

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Topotecan Actavis 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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.

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 bolesnika s recidivom karcinoma pluća malih stanica kod kojih se ponovno liječenje lijekovima prve linije ne smatra primjerenim (vidjeti dio 5.1).

Topotekan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za bolesnice s recidivom karcinoma vrata maternice nakon provedene radioterapije i za bolesnice 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 se smije primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksične kemoterapije te se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

Doziranje

U slučaju kombiniranog liječenja 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 razinu hemoglobina $\geq 2 g/dl$ (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Karcinom pluća malih stanica

Početna doza

Preporučena doza topotekana je $1,5 mg/m^2$ tjelesne površine/dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dnevno tijekom pet uzastopnih dana s trojednim intervalima između započinjanja 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 $\geq 100 \times 10^9/l$, a razina hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka praksa zbrinjavanja neutropenije je ili 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 $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ do $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ukoliko je potrebno, moguće je daljnje smanjenje doze na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

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

Karcinom vrata maternice

Početna doza

Preporučena doza topotekana je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dnevno prvog, drugog i trećeg dana ciklusa. Cisplatin se primjenjuje prvog dana u obliku intravenske infuzije u dozi od $50 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ 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 $\geq 100 \times 10^9/l$, a razina hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka praksa zbrinjavanja neutropenije je ili 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 $< 0,5 \times 10^9/l$) u trajanju od 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 $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ukoliko je potrebno, moguće je daljnje smanjenje doze na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Na sličan način je potrebno smanjiti dozu lijeka ako broj trombocita padne ispod $25 \times 10^9/l$.

Doziranje u bolesnika s oštećenjem bubrega

Monoterapija (karcinom pluća malih stanica)

Nema dovoljno podataka za preporuku doziranja u bolesnika s klirensom kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$. Ograničeni podaci upućuju na to da je potrebno smanjiti dozu u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Preporučena doza topotekana u monoterapiji bolesnika s karcinomom pluća malih stanica koji imaju klirens kreatinina između 20 i 39 ml/min iznosi $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ tijekom pet uzastopnih dana.

Kombinirana terapija (karcinom vrata maternice)

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju karcinoma vrata maternice terapija je započeta samo u bolesnika s vrijednošću kreatinina u serumu $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Ako se tijekom terapije kombinacijom topotekana i cisplatina vrijednost kreatinina u serumu poveća iznad $1,5 \text{ mg/dl}$, preporučuje se proučiti detaljne upute za propisivanje cisplatina radi savjeta o smanjenju doze ili nastavku liječenja cisplatinom. U slučaju prekida liječenja cisplatinom, nema dovoljno podataka o nastavku monoterapije topotekanom u bolesnika s karcinomom vrata maternice.

Pedijatrijska populacija

Zbog ograničenih iskustava u djece, nije moguće dati preporuke o liječenju pedijatrijskih bolesnika lijekom Topotecan Actavis (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Topotecan Actavis 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, ogrtač 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.

Trudnice ne smiju rukovati citotoksičnim pripravcima.

4.3 Kontraindikacije

Primjena topotekana je kontraindicirana u:

- bolesnika s anamnezom jake preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- bolesnika koje doje (vidjeti dio 4.6)
- bolesnika s teškom depresijom koštane srži prije započinjanja prvog ciklusa, što se odnosi na početni broj neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ i/ili broj trombocita $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološka toksičnost je ovisna o dozi te je stoga potrebna redovita kontrola kompletne krvne slike, uključujući trombocite (vidjeti dio 4.2).

Kao i kod ostalih citotoksičnih lijekova, primjena topotekana može dovesti do teške mijelosupresije. Zabilježeni su slučajevi sepse zbog mijelosupresije, kao i smrtni ishodi zbog sepse kod bolesnika liječenih topotekanom (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija izazvana topotekanom može uzrokovati neutropenični kolitis. U kliničkim ispitivanjima topotekana zabilježeni su slučajevi neutropeničnog kolitisa sa smrtnim ishodom. U bolesnika s vrućicom, neutropenijom i odgovarajućim oblikom bolova u abdomenu potrebno je posumnjati na neutropenični kolitis.

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) vezani uz primjenu topotekana, od kojih su neki bili fatalni (vidjeti dio 4.8). Podležeci rizični faktori uključuju anamnezu IBP-a, plućne fibroze, karcinoma pluća, izloženosti prsišta zračenju i uporabe pneumotoksičnim tvarima i/ili čimbenika stimulacije kolonija. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se na vrijeme uočili plućni simptomi koji ukazuju na IBP (npr. kašalj, vrućica, dispneja i/ili hipoksija) te prekinuti primjenu topotekana ako se potvrdi nova dijagnoza IBP-a.

Primjena topotekana u monoterapiji i u kombinaciji s cisplatinom obično je povezana s klinički značajnom trombocitopenijom. To treba uzeti u obzir kod propisivanja topotekana, npr. u slučaju kada se bolesnici s povećanim rizikom krvarenja zbog tumora razmatraju za terapiju.

Prema očekivanjima, bolesnici slabijeg funkcionalnog stanja (PS > 1 , engl. *performance status*) imaju slabiju stopu odgovora na liječenje i veću incidenciju komplikacija poput vrućice, infekcije i sepse (vidjeti dio 4.8). Važno je točno procijeniti funkcionalno stanje bolesnika u vrijeme davanja terapije kako bi se moglo utvrditi da se ono nije pogoršalo na PS 3.

Nedovoljno je 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 ≥ 10 mg/dl). U ovih skupina bolesnika se ne preporučuje primjena topotekana.

