

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Topotekan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).
Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadrži 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra žuta do žuto-zelena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Topotekan u monoterapiji indiciran je za liječenje:

- bolesnica s metastatskim karcinomom jajnika nakon neuspjeha prve ili naknadnih linija liječenja.
- bolesnika s recidivom karcinoma pluća malih stanica u kojih ne postoji mogućnost ponavljanja prve linije liječenja (vidjeti dio 5.1).

Topotekan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za liječenje recidiva karcinoma vrata maternice nakon provedene radioterapije i za liječenje bolesnica u stadiju IVB. U bolesnica koje su prethodno liječene cisplatinom potrebna je dulja pauza kako bi se navedena kombinacija mogla primijeniti (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Kad se topotekan koristi u kombinaciji s cisplatinom, potrebno je slijediti upute za primjenu cisplatina.

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

Karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica

Početna doza

Preporučena doza topotekana je $1,5 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine/dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dnevno tijekom 5 uzastopnih dana, s periodom od tri tjedna između početka svakog ciklusa. Ukoliko se dobro podnosi, liječenje se može nastaviti sve do progresije osnovne 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

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

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

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

Karcinom vrata maternice

Početna doza

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

Daljnje doze

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

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

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$) u trajanju od sedam dana ili dulje, 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 $25 \times 10^9/l$.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Monoterapija (karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica)

Nedovoljno je iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$). Primjena topotekana u ovoj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

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

Kombinacijsko liječenje (karcinom vrata maternice):

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju karcinoma vrata maternice, liječenje je započeto samo u bolesnika s vrijednošću kreatinina u serumu manjom ili jednakom

1,5 mg/dl. Ako se tijekom liječenja kombinacijom topotekana i cisplatina vrijednost kreatinina u serumu poveća iznad 1,5 mg/dl, preporučuje se proučiti detaljne upute o lijeku cisplatina radi informacije o smanjenju doze ili nastavku liječenja cisplatinom. U slučaju prekida liječenja cisplatinom, nema dovoljno podataka o nastavku liječenja samim topotekanom u bolesnika s karcinomom vrata maternice.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Malom broju bolesnika s oštećenjem jetre (serumski bilirubin između 1,5 i 10 mg/dl) intravenski je primijenjeno 1,5 mg/m²/dan topotekana kroz pet dana svaka tri tjedna. Primijećeno je smanjenje klirensa kreatinina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.4 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju u ovoj skupini bolesnika.

Nema dovoljno podataka o primjeni topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (serumski bilirubin ≥ 10 mg/dl) zbog ciroze. Primjena topotekana u ovoj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Topotekan se mora rekonstituirati i dodatno razrijediti prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3. Kontraindikacije

- Teška preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari.
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Teška depresija koštane srži prije započinjanja prvog ciklusa, na što ukazuje 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

Hematotoksičnost topotekana je ovisna o dozi, te je stoga potrebno redovit određivanje kompletne krvne slike, uključujući broj trombocita (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 u bolesnika liječenih topotekanom (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija izazvana topotekanom može uzrokovati neutropenijski kolitis. U kliničkim ispitivanjima topotekana zabilježeni su slučajevi neutropenijskog kolitisa sa smrtnim ishodom. U bolesnika s vrućicom, neutropenijom i bolovima u trbuhu koji upućuju na tu bolest, potrebno je posumnjati na neutropenijski kolitis.

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP), vezani uz primjenu topotekana, koja je u nekih bolesnika bila fatalna (vidjeti dio 4.8). Temeljni rizični faktori uključuju anamnezu intersticijske bolesti pluća, plućne fibroze, karcinoma pluća, izloženosti prsnog koša zračenju i primjene pneumotoksičnih lijekova i/ili čimbenika stimulacije kolonija. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se na vrijeme uočili znakovi i simptomi IBP-a (npr. kašalj, vrućica, dispneja i/ili hipoksija) te prekinuti primjenu topotekana ako se potvrdi dijagnoza iste.

