška anemija ($Hb \leq 8,0$ g/dl) javila se u 37% bolesnika (14% ciklusa). Transfuziju eritrocita primilo je 52% bolesnika (21% ciklusa).

Nehematološke nuspojave

Često prijavljene nehematološke nuspojave bile su gastrointestinalne poput mučnine (52%), povraćanja (32%) i proljeva (18%), konstipacije (9%) i mukozitisa (14%). Incidencija teških oblika (stupanj 3 ili 4) mučnine bila je 4%, povraćanja 3%, proljeva 2% i mukozitisa 1% bolesnika.

Prijavljena je pojava blage abdominalne boli u 4% bolesnika.

Umor je primijećen u otprilike 25%, a astenija u 16% bolesnika koji su primali topotekan. Incidencija pojave teškog (stupanj 3 ili 4) umora i astenije iznosila je 3%.

Potpuna ili izrazita alopecija zabilježena je u 30%, a djelomična u 15% bolesnika.

Ostali teški događaji koji su bili povezani ili se mogu povezati s liječenjem topotekanom bili su anoreksija (12%), malaksalost (3%) i hiperbilirubinemija (1%).

Reakcije preosjetljivosti, koje uključuju osip, urtikariju, angioedem i anafilaktične reakcije su rijetko prijavljivane. U kliničkim ispitivanjima osip je prijavljen u 4% bolesnika, a svrbež u 1,5% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predožiranja su prijavljena u bolesnika liječenih intravenskom formulacijom topotekana (dozama do 10 puta većima od preporučene) i kapsulama topotekana (dozama do 5 puta većima od preporučene). Znakovi i simptomi primijećeni nakon predožiranja bili su u skladu s poznatim nuspojavama povezanim s primjenom topotekana (vidjeti dio 4.8). Osnovne komplikacije predožiranja topotekanom su supresija koštane srži i mukozitis. Osim toga, pri predožiranju intravenskom formulacijom topotekana prijavljene su povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Nema poznatog antidota za predožiranje topotekanom. Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, biljni alkaloidi i drugi prirodne tvari, ATK oznaka: L01CE01.

Mehanizam djelovanja

Antitumorska aktivnost topotekana uključuje inhibiciju topoizomerase-I, enzima neposredno uključenog u replikaciju DNK koji opušta torzijsku napetost ispred napredujućih replikacijskih rašlji. Topotekan inhibira topoizomerasu-I na način da stabilizira kovalentni kompleks enzima i jednostrukog lanca DNK koja je međuproizvod katalitičkog mehanizma. Posljedica inhibicije topoizomerase-I topotekanom na staničnoj razini je indukcija cijepanja jednog lanca DNK povezanih s proteinom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Recidiv karcinoma jajnika

U komparativnom ispitivanju topotekana i paklitaksela u bolesnica s karcinomom jajnika prethodno liječenih kemoterapijom temeljenom na platini (n = 112 odnosno n = 114), stopa odgovora na lijek (95% CI) iznosila je 20,5% (13%, 28%) naspram 14% (8%, 20%), a medijan vremena do progresije iznosio je 19 tjedana naspram 15 tjedana (omjer hazarda 0,7 [0,6; 1,0]) za topotekan odnosno paklitaksel. Medijan ukupnog preživljenja bio je 62 tjedna za topotekan naspram 53 tjedna za paklitaksel (omjer hazarda 0,9 [0,6; 1,3]).

Stopa odgovora na liječenje u svih bolesnica s karcinomom jajnika (n = 392, koje su sve prethodno liječene cisplatinom ili cisplatinom i paklitakselom) bila je 16%. Medijan vremena do odgovora u kliničkim ispitivanjima iznosio je 7,6 do 11,6 tjedana. U bolesnica čija je bolest rezistentna na liječenje ili koje dožive recidiv unutar 3 mjeseca od liječenja cisplatinom (n = 186), stopa odgovora na liječenje iznosila je 10%.

Ove podatke potrebno je promatrati u kontekstu cjelokupnog sigurnosnog profila lijeka, posebice s aspekta njegove značajne hematotoksičnosti (vidjeti dio 4.8).