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 $1,5 \text{ mg/m}^2$ tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočen je smanjeni klirens topotekana. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka za preporuku za doziranje u ovoj skupini bolesnika.

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 intravenske primjene istodobna primjena granisetrona, ondansetrona, morfina ili kortikosteroida nije pokazala značajan učinak na farmakokinetiku ukupnog topotekana (aktivnog i inaktivnog oblika).

Kad se topotekan primjenjuje u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, može biti potrebno smanjiti dozu svakog primijenjenog lijeka u svrhu poboljšanja njihove podnošljivosti. Međutim, kada se topotekan kombinira sa spojevima platine, postoji različita interakcija, ovisna o rasporedu primjene lijekova, koja ovisi o tome je li spoj 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 dozama svakog od pojedinačnih lijekova koje se mogu dati ako se spoj platine primjenjuje petog dana liječenja topotekanom.

Prilikom primjene topotekana ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ tijekom 5 uzastopnih dana) i cisplatina ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, 1. dana) u 13 bolesnika s karcinomom jajnika, 5. dan je zabilježen blagi porast vrijednosti AUC-a (12%, $n=3$) i $C_{\max}$ (23%, $n=11$). Malo je vjerojatno da je taj porast klinički značajan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Kao i kod svih citotoksičnih kemoterapija, nužno je savjetovati primjenu učinkovitih metoda kontracepcije tijekom liječenja topotekanom bilo kojeg od partnera.

Žene u reproduktivnoj dobi

Pretklinička 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 te je, stoga, potrebno savjetovati žene u reproduktivnoj dobi da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja topotekanom.

Trudnoća

Ukoliko se topotekan primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica zatrudni tijekom liječenja topotekanom, bolesnica mora biti upozorena na potencijalne štetne učinke na fetus.

Dojenje

Topotekan je kontraindiciran 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, topotekan je genotoksičan, kao i ostali citotoksični lijekovi, te se ne mogu isključiti učinci na plodnost muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju raka vrata maternice profil štetnih događaja 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 štetni događaji su zabilježeni i u monoterapiji cisplatinom i nisu 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.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene niže, prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti (sve prijavljene nuspojave). Učestalosti su definirane 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 (nema 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	sepsa ¹
	¹ smrtni ishodi zbog sepse zabilježeni su u bolesnika koji su liječeni topotekanom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često:	febrilna neutropenija neutropenija (vidjeti dolje pod poremećaji probavnog sustava) trombocitopenija anemija leukopenija
Često:	pancitopenija
Nepoznato:	jako krvarenje (povezano s trombocitopenijom)

Poremećaji imunološkog sustava

Često:	reakcija preosjetljivosti uključujući osip
Rijetko:	anafilaktička 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 bili fatalni)

Poremećaji probavnog sustava

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

²kao komplikacija neutropenije izazvane topotekanom zabilježen je neutropenični kolitis, uključujući neutropenični kolitis sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji jetre i žuč

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: ektravazacija³
³Vrlo rijetko je zabilježena ektravazacija. Reakcije su bile blage i općenito nisu zahtijevale specifičnu terapiju.

Incidencija navedenih nuspojava potencijalno je veća u bolesnika slabog funkcionalnog stanja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost dolje opisanih hematoloških i nehematoloških štetnih događaja dobivena je iz prijava štetnih događaja koji se smatraju kao povezani/moguće povezani s terapijom, topotekanom.

Opis izdvojenih nuspojava

Hematološke

Neutropenija: teška neutropenija (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$) tijekom prvog ciklusa zabilježena je u 55% bolesnika, od kojih je 20% bolesnika imalo neutropeniju u trajanju sedam dana ili dulje, a tijekom čitavog liječenja u 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 ukupno 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 liječenim u kliničkim ispitivanjima (uključujući one s teškom neutropenijom i one koji nisu razvili tešku neutropeniju), 11% (4% ciklusa) je razvilo vrućicu, a 26% bolesnika (9% ciklusa) je razvilo infekciju. Nadalje, 5% svih liječenih bolesnika (1% ciklusa) je razvilo sepsu (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija: teška trombocitopenija (broj trombocita $< 25 \times 10^9/l$) 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 zabilježene ozbiljne posljedice povezane s trombocitopenijom, uključujući smrtno slučajeve 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

Često zabilježene nehematološke nuspojave bile su gastrointestinalne poput mučnine (52%), povraćanja (32%) i proljeva (18%), konstipacije (9%) i mukozitisa (14%). Teški oblici (stupanj 3 ili 4) mučnine zabilježeni su u 4%, povraćanja u 3%, proljeva u 2% i mukozitisa u 1% bolesnika.

Prijavljena je i 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 oko 3%.

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

Ostali teški događaji koji su se pojavili u bolesnika a koji su bili povezani ili se mogu povezati s liječenjem topotekanom bile 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 zabilježen u 4% bolesnika, a svrbež u 1,5% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje topotekanom. Osnovne komplikacije predoziranja topotekanom su očekivane supresija koštane srži i mukozitis.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01AX17.

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 što je međuproizvod katalitičkog mehanizma. Posljedica inhibicije topoizomerase-I topotekanom na staničnoj razini je indukcija cijepanja jednostrukog lanca DNK vezanog za proteine.