Primjena topotekana u monoterapiji i u kombinaciji s cisplatinom obično je povezana s klinički značajnom trombocitopenijom. To treba uzeti u obzir kod uključivanja Topotekana Hospira u terapiju, npr. u bolesnika s povećanim rizikom krvarenja zbog tumora.

Kao što se može očekivati, bolesnici slabijeg općeg stanja ($PS > 1$, od engl. *performance status*) imaju slabiju stopu odgovora na liječenje i veću incidenciju komplikacija poput vrućice, infekcija i sepse (vidjeti dio 4.8). Važno je točno procijeniti opće stanje bolesnika prije 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). Primjena topotekana u ovih skupina bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

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

Informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ako se za razrjeđivanje lijeka Topotecan Hospira prije primjene koristi otopina soli (0,9% w/v otopina natrijevog klorida), primljena doza natrija bit će veća.

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, morfija 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 s derivatima platine, postoji jasna interakcija ovisna o tome je li derivat platine primijenjen prvi ili peti dan primjene topotekana. Ako se cisplatin ili karboplatin primjenjuju prvi dan primjene topotekana, mora se primijeniti manja doza svakog lijeka, kako bi se poboljšala njihova podnošljivost, u usporedbi s dozama svakog od pojedinačnih lijekova koje se mogu dati kada se derivat platine primjenjuje petog dana liječenja topotekanom.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/ Kontracepcija u muškaraca i žena

Ispitivanja na životinjama pokazala su 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 reproduktivne dobi da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja topotekanom.

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

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja topotekanom i 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarcima se preporučuje da koriste učinkovite mjere kontracepcije i da ne začnu dijete tijekom primanja topotekana i 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Ukoliko se topotekan primjenjuje tijekom trudnoće ili bolesnica zatrudni tijekom liječenja topotekanom, mora biti upozorena na potencijalne rizike za fetus.

Dojenje

Topotekan Hospira je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Iako nije poznato izlučuje li se topotekan u majčino mlijeko, dojenje treba prekinuti 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 rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

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

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju raka vrata maternice sigurnosni profil 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 zabilježene su dodatne nuspojave, međutim one su zabilježene i u monoterapiji cisplatinom i nisu povezane s topotekanom. Za cjeloviti popis nuspojava povezanih s liječenjem cisplatinom potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava tog lijeka.

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

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti (sve prijavljene nuspojave). Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija
Često	sepsa ¹
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	febrilna neutropenija, neutropenija (vidjeti “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, bolovi u abdomenu ² i mukozitis
Nepoznato	gastrointestinalna perforacija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	alopecija
Često	svrbež
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija, astenija, umor
Često	opća slabost
Vrlo rijetko	ekstravazacija ³
Nepoznato	upala sluznice
¹ Smrtni ishodi zbog sepse prijavljeni su u bolesnika koji su liječeni topotekanom (vidjeti dio 4.4).	
² Kao komplikacija neutropenije izazvane topotekanom prijavljen je neutropenijski kolitis, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).	
³ Reakcije su bile blage i uglavnom nisu zahtijevale specifično liječenje.	

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

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

Hematološke nuspojave

Neutropenija

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

Trombocitopenija

Teška trombocitopenija (broj trombocita manji od $25,0 \times 10^9/l$) zabilježena je u 25% bolesnika (8% ciklusa), a umjerena (broj trombocita između $25,0$ i $50,0 \times 10^9/l$) u 25% bolesnika (15% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške trombocitopenije bio je 15. dan liječenja, a medijan vremena trajanja iznosio je pet dana. Transfuzije trombocita davane su u 4% ciklusa. Rijetko su zabilježene ozbiljne posljedice povezane s trombocitopenijom, uključujući smrtne 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 nuspojave

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

Prijavljena je pojava blage abdominalne boli u 4% bolesnika.

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

Potpuni ili izraziti gubitak kose zabilježen je u 30%, a djelomičan u 15% bolesnika.