Provedena je i dodatna retrospektivna analiza podataka dobivenih od 523 bolesnice s recidivom raka jajnika. Sveukupno je zabilježeno 87 cjelokupnih i djelomičnih odgovora, od kojih se 13 javilo tijekom 5. i 6. ciklusa, a 3 nakon toga. Od bolesnica koje su primile više od 6 ciklusa liječenja, 91% je završilo sa sudjelovanjem u ispitivanju kako je i predviđeno, ili su liječene do progresije bolesti uz samo 3% povučenih iz ispitivanja zbog pojave štetnih događaja.

Recidiv karcinoma pluća malih stanica (SCLC)

U ispitivanju faze III (ispitivanje 478), uspoređivana je kombinacija topotekana primijenjenog peroralno i najboljeg potpornog liječenja (BSC; engl. *best supportive care*) (n = 71) sa samim BSC-om

(n = 70) u bolesnika s recidivom karcinoma nakon prve linije liječenja (medijan vremena do progresije [TTP; engl. *time to progression*] od prve linije liječenja iznosio je 84 dana za oralni topotekan plus BSC, a 90 dana za sam BSC) i u bolesnika koji nisu bili pogodni za ponovno liječenje intravenski primijenjenom kemoterapijom. U skupini koja je primala oralni topotekan uz BSC bilo je statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u odnosu na skupinu koja je liječena samo BSC-om (log-rang p = 0,0104). Neprilagođeni omjer hazarda za skupinu liječenu oralnim topotekom uz BSC, u odnosu na skupinu koja je liječena samo BSC-om, iznosio je 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Medijan vremena preživljenja bolesnika liječenih oralnim topotekom plus BSC-om iznosio je 25,9 tjedana (95% CI: 18,3; 31,6) u usporedbi s 13,9 tjedana (95% CI: 11,1; 18,6) u bolesnika liječenih samo BSC-om (p = 0,0104).

Standardizirani upitnici o simptomima koje su ispunjavali sami bolesnici, nakon otvorene (engl. *unblinded*) procjene pokazali su konzistentan trend u poboljšanju simptoma za oralni topotekan plus BSC.

Jedno ispitivanje faze II (ispitivanje 065) i jedno faze III (ispitivanje 396) provedeno je radi procjene djelotvornosti peroralno i intravenski primijenjenog topotekana u bolesnika koji su imali recidiv nakon 90 ili više dana po završetku prethodnog kemoterapijskog protokola (vidjeti Tablicu 1). Peroralno i intravenski primijenjen topotekan pokazali su slično ublažavanje simptoma u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica osjetljivim na liječenje, standardiziranim upitnicima samih bolesnika na otvorenoj (engl. *unblinded*) skali procjene simptoma u svakoj od ove dvije studije.

Tablica 1. Sažeti prikaz preživljenja, stope odgovora i vremena do progresije bolesti u bolesnika s karcinomom pluća malih stanica liječenih oralnim ili intravenskim topotekom

	Studija 065		Studija 396	
	Oralni topotekan	Intravenski topotekan	Oralni topotekan	Intravenski topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medijan preživljenja (tjedni) (95% CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,2)	35,0 (31,0; 37,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Stopa odgovora (%) (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)
Razlika u stopi odgovora (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Medijan do progresije (tjedni) (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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = ukupan broj liječenih bolesnika.

CI = interval pouzdanosti.

U randomiziranom ispitivanju faze III u kojem se topotekan primijenjen intravenski (i.v.) uspoređivao s ciklofosfamidom, doksorubicinom i vinkristinom (CAV protokol) u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica osjetljivim na liječenje, ukupna stopa odgovora na topotekan iznosila je 24,3%, u usporedbi s 18,3% za skupinu koja je primala CAV protokol. Medijan vremena do progresije bio je sličan u obje skupine (13,3 tjedana za topotekan i 12,3 tjedana za CAV protokol). Medijan vremena preživljenja iznosio je 25,0 za topotekan, odnosno 24,7 tjedana za CAV protokol. Omjer hazarda za preživljenje kod intravenski primijenjenog topotekana u odnosu na CAV protokol bio je 1,04 (95% CI: 0,78 - 1,40).

Stopa odgovora na topotekan u kombiniranom liječenju karcinoma pluća malih stanica (n = 480) za bolesnike s recidivirajućom bolešću osjetljivom na prvu liniju liječenja iznosila je 20,2%. Medijan vremena preživljenja bio je 30,3 tjedana (95% CI: 27,6; 33,4).