Recidiv karcinoma pluća malih stanica

U fazi III ispitivanja (studija 478) uspoređivali su peroralno primijenjen topotekan u kombinaciji s najboljim potpornim liječenjem (BSC; eng. *Best Supportive Care*) (n=71) s primjenom samog BSC-a (n=70) u bolesnika s recidivom karcinoma nakon prve linije liječenja (medijan vremena do progresije od prve linije liječenja [TTP; engl. *time to progression*] iznosio je 84 dana za oralni topotekan + BSC, a 90 dana za BSC) i u bolesnika koji nisu bili kandidati za ponovljenu intravensku kemoterapiju. Skupina koja je primala topotekan peroralno uz BSC imala je statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u odnosu na skupinu koja je liječena samo BSC-om (log-rank $p=0,0104$). Neprilagođeni omjer hazarda za skupinu liječenu topotekanom peroralno 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 topotekanom + 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 + BSC.

Faza II jednog ispitivanja (studija 065) i faza III drugog (studija 396) provedene su 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 (*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 peroralnim ili intravenskim pripravkom topotekana

	Studija 065		Studija 396	
	Oralni topotekan	Intravenski topotekan	Oralni topotekan	Intravenski topotekan
	(N=52)	(N=54)	(N=153)	(N=151)
Medijan vremena 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 vremena 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 fazi III randomiziranog ispitivanja u kojem se topotekan primijenjen intravenski 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 fazi III randomiziranog komparativnog ispitivanja Ginekološke onkološke grupe istraživača (studija 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-rank p =0,033).

Tablica 2. Rezultati ispitivanja studije GOG-0179

Populacija s namjerom liječenja (ITT populacija; engl. <i>intention to treat</i>)
--

	cisplatin 50 mg/m ² 1. dan svakih 21 dan	cisplatin 50 mg/m ² 1. dan + topotekan 0,75 mg/m ² 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-rank 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), u usporedbi s 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), u odnosu na 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 djetinjske 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 odgovoru na terapiju. 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 onoj već zabilježenoj u odraslim 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 koncentrata eritrocita, a 50 njih (46%) tijekom 159 (34,9%) ciklusa transfuziju trombocita. U farmakokinetičkom ispitivanju pedijatrijskih bolesnika s refraktornim solidnim tumorima, ustanovljena je maksimalna podnošljiva doza od 2,0 mg/m²/dan uz primjenu G-CSF, odnosno 1,4 mg/m²/dan bez primjene G-CSF (vidjeti dio 5.2) na temelju toksičnosti u obliku mijelosupresije koja je bila ograničavajuća za dozu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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 kratki poluvijek od 2-3 sata. Usporedba farmakokinetičkih parametara nije pokazivala promjene u farmakokinetici tijekom 5 dana doziranja. Područje ispod krivulje povećavalo se proporcionalno povećanju doze. Postoji zanačajno nakupljanje ili nema nakupljanja topotekana nakon primjene ponovljenih dnevnih doza te nema dokaza o promjeni farmakokinetike nakon višestrukih doza. Pretklinička ispitivanja pokazuju da

je vezanje topotekana za proteine plazme nisko (35%), a distribucija između krvnih stanica i plazme jednakomjerna.

Eliminacija topotekana iz ljudskog organizma je samo djelomično istražena. Glavni način klirensa topotekana je hidroliza laktonskog prstena i tvorba karboksilata 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 ishodišnog spoja u testu koji koristi stanice (engl. *cell-based assay*). Prosječan omjer AUC metabolita i ishodišnog spoja bio je manji od 10% i za ukupni topotekan i za topotekan lakton. U urinu su pronađeni i metabolit O-glukuronidacije topotekana i N-desmetil topotekan.

Ukupni povrat materijala povezanog s lijekom 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-desmetil topotekan. Fecesom se eliminiralo 18% ukupnog topotekana i 1,7% N-desmetil topotekana. Sveukupno, doprinos N-desmetil metabolita ukupnom materijalu povezanom s lijekom 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-demetiliranog 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 ($19,1 \text{ l/h/m}^2$ u odnosu na $21,3 \text{ l/h/m}^2$ [n=9]) (vidjeti dio 4.5).

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. Poluvrijeme topotekana povećalo se oko 30% bez opaženih jasnih promjena u volumenu distribucije. Klirens plazme za ukupni topotekan (aktivni i inaktivni oblik) kod bolesnika s oštećenjem jetre smanjio se samo oko 10% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

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 i tako smanjen i zbog toga je poluvrijeme povećano samo 14%. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega klirens plazme za topotekan je smanjen na 34% vrijednosti kontrolne skupine bolesnika. Srednja vrijednost poluvijeka se povećala s 1,9 sati na 4,9 sati.

U populacijskim ispitivanjima razni čimbenici uključujući dob, tjelesnu težinu i ascites nisu imali značajan učinak na klirens ukupnog topotekana (aktivnog i inaktivnog 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 $1,4 \text{ mg/m}^2$ do $2,4 \text{ mg/m}^2$ u djece (u dobi od 2 do 12 godina, n=18), adolescenata (u dobi od 12 do 16 godina, n=9) i mladih odraslih osoba (u dobi od 16 do 21 godine, n=9) s refraktornim solidnim tumorima. U drugom ispitivanju raspon doza bio je $2,0 \text{ mg/m}^2$ do $5,2 \text{ mg/m}^2$ u djece (n=8), adolescenata (n=3) i mladih odraslih osoba (n=3) s leukemijom. U tim ispitivanjima nije bilo očigledne razlike u farmakokinetici topotekana u djece, adolescenata i mladih 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 storkorima i kunićima.

U studijama reproduktivne toksičnosti u štakora nije zabilježen učinak na fertilitet u mužjaka i ženki, dok je u ženki primijećena superovulacija i malo povećani gubitak prije implantacije.

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

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

6.3 Rok valjanosti

Bočice
3 godine.