Ostale teške nuspojave koje su povezane ili se mogu povezati s liječenjem topotekanom bile su anoreksija (12%), opća slabost (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 nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Antitumorska aktivnost topotekana uključuje inhibiciju topoizomerase-I, enzima neposredno uključenog u replikaciju DNK koji opušta torzijsku napetost ispred replikacijske rašlje. Topotekan inhibira topoizomerasu-I na način da stabilizira kovalentni kompleks enzima i prekinutog jednostrukog lanca DNK koji je međuprodukt katalitičkog mehanizma. Posljedica inhibicije topoizomerase-I topotekanom na staničnoj razini je cijepanje jednostrukog lanca DNK vezanog na proteine.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Recidiv karcinoma jajnika

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

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

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

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

Recidiv karcinoma pluća malih stanica

U ispitivanju faze III (studija 478) topotekan primijenjen peroralno u kombinaciji s najboljim potpornim liječenjem (BSC; engl. *Best Supportive Care*) ($n = 71$) uspoređivan je sa samim BSC ($n = 70$) u bolesnika s recidivom karcinoma nakon prve linije liječenja (medijan vremena do progresije od prve linije liječenja [TTP] iznosio je 84 dana za oralni topotekan plus BSC, a 90 dana za samo 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 oralnim topotekanom plus BSC–om iznosio je 25,9 tjedana (95% CI: 18,3; 31,6) u usporedbi s 13,9 tjedana (95% CI: 11,1; 18,6) u bolesnika liječenih samo BSC–om ($p = 0,0104$).

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

Jedno ispitivanje faze II (studija 065) i jedno faze III (studija 396) provedeno je radi procjene djelotvornosti peroralno i intravenski primijenjenog topotekana u bolesnika koji su imali recidiv nakon 90 ili više dana po završetku prethodnog kemoterapijskog protokola (vidjeti Tablicu 1). Peroralno i intravenski primijenjen topotekan pokazali su slično ublažavanje simptoma u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica osjetljivim na liječenje prema samoprocjeni bolesnika u standardiziranim upitnicima 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 topotekomom

	studija 065		studija 396	
	oralni topotekan	intravenski topotekan	oralni topotekan	intravenski topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
medijan preživljenja (tjedni) (95% CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	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 randomiziranom ispitivanju faze III 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, stopa ukupnog 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 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 kombinacijskom liječenju karcinoma pluća malih stanica (n = 480) za bolesnike s recidivirajućom bolešću osjetljivom na prvu liniju liječenja iznosila je 20,2%. Medijan preživljenja bio je 30,3 tjedana (95% CI: 27,6; 33,4).

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

Karcinom vrata maternice

U randomiziranom komparativnom ispitivanju faze III Ginekološke onkološke grupe istraživača (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 cisplatine 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 studije GOG-0179

ITT populacija		
	cisplatin 50 mg/m ² 1. dan, svakih 21 dan	cisplatin 50 mg/m ² 1. dan + topotekan 0,75 mg/m ² 1.-3. dana, svakih 21 dan
preživljenje (mjeseci)	(n = 146)	(n = 147)
medijan (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
omjer hazarda (95% CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-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 s 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 dječjoj populaciji; međutim, dostupni su samo ograničeni podaci o njegovoj djelotvornosti i sigurnosti primjene.

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene topotekana u dozi od 0,5 do 1,5 mg/m² u obliku 30-minutne infuzije dnevno tijekom 5 dana, topotekan je pokazao visoki klirens iz plazme u vrijednosti od 62 l/h (SD 22) koji odgovara približno 2/3 protoka krvi kroz jetru. Topotekan je također imao veliki volumen distribucije, oko 132 l (SD 57) te relativno kratki poluvijek od 2 do 3 sata. Usporedba

farmakokinetičkih parametara nije ukazivala na promjene u farmakokinetici tijekom 5 dana doziranja. Površina ispod krivulje povećavala se približno proporcionalno povećanju doze. Pri ponovljenom svakodnevnom doziranju topotekan se malo ili uopće ne kumulira te nema dokaza o promjeni farmakokinetike nakon višestrukih doza. Neklinička ispitivanja ukazuju da je vezanje topotekana za proteine plazme nisko (35%), a distribucija između krvnih stanica i plazme jednakomjerna.