U populaciji bolesnika s refraktornim karcinomom pluća malih stanica (onih koji nisu odgovorili na prvu liniju liječenja) stopa odgovora na topotekan iznosila je 4,0%.

Karcinom vrata maternice

U randomiziranom komparativnom ispitivanju faze III Ginekološke onkološke grupe istraživača (ispitivanje GOG 0179), uspoređivana je kombinacija topotekana i cisplatina (n = 147) s monoterapijom cisplatinom (n=146) u liječenju histološki potvrđenog perzistentnog recidivirajućeg karcinoma vrata maternice ili karcinoma vrata maternice stadija IVB koji nije bio pogodan za kurativno kirurško liječenje i/ili radioterapiju. Kombinacija topotekana i cisplatina pokazala je statistički značajnu korist u ukupnom preživljenju u odnosu na monoterapiju cisplatinom nakon prilagodbe rezultata za međuanalizu (log-rang p = 0,033).

Tablica 2. Rezultati ispitivanja GOG-0179

Populacija s namjerom liječenja (ITT; engl. <i>intention to treat</i>)		
	cisplatin 50 mg/m² 1. dana, svakih 21 dan	cisplatin 50 mg/m² 1. dana + topotekan 0,75 mg/m² 1.-3.dana svakih 21 dan
Preživljenje (mjeseci)	(n = 146)	(n = 147)
Medijan (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log-rang p-vrijednost	0,033	
Bolesnice bez prethodne kemoradioterapije cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživljenje (mjeseci)	(n = 46)	(n = 44)
Medijan (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Bolesnice s prethodnom kemoradioterapijom cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživljenje (mjeseci)	(n = 72)	(n = 69)
Medijan (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

U bolesnica (n = 39) s recidivom unutar 180 dana nakon kemoradioterapije cisplatinom, medijan preživljenja u skupini liječenoj kombinacijom topotekana i cisplatina iznosio je 4,6 mjeseci (95% CI: 2,6; 6,1), naspram 4,5 mjeseca (95% CI: 2,9; 9,6) u skupini liječenoj cisplatinom, uz omjer hazarda od 1,15 (0,59; 2,23). U bolesnica (n = 102) s recidivom nakon 180 dana, medijan preživljenja u skupini liječenoj kombinacijom topotekana i cisplatina iznosio je 9,9 mjeseci (95% CI: 7; 12,6), naspram 6,3 mjeseca (95% CI: 4,9; 9,5) u skupini liječenoj cisplatinom, uz omjer hazarda od 0,75 (0,49; 1,16).

Pedijatrijska populacija

Topotekan je ispitivan i u pedijatrijskoj populaciji; međutim, dostupni su samo ograničeni podaci o njegovoj djelotvornosti i sigurnosti primjene.

U otvorenom ispitivanju u koje su bila uključena djeca (n=108, raspon dobi: od dojenačke dobi do 16 godina) s recidivirajućim ili progresivnim solidnim tumorima, topotekan se primjenjivao u početnoj dozi od 2,0 mg/m² u obliku 30-minutne infuzije tijekom 5 dana ponavljano svaka 3 tjedna, u trajanju do godine dana, ovisno o terapijskom odgovoru. Uključene su bile sljedeće vrste tumora: Ewingov sarkom/primitivni neuroektodermalni tumor, neuroblastom, osteoblastom i rabdomiosarkom. Antitumorsko djelovanje dokazano je prvenstveno u bolesnika s neuroblastomom. Toksičnost topotekana u pedijatrijskih bolesnika s recidivirajućim i refraktornim solidnim tumorima slična je ono već zabilježenoj u odraslih bolesnika. U ovom je ispitivanju 46 bolesnika (43%) tijekom 192 (42,1%) ciklusa primilo G-CSF; 65 bolesnika (60%) je tijekom 139 (30,5%) ciklusa primilo transfuziju eritrocita, a 50 njih (46%) tijekom 159 (34,9%) ciklusa transfuziju trombocita. U farmakokinetičkom