Rekonstituirane i razrijeđene otopine

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

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine dobivene **nakon razrjeđenja** 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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, u normalnim svjetlosnim uvjetima. Ispitani koncentрати su bili pohranjeni na temperaturi od $25 \pm 2^\circ\text{C}$ u trajanju od 12 sati, odnosno 24 sata nakon otapanja i potom razrijeđeni.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, odgovornost o vremenu i uvjetima čuvanja prije primjene preuzima korisnik; odgoda u normalnim uvjetima ne bi smjela biti dulja od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C , osim kad su rekonstitucija/razrjeđivanje izvedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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. Svaka bočica je omeđena zaštitnim omotom.

Topotecan Actavis je dostupan u kutijama koje sadrže 1 bočicu i 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočice lijeka Topotecan Actavis 1 mg moraju se rekonstituirati s 1,1 ml vode za injekcije. Kako Topotecan Actavis 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%) za injekciju ili pomoću otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju.

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

1. Rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka mora provoditi educirano osoblje.
2. Pripremu treba izvesti u aseptičkim uvjetima na posebno predviđenom mjestu.
3. Potrebno je nositi odgovarajuće zaštitne jednokratne rukavice, naočale, odijelo i masku.
4. Treba poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegao slučajan kontakt ovog lijeka s očima. U slučaju kontakta s očima, isperite obilnim količinama vode. Potom potražite pomoć liječnika.
5. U slučaju kontakta s kožom, dobro isperite zahvaćeno područje obilnim količinama vode. Nakon skidanja rukavica, uvijek operite ruke.
6. Trudne djelatnice ne smiju rukovati citotoksičnim pripravkom.
7. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri zbrinjavanju predmeta (štrcaljki, igala i dr.) korištenih za rekonstituciju i/ili razrjeđivanje citotoksičnih lijekova. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za zbrinjavanje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama. Tekući se otpad može isprati obilnim količinama vode.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. srpnja 2009.
Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Topotecan Actavis 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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 bolesnika s recidivom karcinoma pluća malih stanica kod kojih se ponovno liječenje lijekovima prve linije ne smatra primjerenim (vidjeti dio 5.1).

Topotekan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za bolesnice s recidivom karcinoma vrata maternice nakon provedene radioterapije i za bolesnice 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 se smije primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksične kemoterapije te se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

Doziranje

U slučaju kombiniranog liječenja 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 razinu hemoglobina $\geq 2 g/dl$ (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Karcinom pluća malih stanica

Početna doza

Preporučena doza topotekana je $1,5 mg/m^2$ tjelesne površine/dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dnevno tijekom pet uzastopnih dana s trojednim intervalima između započinjanja 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 $\geq 100 \times 10^9/l$, a razina hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka praksa zbrinjavanja neutropenije je ili 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 $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ do $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ukoliko je potrebno, moguće je daljnje smanjenje doze na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

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

Karcinom vrata maternice

Početna doza

Preporučena doza topotekana je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dnevno prvog, drugog i trećeg dana ciklusa. Cisplatin se primjenjuje prvog dana u obliku intravenske infuzije u dozi od $50 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ 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 $\geq 100 \times 10^9/l$, a razina hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka praksa zbrinjavanja neutropenije je ili 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 $< 0,5 \times 10^9/l$) u trajanju od 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 $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ukoliko je potrebno, moguće je daljnje smanjenje doze na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Na sličan način je potrebno smanjiti dozu lijeka ako broj trombocita padne ispod $25 \times 10^9/l$.

Doziranje u bolesnika s oštećenjem bubrega

Monoterapija (karcinom pluća malih stanica)

Nema dovoljno podataka za preporuku doziranja u bolesnika s klirensom kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$. Ograničeni podaci upućuju na to da je potrebno smanjiti dozu u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Preporučena doza topotekana u monoterapiji bolesnika s karcinomom pluća malih stanica koji imaju klirens kreatinina između 20 i 39 ml/min iznosi $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ tijekom pet uzastopnih dana.

Kombinirana terapija (karcinom vrata maternice)

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju karcinoma vrata maternice terapija je započeta samo u bolesnicima s vrijednošću kreatinina u serumu $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Ako se tijekom terapije kombinacijom topotekana i cisplatina vrijednost kreatinina u serumu poveća iznad $1,5 \text{ mg/dl}$, preporučuje se proučiti detaljne upute za propisivanje cisplatina radi savjeta o smanjenju doze ili nastavku liječenja cisplatinom. U slučaju prekida liječenja cisplatinom, nema dovoljno podataka o nastavku monoterapije topotekanom u bolesnicima s karcinomom vrata maternice.

Pedijatrijska populacija

Zbog ograničenih iskustava u djece, nije moguće dati preporuke o liječenju pedijatrijskih bolesnika lijekom Topotecan Actavis (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Topotecan Actavis 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, ogrtač 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.

Trudnice ne smiju rukovati citotoksičnim pripravcima.

4.3 Kontraindikacije

Primjena topotekana je kontraindicirana u:

- bolesnika s anamnezom jake preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- bolesnika koje doje (vidjeti dio 4.6)
- bolesnika s teškom depresijom koštane srži prije započinjanja prvog ciklusa, što se odnosi na početni broj neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ i/ili broj trombocita $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološka toksičnost je ovisna o dozi te je stoga potrebna redovita kontrola kompletne krvne slike, uključujući trombocite (vidjeti dio 4.2).

Kao i kod ostalih citotoksičnih lijekova, primjena topotekana može dovesti do teške mijelosupresije. Zabilježeni su slučajevi sepse zbog mijelosupresije, kao i smrtni ishodi zbog sepse kod bolesnika liječenih topotekanom (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija izazvana topotekanom može uzrokovati neutropenični kolitis. U kliničkim ispitivanjima topotekana zabilježeni su slučajevi neutropeničnog kolitisa sa smrtnim ishodom. U bolesnika s vrućicom, neutropenijom i odgovarajućim oblikom bolova u abdomenu potrebno je posumnjati na neutropenični kolitis.

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) vezani uz primjenu topotekana, od kojih su neki bili fatalni (vidjeti dio 4.8). Podležeci rizični faktori uključuju anamnezu IBP-a, plućne fibroze, karcinoma pluća, izloženosti prsišta zračenju i uporabe pneumotoksičnih tvari i/ili čimbenika stimulacije kolonija. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se na vrijeme uočili plućni smrtni ishodi koji ukazuju na IBP (npr. kašalj, vrućica, dispneja i/ili hipoksija) te prekinuti primjenu topotekana ako se potvrdi nova dijagnoza IBP-a.

Primjena topotekana u monoterapiji i u kombinaciji s cisplatinom obično je povezana s klinički značajnom trombocitopenijom. To treba uzeti u obzir kod propisivanja topotekana, npr. u slučaju kada se bolesnici s povećanim rizikom krvarenja zbog tumora razmatraju za terapiju.

Prema očekivanjima, bolesnici slabijeg funkcionalnog stanja (PS > 1 , engl. *performance status*) imaju slabiju stopu odgovora na liječenje i veću incidenciju komplikacija poput vrućice, infekcije i sepse (vidjeti dio 4.8). Važno je točno procijeniti funkcionalno stanje bolesnika u vrijeme davanja terapije kako bi se moglo utvrditi da se ono nije pogoršalo na PS 3.

Nedovoljno je 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 ≥ 10 mg/dl). U ovih skupina bolesnika se ne preporučuje primjena topotekana.

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 $1,5 \text{ mg/m}^2$ tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočen je smanjeni klirens topotekana. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka za preporuku za doziranje u ovoj skupini bolesnika.

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 intravenske primjene istodobna primjena granisetrona, ondansetrona, morfina ili kortikosteroida nije pokazala značajan učinak na farmakokinetiku ukupnog topotekana (aktivnog i inaktivnog oblika).

Kad se topotekan primjenjuje u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, može biti potrebno smanjiti dozu svakog primijenjenog lijeka u svrhu poboljšanja njihove podnošljivosti. Međutim, kada se topotekan kombinira sa spojevima platine, postoji različita interakcija, ovisna o rasporedu primjene lijekova, koja ovisi o tome je li spoj 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 dozama svakog od pojedinačnih lijekova koje se mogu dati ako se spoj platine primjenjuje petog dana liječenja topotekanom.

Prilikom primjene topotekana ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ tijekom 5 uzastopnih dana) i cisplatina ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, 1. dana) u 13 bolesnika s karcinomom jajnika, 5. dan je zabilježen blagi porast vrijednosti AUC-a (12%, $n=3$) i $C_{\max}$ (23%, $n=11$). Malo je vjerojatno da je taj porast klinički značajan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Kao i kod svih citotoksičnih kemoterapija, nužno je savjetovati primjenu učinkovitih metoda kontracepcije tijekom liječenja topotekanom bilo kojeg od partnera.

Žene u reproduktivnoj dobi

Pretklinička 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 te je, stoga, potrebno savjetovati žene u reproduktivnoj dobi da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja topotekanom.

Trudnoća

Ukoliko se topotekan primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica zatrudni tijekom liječenja topotekanom, bolesnica mora biti upozorena na potencijalne štetne učinke na fetus.

Dojenje

Topotekan je kontraindiciran 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, topotekan je genotoksičan, kao i ostali citotoksični lijekovi, te se ne mogu isključiti učinci na plodnost muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju raka vrata maternice profil štetnih događaja 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 štetni događaji su zabilježeni i u monoterapiji cisplatinom i nisu 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.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene niže, prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti (sve prijavljene nuspojave). Učestalosti su definirane 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 (n. 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	sepsa ¹
	¹ smrtni ishodi zbog sepse zabilježeni su u bolesnika koji su liječeni topotekanom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često:	febrilna neutropenija neutropenija (vidjeti dolje pod poremećaji probavnog sustava) trombocitopenija anemija leukopenija
Često:	pancitopenija
Nepoznato:	jako krvarenje (povezano s trombocitopenijom)

Poremećaji imunološkog sustava

Često:	reakcije preosjetljivosti uključujući osip
Rijetko:	anafilaktička 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 bili fatalni)

Poremećaji probavnog sustava

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

²kao komplikacija neutropenije izazvane topotekanom zabilježen je neutropenični kolitis, uključujući neutropenični kolitis sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji jetre i žuč

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

³Vrlo rijetko je zabilježena ekstravazacija. Reakcije su bile blage i općenito nisu zahtijevale specifičnu terapiju.

Incidencija navedenih nuspojava potencijalno je veća u bolesnika slabog funkcionalnog stanja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost dolje opisanih hematoloških i nehematoloških štetnih događaja dobivena je iz prijava štetnih događaja koji se smatraju kao povezani/moguće povezani s terapijom topotekanom.

Opis izdvojenih nuspojava

Hematološke

Neutropenija: teška neutropenija (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$) tijekom prvog ciklusa zabilježena je u 55% bolesnika, od kojih je 20% bolesnika imalo neutropeniju u trajanju sedam dana ili dulje, a tijekom čitavog liječenja u 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 ukupno 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 liječenim u kliničkim ispitivanjima (uključujući one s teškom neutropenijom i one koji nisu razvili tešku neutropeniju), 11% (4% ciklusa) je razvilo vrućicu, a 26% bolesnika (9% ciklusa) je razvilo infekciju. Nadalje, 5% svih liječenih bolesnika (1% ciklusa) je razvilo sepsu (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija: teška trombocitopenija (broj trombocita $< 25 \times 10^9/l$) 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 zabilježene ozbiljne posljedice povezane s trombocitopenijom, uključujući smrtno slučajeve 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

Često zabilježene nehematološke nuspojave bile su gastrointestinalne poput mučnine (52%), povraćanja (32%) i proljeva (18%), konstipacije (9%) i mukozitisa (14%). Teški oblici (stupanj 3 ili 4) mučnine zabilježeni su u 4%, povraćanja u 3%, proljeva u 2% i mukozitisa u 1% bolesnika.

Prijavljena je i 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 oko 3%.

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

Ostali teški događaji koji su se pojavili u bolesnika a koji su bili povezani ili se mogu povezati s liječenjem topotekanom bile 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 zabilježen u 4% bolesnika, a svrbež u 1,5% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

4.9 Predoziranje

Nije poznat antidot za predoziranje topotekanom. Osnovne komplikacije predoziranja topotekanom su očekivane supresija koštane srži i mukozitis.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01AX17.

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 što je međuproizvod katalitičkog mehanizma. Posljedica inhibicije topoizomerase-I topotekanom na staničnoj razini je indukcija cijepanja jednostrukog lanca DNK vezanog za proteine.

Recidiv karcinoma pluća malih stanica

U fazi III ispitivanja (studija 478) uspoređivali su peroralno primijenjen topotekan u kombinaciji s najboljim potpornim liječenjem (BSC; eng. *Best Supportive Care*) (n=71) s primjenom samog BSC-a (n=70) u bolesnika s recidivom karcinoma nakon prve linije liječenja (medijan vremena do progresije od prve linije liječenja [TTP; engl. *time to progression*] iznosio je 84 dana za oralni topotekan + BSC, a 90 dana za BSC) i u bolesnika koji nisu bili kandidati za ponovljenu intravensku kemoterapiju. Skupina koja je primala topotekan peroralno uz BSC imala je statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u odnosu na skupinu koja je liječena samo BSC-om (log-rank $p=0,0104$). Neprilagođeni omjer hazarda za skupinu liječenu topotekanom peroralno 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 topotekanom + 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 + BSC.

Faza II jednog ispitivanja (studija 065) i faza III drugog (studija 396) provedene su 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 (*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 peroralnim ili intravenskim pripravkom topotekana

	Studija 065		Studija 396	
	Oralni topotekan	Intravenski topotekan	Oralni topotekan	Intravenski topotekan
	(N=52)	(N=54)	(N=153)	(N=151)
Medijan vremena 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 vremena 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 fazi III randomiziranog ispitivanja u kojem se topotekan primijenjen intravenski 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 fazi III randomiziranog komparativnog ispitivanja Ginekološke onkološke grupe istraživača (studija 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-rank p =0,033).

Tablica 2. Rezultati ispitivanja studije GOG-0179

Populacija s namjerom liječenja (ITT populacija; engl. <i>intention to treat</i>)
--

	cisplatin 50 mg/m² 1. dan svakih 21 dan	cisplatin 50 mg/m² 1. dan + topotekan 0,75 mg/m² 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-rank 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), u usporedbi s 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), u odnosu na 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 djetenačke 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 odgovoru na terapiju. 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 onoj već zabilježenoj u odraslim 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 koncentrata eritrocita, a 50 njih (46%) tijekom 159 (34,9%) ciklusa transfuziju trombocita. U farmakokinetičkom ispitivanju pedijatrijskih bolesnika s refraktornim solidnim tumorima, ustanovljena je maksimalna podnošljiva doza od 2,0 mg/m²/dan uz primjenu G-CSF, odnosno 1,4 mg/m²/dan bez primjene G-CSF (vidjeti dio 5.2) na temelju toksičnosti u obliku mijelosupresije koja je bila ograničavajuća za dozu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

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 kratki poluvijek od 2-3 sata. Usporedba farmakokinetičkih parametara nije pokazivala promjene u farmakokinetici tijekom 5 dana doziranja. Područje ispod krivulje povećavalo se proporcionalno povećanju doze. Postoji zanačajno nakupljanje ili nema nakupljanja topotekana nakon primjene ponovljenih dnevnih doza te nema dokaza o promjeni farmakokinetike nakon višestrukih doza. Pretklinička ispitivanja pokazuju da

je vezanje topotekana za proteine plazme nisko (35%), a distribucija između krvnih stanica i plazme jednakomjerna.

Eliminacija topotekana iz ljudskog organizma je samo djelomično istražena. Glavni način klirensa topotekana je hidroliza laktonskog prstena i tvorba karboksilata 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 ishodišnog spoja u testu koji koristi stanice (engl. *cell-based assay*). Prosječan omjer AUC metabolita i ishodišnog spoja bio je manji od 10% i za ukupni topotekan i za topotekan lakton. U urinu su pronađeni i metabolit O-glukuronidacije topotekana i N-desmetil topotekan.

Ukupni povrat materijala povezanog s lijekom 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-desmetil topotekan. Fecesom se eliminiralo 18% ukupnog topotekana i 1,7% N-desmetil topotekana. Sveukupno, doprinos N-desmetil metabolita ukupnom materijalu povezanom s lijekom 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-demetiliranog 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 ($19,1 \text{ l/h/m}^2$ u odnosu na $21,3 \text{ l/h/m}^2$ [n=9]) (vidjeti dio 4.5).

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. Poluvrijeme topotekana povećalo se oko 30% bez opaženih jasnih promjena u volumenu distribucije. Klirens plazme za ukupni topotekan (aktivni i inaktivni oblik) kod bolesnika s oštećenjem jetre smanjio se samo oko 10% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

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 i tako smanjen i zbog toga je poluvrijeme povećano samo 14%. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega klirens plazme za topotekan je smanjen na 34% vrijednosti kontrolne skupine bolesnika. Srednja vrijednost poluvijeka se povećala s 1,9 sati na 4,9 sati.

U populacijskim ispitivanjima razni čimbenici uključujući dob, tjelesnu težinu i ascites nisu imali značajan učinak na klirens ukupnog topotekana (aktivnog i inaktivnog 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 $1,4 \text{ mg/m}^2$ do $2,4 \text{ mg/m}^2$ u djece (u dobi od 2 do 12 godina, n=18), adolescenata (u dobi od 12 do 18 godina, n=9) i mladih odraslih osoba (u dobi od 16 do 21 godine, n=9) s refraktornim solidnim tumorima. U drugom ispitivanju raspon doza bio je $2,0 \text{ mg/m}^2$ do $5,2 \text{ mg/m}^2$ u djece (n=8), adolescenata (n=3) i mladih odraslih osoba (n=3) s leukemijom. U tim ispitivanjima nije bilo očigledne razlike u farmakokinetici topotekana u djece, adolescenata i mladih 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 storkorima i kunićima.

U studijama reproduktivne toksičnosti u štakora nije zabilježen učinak na fertilitet u mužjaka i ženki, dok je u ženki primijećena superovulacija i malo povećani gubitak prije implantacije.

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

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

6.3 Rok valjanosti

Bočice
3 godine.

Rekonstituirane i razrijeđene otopine

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

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine dobivene **nakon razrjeđenja** 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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, u normalnim svjetlosnim uvjetima. Ispitani koncentрати su bili pohranjeni na temperaturi od $25 \pm 2^\circ\text{C}$ u trajanju od 12 sati, odnosno 24 sata nakon otapanja i potom razrijeđeni.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, odgovornost o vremenu i uvjetima čuvanja prije primjene preuzima korisnik; odgoda u normalnim uvjetima ne bi smjela biti dulja od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C , osim kad su rekonstitucija/razrjeđivanje izvedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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. Svaka bočica je omeđena zaštitnim omotom.

Topotecan Actavis je dostupan u kutijama koje sadrže 1 bočicu i 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočice lijeka Topotecan Actavis 4 mg moraju se rekonstituirati s 4 ml vode za injekcije. 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%) za injekciju ili pomoću otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju.

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

1. Rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka mora provoditi educirano osoblje.
2. Pripremu treba izvesti u aseptičkim uvjetima na posebno predviđenom mjestu.
3. Potrebno je nositi odgovarajuće zaštitne jednokratne rukavice, naočale, odijelo i masku.
4. Treba poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegao slučajan kontakt ovog lijeka s očima. U slučaju kontakta s očima, isperite obilnim količinama vode. Potom potražite pomoć liječnika.
5. U slučaju kontakta s kožom, dobro isperite zahvaćeno područje obilnim količinama vode. Nakon skidanja rukavica, uvijek operite ruke.
6. Trudne djelatnice ne smiju rukovati citotoksičnim pripravkom.
7. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri zbrinjavanju predmeta (štrcaljki, igala i dr.) korištenih za rekonstituciju i/ili razrjeđivanje citotoksičnih lijekova. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za zbrinjavanje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama. Tekući se otpad može isprati obilnim količinama vode.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. srpnja 2009.
Datum posljednje obnove:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK 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 SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

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 Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Topotecan Actavis 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 rekonstitucije, 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 bočica x 1 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za infuziju u venu, nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZ VAN 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

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Island

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Topotecan Actavis 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

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Topotecan Actavis 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 rekonstitucije, 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 bočica x 4 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za infuziju u venu, nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZ VAN 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

Rok valjanosti:

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. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Island

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

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Topotecan Actavis 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

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Topotecan Actavis 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju Topotecan Actavis 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju topotekan

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

1. Što je Topotecan Actavis i za što se koristi

Topotecan Actavis pomaže pri uništavanju tumorskih stanica.

Topotecan Actavis se primjenjuje u liječenju:

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

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Topotecan Actavis

Nemojte primjenjivati Topotecan Actavis

- ako ste alergični na topotekan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako dojite. Dojenje morate prekinuti prije početka liječenja lijekom Topotecan Actavis;
- ako imate premali broj krvnih stanica.

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 Topotecan Actavis:

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

Topotecan Actavis 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 Topotecan Actavis

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

Trudnoća i dojenje

Topotecan Actavis se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja.

Muški bolesnici koji žele postati očevi moraju se savjetovati sa svojim liječnikom o planiranju obitelji ili liječenju.

Ne smijete dobiti za vrijeme liječenja lijekom Topotecan Actavis.

Upravljanje vozilima i strojevima

Topotecan Actavis može izazivati osjećaj umora ili slabosti. Ako se osjećate umornim ili slabim, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Topotecan Actavis sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati Topotecan Actavis

Doza lijeka Topotecan Actavis će ovisiti o:

- bolesti koja se liječi,
- površini Vašeg tijela (m^2),
- rezultatima krvnih pretraga koje se provode prije i tijekom liječenja,
- tome kako podnosite liječenje.

Odrasli***Rak pluća malih stanica***

Uobičajena doza je 1,5 mg po m^2 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 m^2 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 poslušajte uputu o lijeku za taj lijek.

Kako se priprema Topotecan Actavis

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 Topotecan Actavis

Liječnik ili medicinska sestra će Vam pripremljenu i razrijeđenu otopinu lijeka Topotecan Actavis u obliku infuzije (drip) koja se obično daje u ruku, u trajanju oko 30 minuta.

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
 - jake boli u području trbuha, vrućice i mogućeg proljeva (rijetko uz krv) što mogu biti simptomi upale crijeva (neutropenijski kolitis)

Topotecan Actavis 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 biti fatalno.

Ostale nuspojave lijeka Topotecan Actavis 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, bol u trbuhu, zatvor (konstipacija).
- upala sluznice usne šupljine i probavnog trakta.
- vrućica.
- infekcije.
- ispadanje kose.

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

- alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući osip).
- neuobičajeno visoka razina bilirubina, razgradnog produkta kojeg proizvodi jetra tijekom razgradnje crvenih krvnih stanica. Simptomi mogu uključivati žutu kožu (žuticu).
- smanjenje broja svih krvnih stanica (pancitopenija).
- opće loše osjećanje.
- ozbiljna infekcija krvi, koja može biti fatalna.
- svrbež (pruritus).

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

- teške alergijske (anafilaktičke) reakcije.
- 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 kožnim svrbežom).

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 cure iz otopine.

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

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. Ovo 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](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Topotecan Actavis

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji.

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Čuvanje nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost koncentrata je dokazana tijekom 24 sata na temperaturi od $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ i u 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, u normalnim svjetlosnim uvjetima na uzorcima koji su rekonstituirani 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 treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, odgovornost o vremenu i uvjetima čuvanja prije primjene preuzima korisnik; odgoda u normalnim uvjetima ne bi smjela biti dulja od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C , osim kad su rekonstitucija/razrjeđivanje izvedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Topotecan Actavis sadrži

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

Kako Topotecan Actavis izgleda i sadržaj pakiranja

Topotecan Actavis je pakiran u bezbojne bočice od stakla tipa I, sa sivim bromobutilnim čepom i aluminijskim pokrovom s plastičnim *flip-off* zatvaračem. Svaka bočica je omeđena zaštitnim omotom.

Pakiranja:

1 bočica x 1 mg; 5 bočica x 1 mg
1 bočica x 4 mg; 5 bočica x 4 mg

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
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
ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България
Актавис ЕАД
Тел.: + 359 2 9321 680

Česká republika
Actavis CZ a.s.
Tel: +420251113 002

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

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

Eesti
UAB “Actavis Baltics” Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα
Specifar SA
Tel: + 30 210 5401500

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

France
Actavis France
Tél: + 33 4 72 72 60 72

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

Ireland
Actavis Ireland Limited
Tel: + 353 (0)21 451 90 40

Ísland

Lietuva
UAB “Actavis Baltics”
Tel: +370 5 260 9615

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

Magyarország
Actavis Hungary Kft
Tel.: +36 1 501 7001

Malta
Actavis Ltd.
Tel: + 35621693533

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

Norge
Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

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

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

Portugal
Actavis A/S Sucursal
Tel: + 351 21 722 06 50

România
Actavis SRL
Tel: + 40 21 318 17 77

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

Slovenská republika

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354-550 3300

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

Italia
Actavis Italy S.p.A.
Tel: +39 0331 583111

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

Κύπρος
A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +35722583333

Sverige
Actavis AB
Tel: + 46 8 13 63 70

Latvija
Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

United Kingdom
Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

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

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Topotecan Actavis

UPUTE ZA UPORABU

Smjernice za sigurno rukovanje i zbrinjavanje antineoplastičnih lijekova

1. Rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka mora provoditi educirano osoblje.
2. Pripremu treba izvesti u aseptičkim uvjetima na posebno predviđenom mjestu.
3. Potrebno je nositi odgovarajuće zaštitne jednokratne rukavice, naočale, odijelo i masku.
4. Treba poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegao slučajan kontakt ovog lijeka s očima. U slučaju kontakta s očima, isperite obilnim količinama vode. Potom potražite pomoć liječnika.
5. U slučaju kontakta s kožom, dobro isperite zahvaćeno područje obilnim količinama vode. Nakon skidanja rukavica, uvijek operite ruke.
6. Trudne djelatnice ne smiju rukovati citotoksičnim pripravkom.
7. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza pri zbrinjavanju predmeta (štrcaljki, igala i dr.) korištenih za rekonstituciju i/ili razrjeđivanje citotoksičnih lijekova. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Rekonstitucija i razrjeđivanje prije primjene

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

- Topotecan Actavis 1 mg s 1,1 ml vode za injekcije (jer sadrži 10% suviška u punjenju)
- Topotecan Actavis 4 mg s 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%) za injekciju ili pomoću otopine glukoze 50 mg/ml (5%) za infuziju, 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 ± 2°C i u normalnim svjetlosnim uvjetima te tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, zaštićeno od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine dobivene **nakon razrjeđenja** 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 ± 2°C, u normalnim svjetlosnim uvjetima. Ispitani koncentrati su bili rekonstituirani i pohranjeni na temperaturi od 25 ± 2°C u trajanju od 12 sati, odnosno 24 sata nakon rekonstitucije i potom razrijeđeni.

S mikrobiološkog stajališta, lijeka treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, odgovornost o vremenu i uvjetima čuvanja prije primjene preuzima korisnik; odgoda u normalnim uvjetima ne bi smjela biti dulja od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim kad su rekonstitucija/razrjeđivanje izvedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. 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. Tekući se otpad može isprati obilnim količinama vode.

Lijek koji više nije odobren