Biotransformacija

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 staničnoj kulturi. Prosječan omjer AUC metabolita i ishodišnog spoja bio je $\leq 10\%$ i za ukupni topotekan i za topotekan lakton. U urinu su pronađeni metabolit O-glukuronidacije topotekana i N-desmetil topotekana.

Eliminacija

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

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

Kad se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan 1. do 5. dan), klirens topotekana 5. dan smanjen je u odnosu na 1. dan ($19,1 \text{ l/h/m}^2$ u odnosu na $21,3 \text{ l/h/m}^2$ [$n = 9$]) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje jetre

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

Oštećenje bubrega

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

Dob/tjelesna težina

U populacijskim ispitivanjima, razni čimbenici uključujući dob, tjelesnu težinu i ascites, nisu imali značajan učinak na klirens ukupnog topotekana (aktivnog i 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 mg/m² do 2,4 mg/m² u djece (u dobi od 2-12 godina, n = 18), adolescenata (u dobi od 12-16 godina, n = 9) i mlađih odraslih osoba (u dobi od 16-21 godine, n = 9) s refraktornim solidnim tumorima. U drugom ispitivanju raspon doza bio je 2,0 mg/m² do 5,2 mg/m² u djece (n = 8), adolescenata (n = 3) i mlađih odraslih osoba (n = 3) s leukemijom. U tim ispitivanjima nije bilo očigledne razlike u farmakokinetici topotekana u djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba sa solidnim tumorima ili leukemijom, ali podataka je premalo da bi se mogli izvesti konačni zaključci.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U ispitivanjima reproduktivne toksikosti topotekana u štakora nije zabilježen učinak na fertilitet u mužjaka i ženki, dok je u ženki primijećena super-ovulacija i lagano učestaliji gubitak prije implantacije.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala topotekana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

tartaratna kiselina (E334)
kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine

Nakon prvog otvaranja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi tijekom 24 sata na 25°C kod normalne izloženosti svjetlosti te na 2 °C -8°C ako je zaštićen od svjetlosti. S mikrobiološkog stanovišta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 °C do 8°C, osim ako su rekonstitucija/razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Topotekan Hospira 4 mg/4 ml pakiran je u prozirne bočice od stakla tipa I, zatvorene gumenim čepom od klorbutilne gume, aluminijskim zatvaračem i plastičnom "flip-off" kapičicom.

Jedna bočica sadrži 4 ml koncentrata.

Topotekan Hospira je dostupan u veličinama pakiranja od 1 bočice i 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Topotekan Hospira je sterilni koncentrat koji sadrži 4 mg topotekana u 4 ml otopine (1 mg/ml).

Parenteralne lijekove prije primjene treba vizualno pregledati radi prisutnosti čestica i promjene boje. Topotekan Hospira je žuta/žuto-zelena otopina. Lijek se ne smije primijeniti ukoliko se primijete vidljive čestice.

Za postizanje konačne koncentracije između 25 i 50 mikrograma/ml, prije davanja lijeka bolesniku potrebno je daljnje razrjeđenje s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju ili 5 %-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju.

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

- Osoblje mora biti osposobljeno za pripremu i primjenu lijeka.
- Trudne radnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje ovim lijekom mora nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice.
- 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 otpad može se isprati velikim količinama vode.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode. Potrebno je savjetovati se s liječnikom ukoliko iritacija potraje.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/10/633/001 - pakiranje s 1 bočicom

EU/1/10/633/002 - pakiranje s 5 bočica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. lipnja 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. svibnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-ovi)

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

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

- Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilacije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Topotekan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).
Jedna bočica s 4 ml sadrži 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: tartaratnu kiselinu (E334), vodu za injekcije, i kloridnu kiselinu (E507) ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
4 mg/4 ml
1 bočica
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu u venu.
Razrijediti prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

UPOZORENJE: Ovo je citotoksični lijek. Primjenjuju se posebne mjere za rukovanje i odlaganje lijeka (pogledajte uputu o lijeku).

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

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

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

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

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 nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Topotekan Hospira 4 mg/4 ml sterilni koncentrat
topotekan
primjena u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Razrijediti prije uporabe.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

4 mg/4 ml

6. DRUGO

Pfizer Europe MA EEIG

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Topotekan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju topotekan

Pročitajte pažljivo 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 liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Topotekan Hospira i za što se koristi

Topotekan Hospira pomaže pri uništavanju tumora. Lijek će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra u obliku intravenske infuzije (dripom) u bolnici.

Topotekan Hospira se primjenjuje u liječenju:

- **raka jajnika ili raka pluća malih stanica** koji su se ponovno pojavili nakon prethodne kemoterapije
- **uznapređovalog raka vrata maternice** ako kirurško liječenje ili zračenje nije moguće provesti. U liječenju raka vrata maternice, Topotekan Hospira se kombinira s drugim lijekom koji se zove *cisplatin*.

Vaš liječnik će u dogovoru s Vama odlučiti je li liječenje Topotekanom Hospira bolje od nastavka liječenja dosadašnjom kemoterapijom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Topotekan Hospira

Nemojte primjenjivati Topotekan Hospira:

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

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

Upozorenja i mjere opreza

Vaš liječnik prije primjene ovog lijeka mora znati ako:

- imate bilo kakvih problema s bubrezima ili s jetrom. Možda će Vam biti potrebna prilagodba doze lijeka Topotekan Hospira.
- ste trudni ili planirate ostati trudni. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“ u nastavku.
- planirate postati ocem. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“ u nastavku.

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

Drugi lijekovi i Topotekan Hospira

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta ili biljne lijekove.

Nemojte zaboraviti obavijestiti liječnika ako započinjete uzimati bilo koje druge lijekove dok se liječite Topotekanom Hospira.

Trudnoća i dojenje

Topotekan se ne preporučuje u trudnoći. On može naškoditi djetetu začetom prije, tijekom ili ubrzo nakon liječenja. Trebate koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja topotekanom i 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Obratite se svom liječniku za savjet. Nemojte pokušavati ostati trudni sve dok Vam liječnik ne kaže da je sigurno pokušati.

Muškarcima se preporučuje da koriste učinkovite mjere kontracepcije i da ne začnu dijete tijekom primanja topotekana i 3 mjeseca nakon završetka liječenja. Bolesnici muškog spola koji žele postati očevi moraju se savjetovati sa svojim liječnikom o planiranju obitelji ili liječenju. Ukoliko se trudnoća dogodi za vrijeme liječenja, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ne dojite tijekom primjene topotekana. Ne započinjite dojenje ponovno sve dok Vam liječnik ne kaže da je to sigurno.

Upravljanje vozilima i strojevima

Topotekan može izazvati osjećaj umora. Ukoliko se osjećate umornim ili slabim nemojte upravljati vozilom ni raditi sa strojevima.

Topotekan Hospira sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Ako Vaš liječnik za razrjeđivanje lijeka Topotecan Hospira koristi otopinu soli, primljena doza natrija bit će veća.

3. Kako primjenjivati Topotekan Hospira

Dozu topotekana koju primete će Vam propisati liječnik na temelju:

- veličine Vašeg tijela (površina tijela mjerena u kvadratnim metrima)
- rezultata krvnih pretraga koje se provode prije liječenja
- bolesti koja se liječi

Uobičajena doza

- **Za rak jajnika ili rak pluća malih stanica:** 1,5 mg po kvadratnom metru površine tijela dnevno. Ovaj će se postupak ponavljati jednom dnevno tijekom 5 dana. Obično se ovakav ciklus liječenja ponavlja svaka tri tjedna.
- **Za rak vrata maternice:** 0,75 mg po kvadratnom metru površine tijela dnevno. Ovaj će se postupak ponavljati jednom dnevno tijekom 3 dana. Obično se ovakav ciklus liječenja ponavlja svaka tri tjedna.

U liječenju raka vrata maternice, Topotekan Hospira se kombinira s drugim lijekom koji se zove cisplatin. Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu cisplatina.

Način liječenja može se mijenjati ovisno o nalazima redovitih krvnih pretraga.

Kako se primjenjuje topotekan

Liječnik ili medicinska sestra primijenit će Vam odgovarajuću dozu topotekana u obliku infuzije u trajanju od približno 30 minuta.

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave: obavijestite liječnika

Ove **vrlo česte** nuspojave mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba** liječenih lijekom Topotekan Hospira:

- **Znakovi infekcije.** Topotekan može smanjiti broj bijelih krvnih stanica i Vašu otpornost na infekciju. To može biti čak opasno po život. Znakovi uključuju:
 - vrućicu
 - ozbiljno pogoršanje Vašeg općeg stanja
 - lokalne simptome kao što su grlobolja ili problemi s mokrenjem (npr. osjećaj pečenja pri mokrenju što može biti simptom infekcije mokraćnog sustava)
- Ponekad jaka bol u trbuhu, vrućica i mogući proljev (rijetko krvavi) mogu biti znakovi upale crijeva (*kolitisa*).

Ova **rijetka** nuspojava može se javiti u **do 1 na 1000 osoba** liječenih lijekom Topotekan Hospira:

- **Upala pluća (intersticijska bolest pluća).** Pod povišenim ste rizikom ukoliko već imate bolest pluća, liječeni ste zračenjem pluća, ili ako ste prije uzimali lijekove koji mogu oštetiti pluća. Znakovi uključuju:
 - otežano disanje
 - kašalj
 - vrućicu

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od navedenog jer ćete možda morati biti liječeni u bolnici.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba** koje se liječe lijekom Topotekan Hospira:

- Osjećaj opće slabosti i umora (privremena *anemija*). U nekim slučajevima možda će biti potrebna transfuzija krvi.
- Neuobičajeno stvaranje modrica ili krvarenje, uzrokovano smanjenjem broja stanica koje omogućavaju zgrušavanje krvi. To može dovesti do jakog krvarenja iz manjih ozljeda, kao što je posjekotina. Rijetko, to može uzrokovati jače krvarenje (*hemoragija*). Upitajte liječnika za savjet kako smanjiti rizik od krvarenja.
- gubitak na težini i gubitak teka (*anoreksija*), umor, slabost
- mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u trbuhu, zatvor
- upala sluznice i stvaranje rana u usnoj šupljini, na jeziku ili desnim
- visoka tjelesna temperatura (*vrućica*)
- ispadanje kose

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba** liječenih lijekom Topotekan Hospira:

- alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući osip)
- žutilo kože (žutica)
- opće loše osjećanje
- svrbež

Rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 1000 osoba** liječenih lijekom Topotekan Hospira:

- teške alergijske ili anafilaktičke reakcije
- oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine (angioedem)
- blaga bol i upala na mjestu primjene injekcije
- osip koji svrbi (ili koprivnjača)

Nuspojave čija je učestalost nepoznata

Učestalost nekih nuspojava nije poznata (događaji iz spontanijh prijava čija se učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- jaka bol u trbuhu, mučnina, povraćanje krvi, stolica crne boje ili krvava (mogući znakovi gastrointestinalne perforacije)
- rane u ustima, otežano gutanje, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, krvave stolice (mogući znakovi upale sluznice usta, želuca i crijeva [upala sluznica]).

Ako se liječite zbog raka vrata maternice, mogu se pojaviti i nuspojave zbog drugog lijeka (cisplatin) koji ćete primati uz Topotekan Hospira. Te nuspojave opisane su u uputi o lijeku za cisplatin.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti **liječnika ili ljekarnika**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Topotekan Hospira

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek je isključivo za jednokratnu upotrebu. Nakon otvaranja, lijek treba odmah upotrijebiti. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, Topotekan Hospira se može upotrijebiti unutar 24 sata ako se čuva u hladnjaku (zaštićeno od svjetlosti) ili na sobnoj temperaturi (kod normalne izloženosti dnevnoj svjetlosti).

Lijek se ne smije primijeniti ukoliko se primijete vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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 Topotekan Hospira sadrži

Djelatna tvar u Topotekanu Hospira je topotekan (u obliku topotekanklorida). 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida). Jedna bočica s 4 ml koncentrata sadrži 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

Drugi sastojci su: tartaratna kiselina (E334), voda za injekcije i kloridna kiselina (E507) ili natrijev hidroksid (za podešavanje pH otopine)

Kako Topotekan Hospira izgleda i sadržaj pakiranja

Topotekan Hospira je bistri, žuti ili žuto-zeleni koncentrat za otopinu za infuziju dostupan u prozirnim staklenim bočicama od kojih svaka sadrži 4 ml koncentrata. Dostupne su dvije veličine pakiranja Topotekana Hospira, od 1 ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

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

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

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

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 2134 4610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo medicinskim ili zdravstvenim radnicima:

Čuvanje, upotreba, rukovanje i odlaganje Topotekana Hospira**Čuvanje**

Neotvorena bočica: Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uporaba

Za sve detalje pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Prije primjene bolesniku, potrebno je razrjeđivanje Topotekan Hospira 4 mg/4 ml koncentrata za otopinu za infuziju kako bi se postigla konačna koncentracija od 25-50 mikrograma/ml. Odobrene otopine za razrjeđivanje koncentrata su 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekciju i 5 %-tna (50 mg/ml) otopina glukoze za injekciju. Potrebno je primijeniti aseptičku tehniku za vrijeme bilo kakvog daljnjeg razrjeđenja otopine za infuziju.

Parenteralne lijekove prije primjene treba vizualno pregledati radi prisutnosti čestica i promjene boje. Topotekan Hospira je žuta/žuto-zelena otopina.

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 ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije ukoliko je potrebno). Neutropeniju i trombocitopeniju treba liječiti. Za više detalja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Doziranje: rak jajnika i rak pluća malih stanica

Početna doza: $1,5 \text{ mg/m}^2$ površine tijela/dnevno, primijenjeno intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta kroz 5 uzastopnih dana, s periodom od 3 tjedna između početka svakog ciklusa.

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

Doziranje: karcinom vrata maternice

Početna doza: $0,75 \text{ mg/m}^2$ /dnevno primijenjeno kao 30 minutna intravenska infuzija prvog, drugog i trećeg dana ciklusa. Cisplatin se primjenjuje prvog dana intravenskom infuzijom u dozi od 50 mg/m^2 /dnevno nakon davanja doze topotekana. Ovaj raspored liječenja ponavlja se svakih 21 dan tijekom 6 ciklusa ili do napredovanja bolesti.

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

Doziranje: bolesnici s oštećenjem bubrega

Ograničeni podaci pokazuju da se doza treba smanjiti u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Za druge detalje pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Doziranje: pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni podaci. Primjena se ne preporučuje.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na 25°C kod normalne izloženosti svjetlosti te na 2°C - 8°C ako je lijek zaštićen od svjetlosti. S mikrobiološkog stanovišta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2°C do 8°C , osim ako su rekonstitucija/razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Rukovanje i zbrinjavanje

Potrebno je primijeniti uobičajene postupke za ispravno rukovanje i zbrinjavanje lijekova protiv raka:

- Osoblje mora biti odgovarajuće obučeno za pripremu, primjenu i zbrinjavanje citotoksičnih lijekova.
- Trudne radnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje ovim lijekom mora nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice.
- Svi predmeti za pripremu, primjenu lijeka i čišćenje lijeka, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za odlaganje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama. Tekući se otpad može isprati velikim količinama vode.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima, odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode. Potrebno je savjetovati se s liječnikom ukoliko iritacija potraje.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.