ispitivanju kod pedijatrijskih bolesnika s refraktornim solidnim tumorima, ustanovljena maksimalna podnošljiva doza od 2,0 mg/m²/dan uz primjenu G-CSF, odnosno 1,4 mg/m²/dan bez primjene G-CSF na temelju toksičnosti u obliku mijelosupresije koja je bila ograničavajuća za dozu (vidjeti dio 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene topotekana u dozi od 0,5 do 1,5 mg/m² u obliku 30-minutne infuzije dnevno tijekom 5 dana, topotekan je pokazao visoki klirens iz plazme u vrijednosti od 62 l/h (SD 22), koji odgovara približno 2/3 protoka krvi kroz jetru. Topotekan je također imao veliki volumen distribucije, oko 132 l (SD 57) te relativno kratak poluvijek od 2-3 sata. Usporedba farmakokinetičkih parametara nije ukazivala na promjene u farmakokinetici tijekom 5 dana doziranja. Područje ispod krivulje povećavalo se proporcionalno povećanju doze. Postoji malo ili ništa nakupljanja topotekana pri ponovljenom dnevnom doziranju i nema dokaza o promjeni farmakokinetike nakon višestrukih doza. Pretklinička ispitivanja ukazuju na nisko vezanje topotekana na proteine plazme nisko (35%) i prilično homogenu distribuciju između krvnih stanica i plazme.

Biotransformacija

Eliminacija topotekana iz ljudskog organizma je samo djelomično istražena. Glavni put klirensa topotekana je hidroliza laktoskog prstena koja stvara karboksilat otvorenog prstena.

Metaboliziranjem se eliminira < 10% topotekana. U urinu, plazmi i fecesu pronađen je jedan N-desmetil metabolit koji je pokazao sličnu ili manju aktivnost od roditeljskog spoja u testu koji koristi stanice (engl. *cell-based assay*). Prosječan omjer AUC metabolita i roditeljskog spoja bio je < 10% i za ukupni topotekan i za topotekan lakton. U urinu su pronađeni i metabolit O-glukuronidacije topotekana i N-desmetiltopotekan.

Eliminacija

Ukupni nalaz materijala povezanog s topotekanom nakon pet dnevnih doza topotekana iznosio je 71 do 76% intravenski primijenjene doze. Oko 51% bilo je izlučeno urinom kao ukupni topotekan, a 3% kao N-desmetiltopotekan. Fecesom se eliminiralo 18% ukupnog topotekana i 1,7% N-desmetiltopotekana. Sveukupno, doprinos N-desmetil metabolita ukupnom materijalu povezanom s topotekanom u urinu i fecesu je bio prosječno manji od 7% (u rasponu od 4-9%). O-glukuronida topotekana i N-desmetil O-glukuronida topotekana u urinu bilo je manje od 2,0%.

In vitro podaci, dobiveni primjenom mikrosomalnih enzima ljudske jetre, upućuju na stvaranje male količine N-desmetiliranog topotekana. *In vitro* topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ili CYP4A, niti inhibira ljudske citosolne enzime dihidropirimidin ili ksantin oksidazu.

Kad se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan 1. do 5. dan), klirens topotekana 5. dan smanjen je u odnosu na 1. dan (19,1 l/h/m² u odnosu na 21,3 l/h/m² [n=9]) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Klirens plazme u bolesnika s oštećenjem jetre (vrijednosti bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) smanjen je na oko 67% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Poluvijek topotekana povećao se oko 30% bez opaženih jasnih promjena u volumenu distribucije. Klirens plazme za ukupni topotekan (aktivni i neaktivni oblik) kod bolesnika s oštećenjem jetre smanjio se samo oko 10% u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Oštećenje bubrega

Klirens plazme u bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 41-60 ml/min) smanjio se na približno 67% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Volumen distribucije je lagano smanjen i zbog toga je poluvijek povećan samo 14%. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega klirens plazme za topotekan je smanjen na 34% vrijednosti kontrolne skupine bolesnika. Srednji poluvijek se povećao s 1,9 sati na 4,9 sati.

Dob/tjelesna težina

U populacijskim ispitivanjima, razni čimbenici uključujući dob, tjelesnu težinu i ascites, nisu imali značajan učinak na klirens ukupnog topotekana (aktivnog i neaktivnog oblika).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika topotekana primijenjenog u obliku 30-minutne infuzije tijekom 5 dana procjenjivana je u dva ispitivanja. U prvom ispitivanju raspon doza bio je od 1,4 do 2,4 mg/m² u djece (u dobi od 2-12 godina, n=18), adolescenata (u dobi od 12-16 godina, n=9) i mlađih odraslih osoba (u dobi od 16-21 godine, n=9) s refraktornim solidnim tumorima. U drugom ispitivanju raspon doza bio je 2,0 do 5,2 mg/m² u djece (n=8), adolescenata (n=3) i mlađih odraslih osoba (n=3) s leukemijom. U tim ispitivanjima nije bilo očigledne razlike u farmakokinetici topotekana u djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba sa solidnim tumorima ili leukemijom, ali podataka je premalo da bi se mogli izvesti konačni zaključci.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zbog mehanizma djelovanja, topotekan je genotoksičan za stanice sisavaca (stanice mišjeg limfoma i ljudske limfocite) *in vitro* i za stanice mišje koštane srži *in vivo*. Pokazalo se da je topotekan uzrokovao smrt embrija i fetusa kada se davao štakorima i kunićima.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti topotekana u štakora nije zabilježen učinak na mušku ili žensku plodnost; međutim, u ženki je primijećena superovulacija i i blagi porast predimplentacijskog gubitka.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenog potencijala topotekana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
tartaratna kiselina (E334)
natrijev hidroksid
kloridna kiselina (E507)

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Bočice

4 godine.

Rekonstituiranai razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost koncentrata je dokazana tijekom 24 sata na temperaturi od 25 ± 2°C pod normalnim svjetlosnim uvjetima te tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C kada je zaštićen od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine dobivene **nakon razrjeđivanja** koncentrata u otopini natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili u otopini glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju je dokazana za 4 sata na temperaturi od $25 \pm 2^\circ\text{C}$, pod normalnim svjetlosnim uvjetima. Ispitani koncentracije su bili pohranjeni na temperaturi od $25 \pm 2^\circ\text{C}$ u trajanju od 12 sati, odnosno 24 sata nakon rekonstitucije i potom razrijeđeni.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C , osim ako su rekonstitucija/razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Potactasol 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bezbojna bočica (5 ml) od stakla tipa I, zatvorena sivim bromobutilnim čepom i aluminijskim pokrovom s plastičnim *flip-off* zatvaračem koja sadrži 1 mg topotekana.

Potactasol 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bezbojna bočica (8 ml) od stakla tipa I, zatvorena sivim bromobutilnim čepom i aluminijskim pokrovom s plastičnim *flip-off* zatvaračem koja sadrži 4 mg topotekana.

Bočice mogu i ne moraju biti omeđene zaštitnim omotom.

Potactasol je dostupan u kutijama koje sadrže 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potactasol 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočice lijeka Potactasol 1 mg moraju se rekonstituirati sa 1,1 ml vode za injekcije. Kako Potactasol 1 mg sadrži 10% suviška u punjenju, prozirni koncentrat je svijetložute boje i sadrži 1 mg topotekana po ml.

Kako bi se dobila konačna koncentracija topotekana između 25 i 50 mikrograma/ml, potrebno je dodatno razrijediti odgovarajući volumen rekonstituirane otopine ili pomoću otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili pomoću 5% w/v otopine glukoze.

Potactasol 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočice lijeka Potactasol 4 mg moraju se rekonstituirati sa 4 ml vode za injekcije. Pripremljeni prozirni koncentrat je svijetložute boje i sadrži 1 mg topotekana po ml.

Kako bi se dobila konačna koncentracija topotekana između 25 i 50 mikrograma/ml, potrebno je dodatno razrijediti odgovarajući volumen rekonstituirane otopine ili pomoću otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili pomoću 5% w/v otopine glukoze.

Potrebno je slijediti sljedeća pravila za ispravno rukovanje i zbrinjavanje lijekova za liječenje raka, tj.:

- Osoblje mora biti educirano za rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka.
- Trudne djevatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje lijekom tijekom rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka mora nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima, odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode.
- Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za odlaganje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Potactasol 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/10/660/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. siječnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 5. listopada 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bukurešt
Rumunjska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičnih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Vanjska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Potactasol 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).
Nakon pripreme, 1 ml koncentrata sadrži 1 mg topotekana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži manitol (E421), tartaratnu kiselinu (E334), kloridnu kiselinu (E507) i natrijev hidroksid. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica x 1 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku infuziju, nakon pripreme i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksičan lijek, posebne upute za rukovanje (vidjeti uputu o lijeku).
Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/660/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Potactasol 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 mg

6. DRUGO

Citotoksično

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Vanjska kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Potactasol 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).
Nakon pripreme, 1 ml koncentrata sadrži 1 mg topotekana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži manitol (E421), tartaratnu kiselinu (E334), kloridnu kiselinu (E507) i natrijev hidroksid. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.
1 bočica x 4 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku infuziju, nakon pripreme i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksičan lijek, posebne upute za rukovanje (vidjeti uputu o lijeku).
Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/660/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Potactasol 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

4 mg

6. DRUGO

Citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Potactasol 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju Potactasol 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju topotekan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Potactasol i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Potactasol
3. Kako primjenjivati Potactasol
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Potactasol
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Potactasol i za što se koristi

Potactasol sadrži djelatnu tvar topotekan koja pomaže pri uništavanju tumorskih stanica.

Potactasol se primjenjuje u liječenju:

- raka jajnika ili raka pluća malih stanica koji su se ponovno pojavili nakon prethodne kemoterapije
- uznapredovalog raka vrata maternice ako kirurški zahvat ili zračenje nije moguće provesti. U tom slučaju Potactasol se kombinira s lijekovima koji sadrže cisplatin.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Potactasol

Nemojte primjenjivati Potactasol

- ako ste alergični na topotekan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako dojite;
- ako imate pre nizak broj krvnih stanica. Liječnik će zaključiti da li je to slučaj na temelju posljednjih nalaza krvnih pretraga.

Obavijestite svog liječnika ako mislite da se nešto od gore navedenog odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Potactasol:

- ako imate bilo kakvih problema s bubrezima. Možda će Vam biti potrebna prilagodba doze lijeka Potactasol. Potactasol se ne preporučuje u slučaju teškog oštećenja bubrega.
- ako imate problema s jetrom. Potactasol se ne preporučuje u slučaju teškog oštećenja jetre.
- ako bolujete od upale pluća sa znakovima kao što su kašalj, vrućica i otežano disanje; pogledajte također dio 4 „Moguće nuspojave“.

Potactasol može uzrokovati smanjenje broja krvnih stanica koje omogućavaju zgrušavanje krvi (trombociti). To može dovesti do teškog krvarenja nakon relativno malih ozljeda poput male posjekotine. U rijetkim slučajevima može doći do teškog krvarenja (hemoragija). Pitajte svog liječnika za savjet kako smanjiti rizik od krvarenja.

Učestalost nuspojava je češća u bolesnika čije je opće zdravstveno stanje loše. Liječnik će procijeniti Vaše opće zdravstveno stanje tijekom liječenja, stoga mu/joj recite ako imate vrućicu, infekciju ili se na neki način ne osjećate dobro.

Primjena u djece i adolescenata

Iskustvo u djece i adolescenata je ograničeno te se stoga ovaj lijek ne preporučuje za liječenje.

Drugi lijekovi i Potactasol

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Potactasol se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako je neophodno. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Moraju se koristiti učinkovite metode kontracepcije kako bi se izbjegla trudnoća/ili očinstvo tijekom liječenja lijekom Potactasol. Obratite se svom liječniku za savjet.

Bolesnici koji su zabrinuti za svoju plodnost moraju se savjetovati sa svojim liječnikom o plodnosti i planiranju obitelji prije početka liječenja.

Ne smijete dobiti za vrijeme liječenja lijekom Potactasol.

Upravljanje vozilima i strojevima

Potactasol može izazvati osjećaj umora ili slabosti. Ako se osjećate umornim ili slabim, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Potactasol sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Potactasol

Doza lijeka Potactasol će ovisiti o:

- bolesti koja se liječi,
- površini Vašeg tijela (m²),
- rezultatima krvnih pretraga koje se provode prije i tijekom liječenja,
- tome kako podnosite liječenje.

Odrasli

Rak jajnika i rak pluća malih stanica

Uobičajena doza je 1,5 mg po m² tjelesne površine jedanput na dan tijekom 5 dana. Ovaj ciklus liječenja će se obično ponoviti svaka tri tjedna.

Rak vrata maternice

Uobičajena doza je 0,75 mg po m² tjelesne površine jedanput na dan tijekom 3 dana. Ovaj ciklus liječenja će se obično ponoviti svaka tri tjedna.

U liječenju raka vrata maternice ovaj lijek će se kombinirati s drugim lijekovima protiv raka koji sadrže cisplatin. Za više informacija o cisplatinu, molimo pogledajte uputu o lijeku za taj lijek.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Vaš liječnik možda će morati smanjiti dozu na temelju Vaše funkcije bubrega.

Kako se priprema Potactasol

Topotekan je dostupan kao prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Prije primjene prašak se mora najprije otopiti, a nastali koncentrat dalje razrijediti.

Kako se primjenjuje Potactasol

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam pripremljenu i razrijeđenu otopinu lijeka Potactasol u obliku infuzije (drip), obično u ruku, tijekom otprilike 30 minuta.

Ako primijenite više lijeka Potactasol nego što ste trebali

Budući da Vam ovaj lijek daju liječnik ili medicinska sestra, malo je vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. U malo vjerojatnom slučaju predoziranja, Vaš liječnik će Vas nadgledati radi nuspojava. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako ste zabrinuti zbog količine lijeka koju primete.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Morate **odmah** obavijestiti svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava. Takve nuspojave može biti potrebno liječiti u bolnici, a mogu biti čak i opasne po život.

- **Infekcije** (vrlo često; mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) sa znakovima poput:
 - vrućice
 - ozbiljnog pogoršanja Vašeg općeg stanja
 - lokalnih simptoma kao što su grlobolja ili osjećaj pečenja pri mokrenju
 - teške boli u trbuhu, vrućice i mogućeg proljeva (rijetko uz krv) što mogu biti znakovi upale crijeva (neutropenijski kolitis)

Potactasol može smanjiti Vašu sposobnost borbe protiv infekcija.

- **Upala pluća** (rijetko; mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) sa znakovima poput:
 - otežanog disanja
 - kašlja
 - vrućice

Rizik da se u Vas razvije ovo teško stanje (intersticijska plućna bolest) je povećan ako već imate probleme s plućima ili ste liječeni zračenjem ili ako ste prije uzimali lijekove koji mogu oštetiti pluća; pogledajte također dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“. Ovo stanje može imati smrtni ishod.

- **Teške alergijske (anafilaktičke) reakcije** (rijetko; mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) sa znakovima poput:
 - oticanja lica, usana, jezika ili grla, otežanog disanja, niskog krvnog tlaka, omaglice i osipa praćenog svrbežom.

Ostale nuspojave lijeka Potactasol su:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj opće slabosti i umora, što mogu biti simptomi smanjenja broja crvenih krvnih stanica (anemija). U nekim slučajevima možda ćete trebati transfuziju krvi.
- smanjenje broja cirkulirajućih bijelih krvnih stanica (leukociti) u krvi. Neuobičajeno mali broj neutrofilnih granulocita (vrsta bijelih krvnih stanica) u krvi, s ili bez vrućice.
- neuobičajena pojava modrica ili krvarenja, ponekad teške prirode, uzrokovana smanjenjem broja krvnih stanica koje omogućavaju zgrušavanje krvi (trombociti).
- gubitak na težini i gubitak teka (anoreksija), umor, slabost.
- mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u trbuhu, zatvor.
- upala sluznice usne šupljine i probavnog trakta.
- vrućica.
- ispadanje kose.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti) (uključujući osip).

- neuobičajeno visoka razina bilirubina, razgradnog produkta kojeg proizvodi jetra tijekom razgradnje crvenih krvnih stanica. Simptomi mogu uključivati žutilo kože (žuticu).
- smanjenje broja svih krvnih stanica (pancitopenija).
- opće loše osjećanje.
- ozbiljna infekcija krvi, koja može imati smrtni ishod.
- svrbež (pruritus).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine (angioedem), npr. oko očiju i usana, ali i ruku, stopala i grla. U teškim stanjima mogu nastupiti poteškoće u disanju.
- osip praćen svrbežom (ili koprivnjača).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- blaga bol i upala na mjestu injekcije zbog slučajne primjene lijeka u okolno tkivo (ekstravazacija), npr. uslijed curenja otopine.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- jaka bol u trbuhu, mučnina, povraćanje krvi, crne ili krvave stolice (mogući simptomi puknuća stijenke u probavnom traktu)
- ranice u ustima, otežano gutanje, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev, krvave stolice (mogući znakovi i simptomi upale sluznice usta, želuca i/ili crijeva [upala sluznice]).

Ako se liječite zbog raka vrata maternice, mogu se pojaviti i nuspojave zbog drugog lijeka (cisplatina) kojeg primete zajedno s lijekom Potactasol.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Potactasol

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Čuvanje nakon pripreme i razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost koncentrata je dokazana tijekom 24 sata na temperaturi od $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ pod normalnim svjetlosnim uvjetima te tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C , zaštićeno od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine lijeka dobivene nakon razrjeđivanja u otopinama za infuziju (natrijev klorid 0,9% i glukoza 5%) je dokazana za 4 sata na sobnoj temperaturi, pod normalnim svjetlosnim uvjetima na uzorcima koji su pripremljeni i pohranjeni tijekom 12 sati, odnosno 24 sata na temperaturi od $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, a potom razrijeđeni.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C , osim ako su priprema/razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične tvari.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Potactasol sadrži

- Djelatna tvar je topotekan. Jedna bočica sadrži 1 mg ili 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida). Nakon pripreme, 1 ml koncentrata sadrži 1 mg topotekana.
- Drugi sastojci su: manitol (E421), tartaratna kiselina (E334), kloridna kiselina (E507) i natrijev hidroksid (pogledajte dio 2).

Kako Potactasol izgleda i sadržaj pakiranja

Potactasol je dostupan u bezbojnim bočicama od stakla tipa I, zatvorenim sivim bromobutilnim čepom i aluminijskim pokrovom s plastičnim *flip-off* zatvaračem. Bočice mogu i ne moraju biti omeđene zaštitnim omotom. Bočice sadrže ili 1 mg ili 4 mg topotekana.

Svako pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Proizvođač

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bukurešt
Rumunjska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Potactasol

UPUTE ZA UPORABU

Rekonstitucija i razrjeđivanje prije primjene

Prije infuzije, Potactasol prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se rekonstituirati s odgovarajućim volumenom vode za injekcije, na sljedeći način:

- Potactasol 1 mg sa 1,1 ml vode za injekcije (jer sadrži 10% suviška u punjenju)
- Potactasol 4 mg sa 4 ml vode za injekcije

Nakon rekonstitucije, dobiveni koncentrat sadrži 1 mg topotekana po ml. Dobiveni koncentrat (1 mg/ml) mora se razrijediti prije primjene.

Kako bi se dobila konačna koncentracija topotekana između 25 i 50 mikrograma po ml u otopini za infuziju, potrebno je volumen rekonstituiranog koncentrata koji odgovara izračunatoj individualnoj dozi, dodatno razrijediti ili pomoću otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili pomoću 5% w/v glukoze, npr.:

	Volumen za otopinu od 25 mikrograma/ml	Volumen za otopinu od 50 mikrograma/ml
1 ml otopine topotekana od 1 mg/ml	Dodajte 39 ml da biste dobili 40 ml	Dodajte 19 ml da biste dobili 20 ml
4 ml otopine topotekana od 1 mg/ml	Dodajte 156 ml da biste dobili 160 ml	Dodajte 76 ml da biste dobili 80 ml

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost koncentrata je dokazana tijekom 24 sata na temperaturi od $25 \pm 2^\circ\text{C}$ pod normalnim svjetlosnim uvjetima te tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C kada je zaštićen od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine dobivene **nakon razrjeđivanja** koncentrata u otopini natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili u otopini glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju je dokazana za 4 sata na temperaturi od $25 \pm 2^\circ\text{C}$, pod normalnim svjetlosnim uvjetima. Ispitani koncentri su bili rekonstituirani i pohranjeni na temperaturi od $25 \pm 2^\circ\text{C}$ u trajanju od 12 sati, odnosno 24 sata nakon rekonstitucije i potom razrijeđeni.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C , osim ako su rekonstitucija/razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Upute za rukovanje lijekom i odlaganje otpada

Potrebno je slijediti uobičajena pravila za ispravno rukovanje i odlaganje lijekova za liječenje karcinoma:

- Osoblje mora biti educirano za rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka.
- Trudne djelatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje lijekom tijekom rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka mora nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima, odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode.
- Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za odlaganje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama.