

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Topotecan Actavis 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg topotekán (hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.
A feloldást követően 1 ml koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag: injekciós üvegenként 0,52 mg (0,0225 mmol) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Sárga liofilizátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A topotekán monoterápiában javallott relapszusos kissejtes tüdőcarcinomában (SCLC) szenvedő betegek kezelésére, akiknél az elsővonalbeli terápia megismétlése nem tekinthető megfelelőnek (lásd 5.1 pont).

A topotekán ciszplatinnal kombinációban radiotherápia után kiújuló cervixcarcinomában szenvedő betegek, valamint a betegség IV B stádiumában lévő betegek kezelésére javallott. Azoknak a betegeknek, akik korábban ciszplatint kaptak, hosszabb kezelésmentes időszakra van szükségük, a kombinációs terápia indokoltságának alátámasztása érdekében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A topotekán citosztatikus kemoterápia alkalmazására szakosodott egységben, és kizárólag kemoterápiában jártas orvos felügyelete mellett alkalmazható (lásd 6.6 pont).

Adagolás

Ha ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák, a ciszplatín teljes alkalmazási előírását is el kell olvasni.

Az első topotekán-kezelés alkalmazása előtt a beteg kiindulási neutrophil granulocytaszáma legalább $1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszáma legalább $100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl kell legyen (transzfúzió után, ha szükséges).

Kissejtes tüdőcarcinoma

Kezdő adag

Javasolt adagja napi 1,5 mg/testfelület m^2 , legalább 30 perces intravénás infúzióban, öt egymást követő napon át adva, az egyes ciklusok elkezdése között háromhetes szüneteket tartva. Ha a beteg jól tolerálja, a kezelés a betegség progressziójáig folytatható (lásd 4.8 és 5.1 pont).

További adagok

A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocytaszáma legalább $1 \times 10^9/l$, thrombocytaszáma legalább $100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocytaszám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot napi $0,25 \text{ mg/m}^2$ -rel kell csökkenteni napi $1,25 \text{ mg/testfelület m}^2\text{-re}$ (vagy ha szükséges, a későbbiekben $1,0 \text{ mg/testfelület m}^2\text{-re}$).

Hasonlóképpen kell csökkenteni az adagot, ha a thrombocytaszám $25 \times 10^9/l$ alá csökken. A klinikai vizsgálatok során felfüggesztették a kezelést, ha a dózist $1,0 \text{ mg/testfelület m}^2$ -ig csökkentve a mellékhatások továbbra is fennálltak és még további adagcsökkentés vált szükségessé.

Cervixcarcinoma

Kezdő adag

A topotekán javasolt adagja napi $0,75 \text{ mg/m}^2$, 30 perces intravénás infúzióban beadva az 1., 2. és 3. napon. A ciszplatint napi 50 mg/m^2 adagban intravénás infúzióban kell beadni az 1. napon, a topotekán adását követően. Ezt az adagolási sémát 21 naponként meg kell ismételni hat kezelési ciklusban, illetve a betegség progressziójáig.

További adagok

A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocytaszáma legalább $1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszáma legalább $100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocytaszám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot 20%-kal, napi $0,60 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni a következő kezelési ciklusokban (vagy ha szükséges, a későbbiekben napi $0,45 \text{ mg/m}^2$ -re).

Hasonló módon csökkenteni kell az adagot, ha a thrombocytaszám $25 \times 10^9/l$ alá csökken.

Adagolás vesekárosodásban szenvedő betegeknek

Monoterápia (kissejtes tüdőcarcinoma)

Nem áll elegendő adat rendelkezésre 20 ml/percnél alacsonyabb kreatinin-clearance-szel rendelkező betegek adagjára vonatkozóan. Korlátozott számú adat alapján mérsékelt vesekárosodásban szenvedőknél a dózist csökkenteni kell. Kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknek $20\text{-}39 \text{ ml/perc}$ közötti kreatinin-clearance esetén a topotekán ajánlott adagja monoterápiában napi $0,75 \text{ mg/testfelület m}^2$ öt egymást követő napon keresztül.

Kombinált kezelés (cervixcarcinoma)

Cervixcarcinomás betegeken topotekán és ciszplatin kombinációjával végzett klinikai vizsgálatokban csak azoknál a betegeknél kezdték el a kezelést, akik szérumkreatinin-értéke $\leq 1,5$ mg/dl volt. Amennyiben a topotekán/ciszplatin kombinált kezelés során a szérumkreatinin-érték meghaladja a 1,5 mg/dl-t, ajánlatos a ciszplatin alkalmazási előírásának a tanulmányozása, a ciszplatin dózis csökkentésének/fenntartásának eldöntéséhez. Cervixcarcinomás betegeknél a ciszplatin leállítása esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat a kezelés topotekán-monoterápiával történő folytatásához.

Gyermekek

Mivel gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, ezért a gyermekgyógyászati betegek Topotecan Actavis-kezeléséhez ajánlás nem adható (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Topotecan Actavis feloldást és hígítást követően intravénás infúzióként alkalmazható. Felhasználás előtt fel kell oldani, majd tovább kell hígítani (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer előkészítése és beadása előtt szükséges óvintézkedések

A gyógyszer feloldását és hígítását képzett személyzetnek kell végeznie. Az előkészítést erre kijelölt területen, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Megfelelő, egyszer használatos védőkesztyű, védőszemüveg és maszk viselése kötelező.

Óvintézkedésekkel kell biztosítani, hogy a gyógyszer ne kerülhessen a szembe. Amennyiben mégis a szembe kerül, a készítményt nagy mennyiségű vízzel ki kell mosni, majd orvoshoz kell fordulni.

Bőrrel való érintkezéskor az érintett területet nagy mennyiségű vízzel kell lemosni. A kesztyűk levétele után mindig kezet kell mosni. Lásd 6.6 pont.

A személyzet terhes tagjai nem kezelhetnek citotoxikus készítményeket.

4.3 Ellenjavallatok

A topotekán ellenjavallt azoknak a betegeknél, akik

- anamnézisében szerepel a hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni súlyos túlérzékenység,
- szoptatnak (lásd 4.6 pont),
- az első kezelés megkezdése előtt már súlyos csontvelőkárosodásban szenvednek, amit a kiindulási $1,5 \times 10^9/l$ alatti neutrophyl granulocytaszám és/vagy a $100 \times 10^9/l$ alatti thrombocytaszám bizonyít.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A hematológiai toxicitás dóziszfüggő, és a vér alakos elemeinek számát, beleértve a thrombocytaszámot is, rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán súlyos myelosuppressziót okozhat. Sepsishez vezető súlyos myelosuppresszióról és halálos kimenetelű sepsisről egyaránt beszámoltak topotekánnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A topotekán okozta neutropenia következtében neutropeniás colitis alakulhat ki. A topotekánnal végzett klinikai vizsgálatok során neutropeniás colitis miatti haláleseteket jelentettek. Azoknál a betegeknél, akiknél láz, neutropenia és ennek megfelelő jellegű hasi fájdalom jelentkezik, mérlegelni kell a neutropeniás colitis lehetőségét.

A topotekánnal kapcsolatban beszámoltak intersticiális tüdőbetegségről (ILD), amely néhány esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). A kialakulásában szerepet játszó rizikófaktorok közé tartozik az anamnézisben előfordulóILD, a tüdőfibrózis, a tüdőrák, a mellkasi besugárzás, valamint a

pneumotoxikus vegyületek és/vagy colonia stimuláló faktorok alkalmazása. A betegeknek figyelni kell az ILD-re utaló pulmonális tüneteket (pl. köhögés, láz, dyspnoea és/vagy hypoxia), és a topotekánt le kell állítani, ha az ILD új diagnózisát megerősítették.

A topotekán monoterápia és a ciszplatinnal kombinált topotekán adása általában klinikailag releváns thrombocytopeniával jár. Topotekán kezelésekor erre gondolni kell, pl. amikor olyan betegek kezelését mérlegelik, akiknél fokozott a tumorvérzés kockázata.

Amint az várható, a rossz teljesítmény-státuszú betegek (poor performance status, PS > 1) kevésbé reagálnak, és nő a szövődmények, úgymint a láz, a fertőzés és a sepsis gyakorisága (lásd 4.8 pont). Fontos a teljesítmény-státusz pontos megállapítása a kezelés ideje alatt, hogy bebizonyosodjon, a beteg állapota nem romlott a 3. teljesítmény-státusz szintig.

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával kapcsolatban súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 20 ml/perc) vagy cirrhosis miatt súlyos májkárosodásban (szérumbilirubin ≥ 10 mg/dl) szenvedő betegeken. A topotekán alkalmazása ezekben a betegcsoportokban nem ajánlott.

Kisszámú károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérumbilirubin) kapott háromhetenként öt napon keresztül 1,5 mg/testfelület-négyzetméter intravénás topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll elegendő adat rendelkezésre dózisajánláshoz ebben a betegcsoportban.

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, tehát gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vivo farmakokinetikai kölcsönhatás vizsgálatokat emberben nem végeztek.

A topotekán nem gátolja a humán mikroszomális P450 enzimeket (lásd 5.2 pont). Egy intravénás populációs vizsgálatban graniszetron, ondanszetron, morfin vagy kortikoszteroidok együttadása nem befolyásolta szignifikánsan az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) farmakokinetikáját.

Ha a topotekánt más kemoterápiás szerekkel kombinálják, előfordulhat, hogy mindegyik gyógyszer adagját csökkenteni kell a tolerálhatóság javítása érdekében. Ha azonban platina készítményekkel kombinálják, határozott szekvenciafüggő kölcsönhatás jelentkezik, aszerint, hogy a topotekán kezelés első vagy 5. napján adják a platina készítményt. Ha a topotekán adagolás 1. napján adnak ciszplatint vagy karboplatint, a tolerálhatóság javítására mindegyik szert alacsonyabb dózisban kell adni, ahhoz képest, amilyen adagban ezek adhatók, ha a platina készítményt a topotekán kezelés 5. napján adják.

Amikor 13 ovariumcarcinomás betegnek adtak topotekánt (napi 0,75 mg/m² 5 egymást követő napon) és ciszplatint (napi 60 mg/m² az 1. napon), kissé emelkedett az 5. napon az AUC-érték (12%, n = 9) és a C_{max}-érték (23%, n = 11). Nem valószínű, hogy ennek a növekedésnek klinikai jelentősége lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Mint minden citosztatikus kemoterápia esetén, ha bármelyik partner topotekán-kezelésben részesül, hatékony fogamzásgátló módszereket kell javasolni.

Fogamzóképes nők

Preklinikai vizsgálatokban a topotekán embriofoetális letalitást és malformatiókat okozott (lásd 5.3 pont). Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán foetális károsodást okozhat, és

ezért a fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell, hogy a topotekán-kezelés ideje alatt kerülniük kell a teherbeesést.

Terhesség

Ha a topotekánt terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a topotekán--kezelés ideje alatt teherbe esik, figyelmeztetni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokra.

Szoptatás

Szoptatás alatt a topotekán ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Bár nem ismert, hogy a topotekán kiválasztódik-e az anyatejbe, a kezelés megkezdésekor a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Mindazonáltal, más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán genotoxikus, így nem zárható ki, hogy hatással van a fertilitásra, akár a férfiakéra is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal, tartós fáradtság, illetve asthenia előfordulása esetén a járművezetés és gépek kezelése fokozott figyelmet igényel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dóziskereső vizsgálatokban, melyekbe 523, relapszusos ovariumcarcinómában és 631, relapszusos kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő beteget vontak be, topotekán-monoterápia esetén a hematológiai mellékhatás volt a dózist limitáló toxicitás. A toxicitás előre becsülhető és reverzibilis volt. Kumulatív hematológiai vagy nem hematológiai toxicitás jelei nem mutatkoztak.

A cervixcarcinómában végzett klinikai vizsgálatokban a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott topotekán mellékhatás-profilja összhangban van a topotekán-monoterápiában megfigyelttel. A teljes hematológiai toxicitás alacsonyabb a topotekán-ciszplatin kombinációval kezelt betegekben, mint topotekán-monoterápia esetén, de magasabb, mint amikor a ciszplatint önmagában adják.

További mellékhatásokat észleltek, amikor a topotekánt ciszplatinnal kombinációban alkalmazták. Ugyanakkor ezek a mellékhatások ciszplatin-monoterápia esetén is jelentkeztek, de nem voltak összefüggésbe hozhatók a topotekánnal. A ciszplatin alkalmazási előírását figyelembe kell venni a ciszplatin alkalmazásával kapcsolatos összes mellékhatás megismeréséhez.

A topotekán-monoterápiával kapcsolatos integrált biztonságossági adatok az alábbiakban vannak összefoglalva.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbiakban a nemkívánatos reakciók szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint (összes jelentett esemény) vannak csoportosítva. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), beleértve az izolált eseteket is és nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nagyon gyakori: fertőzés

Gyakori: sepsis¹

¹Sepsis miatti halálesetekről számoltak be a topotekánnal kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont)

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: lázas neutropenia,
neutropenia (lásd alább „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek”),
thrombocytopenia,
anaemia,
leukopenia.

Gyakori: pancytopenia

Nem ismert: súlyos vérzés (thrombocytopeniával társuló)

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: túlérzékenységi reakció, beleértve a bőrkiütést

Ritka: anaphylaxiás reakció
angiooedema
urticaria.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: anorexia (amely súlyos lehet).

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek

Ritka: intersticiális tüdőbetegség (néhány esetben fatális kimenetelű).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hányinger, hányás és hasmenés (melyek mindegyike súlyos lehet), székrekedés
, hasi fájdalom¹
mucositis.
²Neutropeniás colitist, ezen belül a topotekán okozta neutropenia szövődményeként halálos kimenetelű neutropeniás colitist jelentettek (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori: hyperbilirubinaemia

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: alopecia

Gyakori: viszketés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori:

pyrexia
asthenia
fáradtság.

Gyakori:

rossz közérzet.

Nagyon ritka:

extravasatio³
³Extravasatiót nagyon ritkán jelentettek. A reakciók enyhék voltak, és általában nem igényeltek specifikus kezelést.

A fentiekben felsorolt mellékhatások valószínűleg gyakrabban fordulnak elő azoknál a betegeknél, akiknek rosszabb a teljesítmény-státuszuk (lásd 4.4 pont).

Az alábbiakban felsorolt hematológiai és nem hematológiai nemkívánatos események gyakorisági adatai azokra a mellékhatás bejelentésekre vonatkoznak, amelyeket a topotekán-kezeléssel összefüggőnek/valószínűleg összefüggőnek tartanak.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hematológiai mellékhatások

Neutropenia: Súlyosfokban (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$) jelentkezett az első kezelés alkalmával a betegek 55%-ánál, tartama $\geq$ hét nap volt 20%-nál, és összességében a betegek 77%-ánál fordult elő (a kezelési ciklusok 39%-ában). A súlyos neutropenia-val kapcsolatban láz vagy fertőzés az első kezelés alkalmával a betegek 16%-ánál fordult elő, és összességében a betegek 23%-ánál (a kezelési ciklusok 6%-ában). A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a kilencedik nap, és medián tartama hét nap volt. Az összes kezelési ciklus 11%-ában a súlyos neutropenia hét napnál tovább tartott. A klinikai vizsgálatokban kezelt összes beteg (beleértve mind azokat, akiknél kifejlődött a súlyos neutropenia és akiknél nem) 11%-ánál (a kezelési ciklusok 4%-ában) jelentkezett láz, és 26%-ánál (a kezelési ciklusok 9%-ában) alakult ki fertőzés. Ezenfelül az összes kezelt beteg 5%-ánál (a kezelési ciklusok 1%-ában) fejlődött ki sepsis (lásd 4.4 pont).

Thrombocytopenia: Súlyos mértékű (thrombocytaszám kevesebb, mint $25 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ánál (a kezelési ciklusok 8%-ában), közepesen súlyos (thrombocytaszám $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ánál (a kezelési ciklusok 15%-ában) fordult elő. A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 15. nap, és medián tartama öt nap volt. Thrombocyta transzfúzióra a kezelési ciklusok 4%-ában került sor. A thrombocytopenia jelentősebb szövődményeiről, köztük fatális kimenetelű tumorvérzésekről, nem gyakran számoltak be.

Anaemia: Közepesen súlyos és súlyos anaemia ($Hb \leq 8,0$ g/dl) a betegek 37%-ánál (a kezelési ciklusok 14%-ában) fordult elő. Vörösvértest transzfúziót a betegek 52%-a kapott (a kezelési ciklusok 21%-ában).

Nem hematológiai mellékhatások

Gyakran jelzett nem hematológiai hatások voltak a gastrointestinalis hatások mint hányinger (52%), hányás (32%), hasmenés (18%), székrekedés (9%), mucositis (14%). A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) hányinger, hányás, hasmenés és nyálkahártya-gyulladás előfordulása sorrendben 4, 3, 2, ill. 1% volt.

Enyhe abdominalis fájdalmat a betegek 4%-ánál észleltek.

Fáradtságot a betegek kb. 25%-ánál, astheniát 16%-ánál figyeltek meg a topotekán-kezelés alatt. A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fáradtság és asthenia előfordulása sorrendben 3, ill. 3% volt.

Teljes vagy kifejezett alopecia a betegek 30%-ánál, részleges alopecia 15%-ánál fordult elő.

Egyéb súlyos hatások, amelyek a betegeknél előfordultak, és kapcsolatban vagy valószínűleg kapcsolatban voltak a topotekán--kezeléssel: anorexia (12%), rossz közérzet (3%) és hyperbilirubinaemia (1%).

Túlérzékenységi reakciók, köztük bőrkiütés, urticaria, angiooedema és anaphylaxiás reakciók, ritkán jelentkeztek. A klinikai vizsgálatok során a betegek 4%-ánál jelentettek bőrkiütést, és 1,5%-uknál pruritust.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról számoltak be intravénás topotekánnal (amikor az ajánlott dózis legfeljebb 10-szeresét adták be), illetve topotekán kapszulával kezelt betegeknél (az ajánlott dózis legfeljebb 5-szöröse került beadásra). A túlادagolás által okozott, megfigyelt panaszok és tünetek megegyeznek a topotekán ismert nemkívánatos hatásaival (lásd 4.8 pont). A túlادagolás elsődleges szövődményei a csontvelő szuppresszió és a mucositis. Ezen túlmenően intravénásan adott topotekán túlادagolásakor emelkedett májenzimszintről számoltak be.

A túlادagolt topotekán antidotuma nem ismert. A további intézkedéseket annak megfelelően kell megtenni, ahogyan az klinikailag indokolt, illetve a nemzeti mérgezési centrum ajánlásainak megfelelően, ahol ilyen intézmény működik.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01X X17

A topotekán tumorellenes hatása a topoizomeráz-I enzim gátlása révén fejti ki. Ez az enzim a DNS replikációban játszik fontos szerepet azért, hogy csökkenti a replikálódó villán fellépő torziós terhelést. A topotekán a katalitikus folyamat közbenső részét képező, az enzim és a kettéhasított DNS által alkotott kovalens komplexumot stabilizálja, és így módon gátolja a topoizomeráz-I enzimet. A topoizomeráz-I topotekán általi gátlásának celluláris következménye a fehérjéhez kötött DNS szálak kettéhasadása.

Relapszusos CLC

Egy fázis III vizsgálatban (478. sz. vizsgálat) orális topotekán és a legjobb tüneti kezelés, ún. Best Supportive Care (BSC) (n = 71) alkalmazását hasonlították össze önmagában alkalmazott BSC-vel [n = 70] olyan betegeknél, akiknél relapszus alakult ki az elsővonalbeli kezelés után (a progresszióig eltelt medián idő [TTP] az elsővonalbeli kezeléstől számítva: 84 nap orális topotekán és BSC, 90 nap BSC esetén), valamint olyanoknál, akiknél az újabb kezelést intravénás kemoterápiával nem látták megfelelőnek. Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél a teljes túlélés tekintetében statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott, a csak BSC-vel kezelt betegekhez viszonyítva (log-rang próba p = 0,0104). Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt csoportban a nem korrigált relatív hazard a csak BSC-ben részesülőkhöz viszonyítva 0,64 volt (95%-os CI: 0,45; 0,90). A medián túlélés a topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél 25,9 hét volt (95%-os CI: 18,3; 31,6), összehasonlítva a csak BSC-t kapó betegeknél észlelt 13,9 héttel (95%-os CI: 11,1; 18,6) (p = 0,0104).

A betegek tünetekre vonatkozó önértékelésének nyílt elemzése az orális topotekánnal és BSC-vel végzett kezelés tünetekre gyakorolt kedvező hatásának konzisztens trendjét mutatta.

Egy fázis II (065. sz. vizsgálat) és egy fázis III vizsgálatot (396. sz. vizsgálat) végeztek az orális topotekán és az intravénás topotekán hatásosságának összehasonlítására olyan betegeken, akiknél relapszus alakult ki ≥ 90 nappal egy korábbi kemoterápiás kezelés befejezése után (lásd 1. táblázat). A betegek az önértékeléséhez mindkét vizsgálatban egy nyílt, a tüneteket értékelő skálát alkalmaztak, aminek alapján az orális topotekán és az intravénás topotekán hasonló mértékben enyhítette a tüneteket a kezelésre reagáló relapszusos SCLC-s betegeknél.

1. táblázat. A túlélés, a válaszarány és a progresszióig eltelt idő összegzése orális és intravénás topotekánnal kezelt SCLC-s betegeknél

	065 sz. vizsgálat		396 sz. vizsgálat	
	Orális topotekán	Intravénás topotekán	Orális topotekán	Intravénás topotekán
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Átlagos túlélés (hetek) (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Válaszarány (%) (95%-os 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)
A válaszarányban mutakozó különbség (95%-os CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
A progresszióig eltelt medián idő (hetek) (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,99 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = a kezelt betegek száma.

CI = konfidencia intervallum.

Egy másik, randomizált fázis III vizsgálatban, melyben az iv. topotekánt hasonlították össze ciklofoszfamiddel, doxorubicinnel és vinkrisztinnel (CAV) relapszusos, a kezelésre reagáló SCLC-s betegeknél, a teljes reakcióarány topotekánra 24,3% volt, összehasonlítva a CAV csoportban észlelt 18,3%-kal. A progresszióig eltelt medián idő hasonló volt a két csoportban (13,3 hét, illetve 12,3 hét). A medián túlélés a két csoportban 25,0, illetve 24,7 hét volt. A túlélés kockázati aránya az iv. topotekán esetében a CAV-hoz viszonyítva 1,04 volt (95%-os CI 0,78–1,40).

A kombinált ciszettes tüdőrák programban (n = 480) a topotekánra reagálók aránya 20,2% volt a relapszusos, az elsővonalbeli kezelésre reagáló betegek körében. A medián túlélés 30,3 hét volt (95%-os CI: 27,6, 33,4).

Refrakter (az elsővonalbeli kezelésre nem reagáló) SCLC-s betegek egy csoportjában a reakcióarány topotekánra 4,0% volt.

Cervixcarcinoma

Egy, a Gynaecological Oncology Group által végzett randomizált összehasonlító fázis III vizsgálatban (GOG 0179) a topotekán plusz ciszplatint (n = 147) hasonlították össze önmagában adott ciszplatinnal (n = 146), hisztológiailag igazolt, perzisztáló, rekurrens IVB stádiumú cervixcarcinoma kezelésében, amikor műtéti és/vagy irradiációs gyógykezelés nem volt alkalmazható. A topotekán és ciszplatint az általános túlélés szempontjából statisztikailag szignifikánsan előnyösebb volt, mint a ciszplatint-monoterápia, az interim analízisek szerinti korrekcióval (log-rang próba p = 0,033).

2. táblázat. Vizsgálati eredmények-GOG-0179 vizsgálat

ITT populáció		
	Ciszpaltin 50 mg/m ² d.1 q21 d.	Ciszpaltin 50 mg/m ² d.1 + topotekán 0,75 mg/ m ² dx3 q21
Túlélés (hónapok)	(n = 146)	(n = 147)
Középérték (95%-os CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank próba p-érték	0,033	
Ciszpaltin kemoradioterápiában előzőleg nem részesült betegek		
	Ciszpaltin	Topotekán/ciszpaltin
Túlélés (hónapok)	(n = 46)	(n = 44)
Középérték (95%-os CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,5, 17,7)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
Előzőleg ciszpaltin kemoradioterápiában részesült betegek		
	Ciszpaltin	Topotekán/ciszpaltin
Túlélés (hónapok)	(n = 72)	(n = 69)
Középérték (95%-os CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

A ciszpaltin kemoradioterápia után 180 napon belül visszaeső betegeknel (n = 39) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszpaltin karon 4,6 hónap volt (95%-os CI: 2,6, 6,1), szemben a ciszpaltin karon megfigyelt 4,5 hónappal (95%-os CI: 2,9, 9,6), a relatív hazard 1,15 (0,59, 2,23). A 180 napon túl visszaeső betegeknel (n = 102) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszpaltin karon 9,9 hónap volt (95%-os CI: 7, 12,6), szemben a ciszpaltin karon megfigyelt 6,3 hónappal (95%-os CI: 4,9, 9,5), a relatív hazard 0,75 (0,49, 1,16).

Gyermekek

A topotekánt gyermekgyógyászati populáción is vizsgálták, mindazonáltal korlátozott mennyiségű hatékonysági és biztonságossági adat áll rendelkezésre.

Egy nyílt vizsgálatban, amelybe recidív vagy progresszív szolid tumoros gyermekeket vontak be (n = 108, csecsemőtől 18 éves korig), a topotekánt 2,0 mg/m²-es kezdő adagban adták 30 perces infúzióban 5 napig, amit 3 hetenként megismételtek legfeljebb egy éven keresztül, a terápiás választól függően. A tumorfajták között volt Ewing sarcoma/primitív neuroectodermalis tumor, neuroblastoma, osteoblastoma és rhabdomyosarcoma. Antitumor aktivitást elsősorban neuroblastomás betegeknel mutattak ki. A recidív és refrakter szolid tumoros gyermekbetegeknel a topotekán toxicitása hasonló volt ahhoz, amit irodalmi adatok szerint felnőtt betegeknel észleltek. Ebben a vizsgálatban negyvenhat beteg (43%) kapott G-CFS-t 192 cikluson keresztül (42,1%); hatvanöt beteg (60%) kapott konzerv vörösvértest transzfúziót, és ötven beteg (46%) thrombocyta transzfúziót 139, ill. 159 cikluson keresztül (30,5%, ill. 34,9%). A myelosuppressio dóziskorlátozó toxicitásából kiindulva, egy refrakter szolid tumoros gyermekeken végzett farmakokinetikai vizsgálatban a legnagyobb tolerálható adagot (MTD) napi 2,0 mg/m²-ben határozták meg G-CFS adásával, és 1,4 mg/m²-ben G-CFS nélkül (lásd 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Intravénásan adva a topotekánt 0,5-1,5 mg/testfelület m² dózisokban, napi 30 perces infúzióban öt napon keresztül, a topotekán plazma clearance magas volt: 62 l/óra (SD 22), ami a májon áthaladó vér mennyiségének kb. kétharmadát teszi ki. A topotekán megoszlási térfogata is nagy volt, kb. 132 l (SD 57), és a felezési ideje viszonylag rövid, 2-3 órás. A farmakokinetikai paraméterek

összehasonlítása nem jelzett változást a farmakokinetikában az ötnapos kezelés alatt. A görbe alatti terület növekedése nagyjából arányos volt a dózisemelés mértékével. Ismételt napi adagolás esetén a topotekán nem vagy alig kimutatható mértékben kumulálódik, és a PK-érték változása többszöri adagolás után sem bizonyítható. A preklinikai vizsgálatok alapján a topotekán kötődése a plazmafehérjékhez alacsony (35%), továbbá megoszlása a vörsejtek és a plazma között meglehetősen homogén volt.

A topotekán eliminációját emberben nem vizsgálták részletesen. A topotekán clearance fő útja a laktongyűrű hidrolízise, melynek során egy nyitott gyűrűs karboxilát képződik.

A topotekán eliminációjának < 10%-a metabolizmussal történik. Az N-dezmetil metabolit, amely egy sejteken végzett vizsgálatban hasonló vagy kisebb aktivitást mutatott, mint az anyavegyület, megtalálható a vizeletben, a plazmában és a székletben. Az átlagos metabolit/anyavegyület AUC arány 10% alatt volt mind az összes topotekánra, mind a topotekán laktonra. A vizeletben egy topotekán O-glükuronid metabolitot és N-dezmetil-topotekánt azonosítottak.

Öt napi adag topotekán beadása után a gyógyszerből származó anyagok teljes visszanyerése az iv. adagolt dózis 71 – 6%-át tette ki. A vizeletben körülbelül 51% választódott ki teljes topotekán, és 3% pedig N-dezmetil-topotekán formájában. A széklettel a teljes topotekán 18%-a ürült, míg az N-dezmetil metabolitnak 1,7%-a távozott a széklettel. Összességében, az N-dezmetil metabolit átlagosan kevesebb mint 7%-át (4-9% között) tette ki az összes gyógyszerből származó anyagnak a vizeletben és a székletben. A topotekán-O-glükuronid és az N-dezmetil-topotekán-O-glükuronid kevesebb mint 2,0% volt a vizeletben.

Emberi máj mikroszomán nyert *in vitro* adatok szerint kevés N-dezmetilált topotekán képződik. A topotekán *in vitro* vizsgálatok során nem gátolta sem a humán P-450 CY1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2D6, CYP2E CYP3A és CYP4A enzimeket, sem a humán citoplazmatikus dihydropirimidin-oxidáz vagy xantin-oxidáz citoszol enzimet.

Ciszpaltinnal kombinációban adva (ciszpaltin az 1. napon, topotekán az 1.-5. napon), a topotekán clearance-e az 5. napon az 1. napi értékhez képest csökkent (19,1 l/óra/m² összehasonlítva a 21,3 l/óra/m² értékkel [n = 9]) (lásd 4.5 pont).

Kontroll csoporttal összehasonlítva, májkárosodásban szenvedő betegekben (szérum-bilirubin 1,5 és 10 mg/dl között) a plazma-clearance kb. 67%-ra csökkent. A topotekán felezési ideje kb. 30%-kal nőtt, de a megoszlási térfogatban egyértelmű változást nem észleltek. Az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) plazmaclearance-e májkárosodás esetén csak 10%-kal csökkent a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Vesekárosodás esetén (kreatininclearance 41-60 ml/perc) a plazmaclearance a kontroll csoporthoz viszonyítva kb. 67%-ra csökkent. A megoszlási térfogat kismértékben csökkent, és emiatt a topotekán felezési ideje csak 14%-kal nőtt. Közepesen súlyos vesekárosodás esetén a topotekán-clearance a kontroll csoport értékeinek 34%-ára csökken. Az felezési idő átlagosan 1,9 órától 4,9 órára nőtt.

Egy populációs vizsgálatban számos tényező, köztük az életkor, a testtömeg és az ascites, nem befolyásolta jelentősen az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) clearance-ét.

Gyermekek

A 30 perces infúzióban 5 napon át adagolt topotekán farmakokinetikáját két vizsgálatban értékelték. Az egyik vizsgálatban 1,4 mg/m² és 2,4 mg/m² közötti adagokat alkalmaztak refrakter szolid tumoros gyermekeknél (2-12 évesek, n = 18), serdülőknél (12-16 évesek, n = 9) és fiatal felnőtteknél (16-21 évesek, n = 9). A második vizsgálatban 2,0 mg/m² és 5,2 mg/m² közötti adagokat alkalmaztak leukaemiás gyermekeknél (n = 8), serdülőknél (n = 3) és fiatal felnőtteknél (n = 3). Ezekben a vizsgálatokban nem volt nyilvánvaló különbség a topotekán farmakokinetikájában a szolid tumoros

vagy leukaemiás gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél, azonban az egyértelmű következtetések levonásához kevés az adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hatásmechanizmusa miatt a topotekán emlőssejtekre (egerek lymphoma sejtjeire és emberi lymphocytákra) genotoxikus hatást fejt ki *in vitro*, és *in vivo* pedig egerek csontvelősejtjeire. Patkányokban és nyulakban a topotekán az embriók illetve a foetus elhalálózását okozta.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a topotekán nem befolyásolta a hímek vagy a nőtények fertilitását; azonban nőtényekben szuperovulációt és a preimplantációs veszteség enyhe emelkedését figyelték meg.

A topotekán karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Borkósav (E334)
Nátrium-hidroxid
Sósav (E507)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer, kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg
3 év.

Elkészített és hígított oldatok

A koncentrátnum kémiai és fizikai stabilitását $25 \pm 2^\circ\text{C}$ -on igazoltan 24 órán keresztül őrzi meg normál fényviszonyok között és 24 óráig 2°C - 8°C -on, fénytől védve.

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval való **hígítását követően** nyert oldat kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 4 óráig őrzi meg $25 \pm 2^\circ\text{C}$ -on, normális fényviszonyok között. A vizsgált koncentrátnumokat feloldás után $25 \pm 2^\circ\text{C}$ -on, sorrendben 12, illetve 24 óráig tárolták és ezt követően hígították tovább.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a használat közbeni tárolás időtartamáért és körülményeiért, ami 2°C - 8°C -on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve azokat az eseteket, amikor a feloldást/hígítást kontrollált, és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A feloldott és hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 mg topotekánt tartalmazó, I-es típusú, színtelen injekciós üveg (5 ml), szürke brómobutil gumidugóval és alumínium kupakkal, valamint lepattintható műanyag védőlappal lezárva. Minden egyes injekciós üveg védőhüvely csomagolással van ellátva.

A Topotecan Actavis 1 db, és 5 db injekciós üveget tartalmazó dobozban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az 1 mg-os Topotecan Actavis injekciós üvegének tartalmát 1,1 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell feloldani. A tiszta koncentrátum halványsárga színű, és az 1 mg-os Topotecan Actavis 10%-os rátöltése miatt 1 mg/ml topotekánt biztosít. Az elkészített oldat megfelelő mennyiségét 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzióval kell tovább hígítani a 25–50 mikrogramm/ml-es végkoncentráció eléréséig.

A rákellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni, nevezetesen:

1. A gyógyszer feloldását és hígítását kiképzett személyzetnek kell végeznie.
2. Az előkészítést erre kijelölt helyen, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.
3. Megfelelő, egyszer használatos védőkesztyűt, védőszemüveget, köpenyt és maszkot kell viselni.
4. Megfelelő megelőző intézkedésekkel kell megakadályozni, hogy a készítmény véletlenül a szembe kerüljön. Amennyiben a szer mégis a szembe kerül, bő vízzel ki kell mosni, majd egy orvossal meg kell vizsgáltatni.
5. Ha a készítmény bőrre kerül, nagymennyiségű vízzel alaposan öblítse le a területet. A kesztyűk levétele után mindig mosson kezet.
6. A személyzet terhes tagjai nem kezelhetnek citotoxikus készítményeket.
7. A citotoxikus gyógyszerek feloldásához és hígításához használt eszközöket (fecskendők, tűk stb.) megsemmisítéskor megfelelő gondossággal és elővigyázatossággal kell eljárni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. július 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Topotecan Actavis 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg topotekán (hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.

A feloldást követően 1 ml oldat 1 mg topotekánt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag: injekciós üvegenként 2,07 mg (0,09 mmol) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Sárga liofilizátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A topotekán monoterápiában javasolt relapszusos kis- és tüdőcarcinomában (SCLC) szenvedő betegek kezelésére, akiknél az elsővonalbeli terápia megismétlése nem tekinthető megfelelőnek (lásd 5.1 pont).

A topotekán ciszplatinnal kombinációban radiotherápia után kiújuló cervixcarcinomában szenvedő betegek, valamint a betegség IV B stádiumában lévő betegek kezelésére javasolt. Azoknak a betegeknek, akik korábban ciszplatint kaptak, hosszabb kezelésmentes időszakra van szükségük, a kombinációs terápia indokoltságának alátámasztása érdekében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A topotekán citosztatikus kemoterápia alkalmazására szakosodott egységben, és kizárólag kemoterápiában jártas orvos felügyelete mellett alkalmazható (lásd 6.6 pont).

Adagolás

Ha ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák, a ciszplatin teljes alkalmazási előírását is el kell olvasni.

Az első topotekán-kezelés alkalmazása előtt a beteg kiindulási neutrophil granulocytaszáma legalább $1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszáma legalább $100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl kell legyen (transzfúzió után, ha szükséges).

Kissejtes tüdőcarcinoma

Kezdő adag

Javasolt adagja napi 1,5 mg/testfelület m^2 , legalább 30 perces intravénás infúzióban, öt egymást követő napon át adva, az egyes ciklusok elkezdése között háromhetes szüneteket tartva. Ha a beteg jól tolerálja, a kezelés a betegség progressziójáig folytatható (lásd 4.8 és 5.1 pont).

További adagok

A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocytaszáma legalább $1 \times 10^9/l$, thrombocytaszáma legalább $100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocytaszám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot napi $0,25 \text{ mg/m}^2$ -rel kell csökkenteni napi $1,25 \text{ mg/testfelület m}^2\text{-re}$ (vagy ha szükséges, a későbbiekben $1,0 \text{ mg/testfelület m}^2\text{-re}$).

Hasonlóképpen kell csökkenteni az adagot, ha a thrombocytaszám $25 \times 10^9/l$ alá csökken. A klinikai vizsgálatok során felfüggesztették a kezelést, ha a dózist $1,0 \text{ mg/testfelület m}^2$ -ig csökkentve a mellékhatások továbbra is fennálltak és még további adagcsökkentés vált szükségessé.

Cervixcarcinoma

Kezdő adag

A topotekán javasolt adagja napi $0,75 \text{ mg/m}^2$, 30 perces intravénás infúzióban beadva az 1., 2. és 3. napon. A ciszplatint napi 50 mg/m^2 adagban intravénás infúzióban kell beadni az 1. napon, a topotekán adását követően. Ezt az adagolási sémát 21 naponként meg kell ismételni hat kezelési ciklusban, illetve a betegség progressziójáig.

További adagok

A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocytaszáma legalább $1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszáma legalább $100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocytaszám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot 20%-kal, napi $0,60 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni a következő kezelési ciklusokban (vagy ha szükséges, a későbbiekben napi $0,45 \text{ mg/m}^2$ -re).

Hasonló módon csökkenteni kell az adagot, ha a thrombocytaszám $25 \times 10^9/l$ alá csökken.

Adagolás vesekárosodásban szenvedő betegeknek

Monoterápia (kissejtes tüdőcarcinoma)

Nem áll elegendő adat rendelkezésre 20 ml/percnél alacsonyabb kreatinin-clearance-szel rendelkező betegek adagjára vonatkozóan. Korlátozott számú adat alapján mérsékelt vesekárosodásban szenvedőknél a dózist csökkenteni kell. Kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknek $20\text{-}39 \text{ ml/perc}$ közötti kreatinin-clearance esetén a topotekán ajánlott adagja monoterápiában napi $0,75 \text{ mg/testfelület m}^2$ öt egymást követő napon keresztül.

Kombinált kezelés (cervixcarcinoma)

Cervixcarcinomás betegeken topotekán és ciszplatin kombinációjával végzett klinikai vizsgálatokban csak azoknál a betegeknél kezdték el a kezelést, akik szérumkreatinin-értéke $\leq 1,5$ mg/dl volt. Amennyiben a topotekán/ciszplatin kombinált kezelés során a szérumkreatinin-érték meghaladja a 1,5 mg/dl-t, ajánlatos a ciszplatin alkalmazási előírásának a tanulmányozása, a ciszplatin dózis csökkentésének/fenntartásának eldöntéséhez. Cervixcarcinomás betegeknél a ciszplatin leállítását esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat a kezelés topotekán-monoterápiával történő folytatásához.

Gyermekek

Mivel gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, ezért a gyermekgyógyászati betegek Topotecan Actavis-kezeléséhez ajánlás nem adható (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Topotecan Actavis feloldást és hígítást követően intravénás infúzióként alkalmazható. Felhasználás előtt fel kell oldani, majd tovább kell hígítani (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer előkészítése és beadása előtt szükséges óvintézkedések

A gyógyszer feloldását és hígítását képzett személyzetnek kell végeznie. Az előkészítést erre kijelölt területen, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.

Megfelelő, egyszer használatos védőkesztyű, védőszemüveg és maszk viselése kötelező.

Óvintézkedésekkel kell biztosítani, hogy a gyógyszer ne kerülhessen a szembe. Amennyiben mégis a szembe kerül, a készítményt nagymennyiségű vízzel ki kell mosni, majd orvoshoz kell fordulni. Bőrrel való érintkezéskor az érintett területet nagymennyiségű vízzel kell lemosni. A kesztyűk levétele után mindig kezet kell mosni. Lásd 6.6 pont.

A személyzet terhes tagjai nem kezelhetnek citotoxikus készítményeket.

4.3 Ellenjavallatok

A topotekán ellenjavallt azoknak a betegeknél, akik

- anamnézisében szerepel a hatóanyaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni súlyos túlérzékenység,
- szoptatnak (lásd 4.6 pont),
- az első kezelés megkezdése előtt már súlyos csontvelőkárosodásban szenvednek, amit a kiindulási $1,5 \times 10^9/l$ alatti neutrophyl granulocytaszám és/vagy a $100 \times 10^9/l$ alatti thrombocytaszám bizonyít.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A hematológiai toxicitás dóziszfüggő, és a vér alakos elemeinek számát, beleértve a thrombocytaszámot is, rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán súlyos myelosuppressziót okozhat. Sepsishez vezető súlyos myelosuppresszióról és halálos kimenetelű sepsisről egyaránt beszámoltak topotekánnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A topotekán okozta neutropenia következtében neutropeniás colitis alakulhat ki. A topotekánnal végzett klinikai vizsgálatok során neutropeniás colitis miatti haláleseteket jelentettek. Azoknál a betegeknél, akiknél láz, neutropenia és ennek megfelelő jellegű hasi fájdalom jelentkezik, mérlegelni kell a neutropeniás colitis lehetőségét.

A topotekánnal kapcsolatban beszámoltak intersticiális tüdőbetegségről (ILD), amely néhány esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). A kialakulásában szerepet játszó rizikófaktorok közé tartozik az anamnézisben előforduló ILD, a tüdőfibrózis, a tüdőrák, a mellkasi besugárzás, valamint a

pneumotoxikus vegyületek és/vagy colonia stimuláló faktorok alkalmazása. A betegeknél figyelni kell az ILD-re utaló pulmonális tüneteket (pl. köhögés, láz, dyspnoea és/vagy hypoxia), és a topotekánt le kell állítani, ha az ILD új diagnózisát megerősítették.

A topotekán monoterápia és a ciszplatinnal kombinált topotekán adása általában klinikailag releváns thrombocytopeniával jár. Topotekán rendelésekor erre gondolni kell, pl. amikor olyan betegek kezelését mérlegelik, akiknél fokozott a tumorvérzés kockázata.

Amint az várható, a rossz teljesítmény-státuszú betegek (poor performance status, PS > 1) kevésbé reagálnak, és nő a szövődmények, úgymint a láz, a fertőzés és a sepsis gyakorisága (lásd 4.8 pont). Fontos a teljesítmény-státusz pontos megállapítása a kezelés ideje alatt, hogy bebizonyosodjon, a beteg állapota nem romlott a 3. teljesítmény-státusz szintig.

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával kapcsolatban súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 20 ml/perc) vagy cirrhosis miatt súlyos májkárosodásban (szérumbilirubin ≥ 10 mg/dl) szenvedő betegeken. A topotekán alkalmazása ezekben a betegcsoportokban nem ajánlott.

Kisszámú károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérumbilirubin) kapott háromhetenként öt napon keresztül 1,5 mg/testfelület-négyzetméter intravénás topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll elegendő adat rendelkezésre dózisajánláshoz ebben a betegcsoportban.

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, tehát gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vivo farmakokinetikai kölcsönhatás vizsgálatokat emberben nem végeztek.

A topotekán nem gátolja a humán mikroszomális P450 enzimeket (lásd 5.2 pont). Egy intravénás populációs vizsgálatban graniszetron, ondanszetron, morfin vagy kortikoszteroidok együttadása nem befolyásolta szignifikánsan az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) farmakokinetikáját.

Ha a topotekánt más kemoterápiás szerekkel kombinálják, előfordulhat, hogy mindegyik gyógyszer adagját csökkenteni kell a tolerálhatóság javítása érdekében. Ha azonban platina készítményekkel kombinálják, határozott szekvenciafüggő kölcsönhatás jelentkezik, aszerint, hogy a topotekán kezelés első vagy 5. napján adják a platina készítményt. Ha a topotekán adagolás 1. napján adnak ciszplatint vagy karboplatint, a tolerabilitás javítására mindegyik szert alacsonyabb dózisban kell adni, ahhoz képest, amilyen adagban ezek adhatók, ha a platina készítményt a topotekán-kezelés 5. napján adják.

Amikor 13 ovariumcarcinomás betegnek adtak topotekánt (napi $0,75 \text{ mg/m}^2$ 5 egymást követő napon) és ciszplatint (napi 60 mg/m^2 az 1. napon), kissé emelkedett az 5. napon az AUC-érték (12%, $n = 9$) és a C_{max} -érték (23%, $n = 11$). Nem valószínű, hogy ennek a növekedésnek klinikai jelentősége lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Mint minden citosztatikus kemoterápia esetén, ha bármelyik partner topotekán-kezelésben részesül, hatékony fogamzásgátló módszereket kell javasolni.

Fogamzóképes nők

Preklinikai vizsgálatokban a topotekán embriofoetális letalitást és malformatiókat okozott (lásd 5.3 pont). Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán foetális károsodást okozhat, és

ezért a fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell, hogy a topotekán-kezelés ideje alatt kerülniük kell a teherbeesést.

Terhesség

Ha a topotekánt terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a topotekán--kezelés ideje alatt teherbe esik, figyelmeztetni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokra.

Szoptatás

Szoptatás alatt a topotekán ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Bár nem ismert, hogy a topotekán kiválasztódik-e az anyatejbe, a kezelés megkezdésekor a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Mindazonáltal, más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán genotoxikus, így nem zárható ki, hogy hatással van a fertilitásra, akár a férfiakéra is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal, tartós fáradtság, illetve asthenia előfordulása esetén a járművezetés és gépek kezelése fokozott figyelmet igényel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dóziskereső vizsgálatokban, melyekbe 523, relapszusos ovariumcarcinómában és 631, relapszusos kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő beteget vontak be, topotekán-monoterápia esetén a hematológiai mellékhatás volt a dózist limitáló toxicitás. A toxicitás előre becsülhető és reverzibilis volt. Kumulatív hematológiai vagy nem hematológiai toxicitás jelei nem mutatkoztak.

A cervixcarcinómában végzett klinikai vizsgálatokban a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott topotekán mellékhatás-profilja összhangban van a topotekán-monoterápiában megfigyelttel. A teljes hematológiai toxicitás alacsonyabb a topotekán-ciszplatin kombinációval kezelt betegekben, mint topotekán-monoterápia esetén, de magasabb, mint amikor a ciszplatint önmagában adják.

További mellékhatásokat észleltek, amikor a topotekánt ciszplatinnal kombinációban alkalmazták. Ugyanakkor ezek a mellékhatások ciszplatin-monoterápia esetén is jelentkeztek, de nem voltak összefüggésbe hozhatók a topotekánnal. A ciszplatin alkalmazási előírását figyelembe kell venni a ciszplatin alkalmazásával kapcsolatos összes mellékhatás megismeréséhez.

A topotekán-monoterápiával kapcsolatos integrált biztonságossági adatok az alábbiakban vannak összefoglalva.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbiakban a nemkívánatos reakciók szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint (összes jelentett esemény) vannak csoportosítva. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), beleértve az izolált eseteket is és nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nagyon gyakori: fertőzés

Gyakori: sepsis¹

¹Sepsis miatti halálesetekről számoltak be a topotekánnal kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont)

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: lázas neutropenia,
neutropenia (lásd alább „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek”),
thrombocytopenia,
anaemia,
leukopenia.

Gyakori: pancytopenia

Nem ismert: súlyos vérzés (thrombocytopeniával társuló)

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: túlérzékenységi reakció, beleértve a bőrkiütést

Ritka: anaphylaxiás reakció
angiooedema
urticaria.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: anorexia (amely súlyos lehet).

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek

Ritka: intersticiális tüdőbetegség (néhány esetben fatális kimenetelű).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hányinger, hányás és hasmenés (melyek mindegyike súlyos lehet), székrekedés
,
hasi fájdalom¹
mucositis.

²Neutropeniás colitist, ezen belül a topotekán okozta neutropenia szövődményeként halálos kimenetelű neutropeniás colitist jelentettek (lásd 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Gyakori: hyperbilirubinaemia

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: alopecia

Gyakori: viszketés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori:

pyrexia
asthenia
fáradtság.

Gyakori:

rossz közérzet.

Nagyon ritka:

extravasatio³
³Extravasatiót nagyon ritkán jelentettek. A reakciók enyhék voltak, és általában nem igényeltek specifikus kezelést.

A fentiekben felsorolt mellékhatások valószínűleg gyakrabban fordulnak elő azoknál a betegeknél, akiknek rosszabb a teljesítmény-státuszuk (lásd 4.4 pont).

Az alábbiakban felsorolt hematológiai és nem hematológiai nemkívánatos események gyakorisági adatai azokra a mellékhatás bejelentésekre vonatkoznak, amelyeket a topotekán-kezeléssel összefüggőnek/valószínűleg összefüggőnek tartanak.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hematológiai mellékhatások

Neutropenia: Súlyosfokban (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$) jelentkezett az első kezelés alkalmával a betegek 55%-ánál, tartama $\geq$ hét nap volt 20%-nál, és összességében a betegek 77%-ánál fordult elő (a kezelési ciklusok 39%-ában). A súlyos neutropeniával kapcsolatban láz vagy fertőzés az első kezelés alkalmával a betegek 16%-ánál fordult elő, és összességében a betegek 23%-ánál (a kezelési ciklusok 6%-ában). A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a kilencedik nap, és medián tartama hét nap volt. Az összes kezelési ciklus 11%-ában a súlyos neutropenia hét napnál tovább tartott. A klinikai vizsgálatokban kezelt összes beteg (beleértve mind azokat, akiknél kifejlődött a súlyos neutropenia és akiknél nem) 11%-ánál (a kezelési ciklusok 4%-ában) jelentkezett láz, és 26%-ánál (a kezelési ciklusok 9%-ában) alakult ki fertőzés. Ezenfelül az összes kezelt beteg 5%-ánál (a kezelési ciklusok 1%-ában) fejlődött ki sepsis (lásd 4.4 pont).

Thrombocytopenia: Súlyos mértékű (thrombocytaszám kevesebb, mint $25 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ánál (a kezelési ciklusok 8%-ában), közepesen súlyos (thrombocytaszám $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ánál (a kezelési ciklusok 15%-ában) fordult elő. A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 15. nap, és medián tartama öt nap volt. Thrombocyta transzfúzióra a kezelési ciklusok 4%-ában került sor. A thrombocytopenia jelentősebb szövődményeiről, köztük fatális kimenetelű tumorvérzésekről, nem gyakran számoltak be.

Anaemia: Közepesen súlyos és súlyos anaemia ($Hb \leq 8,0$ g/dl) a betegek 37%-ánál (a kezelési ciklusok 14%-ában) fordult elő. Vörösvértest transzfúziót a betegek 52%-a kapott (a kezelési ciklusok 21%-ában).

Nem hematológiai mellékhatások

Gyakran jelzett nem hematológiai hatások voltak a gastrointestinalis hatások mint hányinger (52%), hányás (32%), hasmenés (18%), székrekedés (9%), mucositis (14%). A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) hányinger, hányás, hasmenés és nyálkahártya-gyulladás előfordulása sorrendben 4, 3, 2, ill. 1% volt.

Enyhe abdominalis fájdalmat a betegek 4%-ánál észleltek.

Fáradtságot a betegek kb. 25%-ánál, astheniát 16%-ánál figyeltek meg a topotekán-kezelés alatt. A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fáradtság és asthenia előfordulása sorrendben 3, ill. 3% volt.

Teljes vagy kifejezett alopecia a betegek 30%-ánál, részleges alopecia 15%-ánál fordult elő.

Egyéb súlyos hatások, amelyek a betegeknél előfordultak, és kapcsolatban vagy valószínűleg kapcsolatban voltak a topotekán--kezeléssel: anorexia (12%), rossz közérzet (3%) és hyperbilirubinaemia (1%).

Túlérzékenységi reakciók, köztük bőrkiütés, urticaria, angiooedema és anaphylaxiás reakciók, ritkán jelentkeztek. A klinikai vizsgálatok során a betegek 4%-ánál jelentettek bőrkiütést, és 1,5%-uknál pruritust.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról számoltak be intravénás topotekánnal (amikor az ajánlott dózis legfeljebb 10-szeresét adták be), illetve topotekán kapszulával kezelt betegeknél (az ajánlott dózis legfeljebb 5-szöröse került beadásra). A túladagolás által okozott, megfigyelt panaszok és tünetek megegyeznek a topotekán ismert nemkívánatos hatásaival (lásd 4.8 pont). A túladagolás elsődleges szövődményei a csontvelő szuppresszió és a mucositis. Ezen túlmenően intravénásan adott topotekán túladagolásakor emelkedett májenzimszintről számoltak be.

A túladagolt topotekán antidotuma nem ismert. A további intézkedéseket annak megfelelően kell megtenni, ahogyan az klinikailag indokolt, illetve a nemzeti mérgezési centrum ajánlásainak megfelelően, ahol ilyen intézmény működik.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01X X17

A topotekán tumorellenes hatása a topoizomeráz-I enzim gátlása révén fejti ki. Ez az enzim a DNS replikációban játszik fontos szerepet azért, hogy csökkenti a replikálódó villán fellépő torziós terhelést. A topotekán a katalitikus folyamat közbenső részét képező, az enzim és a kettéhasított DNS által alkotott kovalens komplexumot stabilizálja, és így módon gátolja a topoizomeráz-I enzimet. A topoizomeráz-I topotekán általi gátlásának celluláris következménye a fehérjéhez kötött DNS szálak kettéhasadása.

Relapszusos CLC

Egy fázis III vizsgálatban (478. sz. vizsgálat) orális topotekán és a legjobb tüneti kezelés, ún. Best Supportive Care (BSC) (n = 71) alkalmazását hasonlították össze önmagában alkalmazott BSC-vel [n = 70] olyan betegeknél, akiknél relapszus alakult ki az elsővonalbeli kezelés után (a progresszióig eltelt medián idő [TTP] az elsővonalbeli kezeléstől számítva: 84 nap orális topotekán és BSC, 90 nap BSC esetén), valamint olyanoknál, akiknél az újabb kezelést intravénás kemoterápiával nem látták megfelelőnek. Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél a teljes túlélés tekintetében statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott, a csak BSC-vel kezelt betegekhez viszonyítva (log-rang próba p = 0,0104). Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt csoportban a nem korrigált relatív házárd a csak BSC-ben részesülőkhöz viszonyítva 0,64 volt (95%-os CI: 0,45; 0,90). A medián túlélés a topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél 25,9 hét volt (95%-os CI: 18,3; 31,6), összehasonlítva a csak BSC-t kapó betegeknél észlelt 13,9 héttel (95%-os CI: 11,1; 18,6) (p = 0,0104).

A betegek tünetekre vonatkozó önértékelésének nyílt elemzése az orális topotekánnal és BSC-vel végzett kezelés tünetekre gyakorolt kedvező hatásának konzisztens trendjét mutatta.

Egy fázis II (065. sz. vizsgálat) és egy fázis III vizsgálatot (396. sz. vizsgálat) végeztek az orális topotekán és az intravénás topotekán hatásosságának összehasonlítására olyan betegeken, akiknél relapszus alakult ki ≥ 90 nappal egy korábbi kemoterápiás kezelés befejezése után (lásd 1. táblázat). A betegek az önértékeléséhez mindkét vizsgálatban egy nyílt, a tüneteket értékelő skálát alkalmaztak, aminek alapján az orális topotekán és az intravénás topotekán hasonló mértékben enyhítette a tüneteket a kezelésre reagáló relapszusos SCLC-s betegeknél.

1. táblázat. A túlélés, a válaszarány és a progresszióig eltelt idő összegzése orális és intravénás topotekánnal kezelt SCLC-s betegeknél

	065 sz. vizsgálat		396 sz. vizsgálat	
	Orális topotekán	Intravénás topotekán	Orális topotekán	Intravénás topotekán
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Átlagos túlélés (hetek) (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Válaszarány (%) (95%-os 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)
A válaszarányban mutakozó különbség (95%-os CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
A progresszióig eltelt medián idő (hetek) (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,99 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = a kezelt betegek száma.

CI = konfidencia intervallum.

Egy másik, randomizált fázis III vizsgálatban, melyben az iv. topotekánt hasonlították össze ciklofoszfamiddel, doxorubicinnal és vinkrisztinnel (CAV) relapszusos, a kezelésre reagáló SCLC-s betegeknél, a teljes reakciós arány topotekánra 24,3% volt, összehasonlítva a CAV csoportban észlelt 18,3%-kal. A progresszióig eltelt medián idő hasonló volt a két csoportban (13,3 hét, illetve 12,3 hét). A medián túlélés a két csoportban 25,0, illetve 24,7 hét volt. A túlélés kockázati aránya az iv. topotekán esetében a CAV-hoz viszonyítva 1,04 volt (95%-os CI 0,78–1,40).

A kombinált hissejtes tüdőrák programban (n = 480) a topotekánra reagálók aránya 20,2% volt a relapszusos, az elsővonalbeli kezelésre reagáló betegek körében. A medián túlélés 30,3 hét volt (95%-os CI: 27,6, 33,4).

Refrakter (az elsővonalbeli kezelésre nem reagáló) SCLC-s betegek egy csoportjában a reakciós arány topotekánra 4,0% volt.

Cervixcarcinoma

Egy, a Gynaecological Oncology Group által végzett randomizált összehasonlító fázis III vizsgálatban (GOG 0179) a topotekán plusz ciszplatint (n = 147) hasonlították össze önmagában adott ciszplatinnal (n = 146), hisztológiailag igazolt, perzisztáló, rekurrens IVB stádiumú cervixcarcinoma kezelésében, amikor műtéti és/vagy irradiációs gyógykezelés nem volt alkalmazható. A topotekán és ciszplatint az általános túlélés szempontjából statisztikailag szignifikánsan előnyösebb volt, mint a ciszplatint-monoterápia, az interim analízisek szerinti korrekcióval (log-rang próba p = 0,033).

2. táblázat. Vizsgálati eredmények-GOG-0179 vizsgálat

ITT populáció		
	Ciszpaltin 50 mg/m ² d.1 q21 d.	Ciszpaltin 50 mg/m ² d.1 + topotekán 0,75 mg/ m ² dx3 q21
Túlélés (hónapok)	(n = 146)	(n = 147)
Középérték (95%-os CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Relatív házard (95%-os CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank próba p-érték	0,033	
Ciszpaltin kemoradioterápiában előzőleg nem részesült betegek		
	Ciszpaltin	Topotekán/ciszpaltin
Túlélés (hónapok)	(n = 46)	(n = 44)
Középérték (95%-os CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,5, 17,7)
Relatív házard (95%-os CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
Előzőleg ciszpaltin kemoradioterápiában részesült betegek		
	Ciszpaltin	Topotekán/ciszpaltin
Túlélés (hónapok)	(n = 72)	(n = 69)
Középérték (95%-os CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Relatív házard (95%-os CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

A ciszpaltin kemoradioterápia után 180 napon belül visszaeső betegeknel (n = 39) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszpaltin karon 4,6 hónap volt (95%-os CI: 2,6, 6,1), szemben a ciszpaltin karon megfigyelt 4,5 hónappal (95%-os CI: 2,9, 9,6), a relatív házard 1,15 (0,59, 2,23). A 180 napon túl visszaeső betegeknel (n = 102) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszpaltin karon 9,9 hónap volt (95%-os CI: 7, 12,6), szemben a ciszpaltin karon megfigyelt 6,3 hónappal (95%-os CI: 4,9, 9,5), a relatív házard 0,75 (0,49, 1,16).

Gyermekek

A topotekánt gyermekgyógyászati populáción is vizsgálták, mindazonáltal korlátozott mennyiségű hatékonysági és biztonságossági adat áll rendelkezésre.

Egy nyílt vizsgálatban, amelybe recidív vagy progresszív szolid tumoros gyermekeket vontak be (n = 108, csecsemőtől 18 éves korig), a topotekánt 2,0 mg/m²-es kezdő adagban adták 30 perces infúzióban 5 napig, amit 3 hetenként megismételtek legfeljebb egy éven keresztül, a terápiás választól függően. A tumorfajták között volt Ewing sarcoma/primitív neuroectodermalis tumor, neuroblastoma, osteoblastoma és rhabdomyosarcoma. Antitumor aktivitást elsősorban neuroblastomás betegeknel mutattak ki. A recidív és refrakter szolid tumoros gyermekbetegeknel a topotekán toxicitása hasonló volt ahhoz, amit irodalmi adatok szerint felnőtt betegeknel észleltek. Ebben a vizsgálatban negyvenhat beteg (43%) kapott G-CFS-t 192 cikluson keresztül (42,1%); hatvanöt beteg (60%) kapott konzerv vörösvértest transzfúziót, és ötven beteg (46%) thrombocyta transzfúziót 139, ill. 159 cikluson keresztül (30,5%, ill. 34,9%). A myelosuppressio dóziskorlátozó toxicitásából kiindulva, egy refrakter szolid tumoros gyermekeken végzett farmakokinetikai vizsgálatban a legnagyobb tolerálható adagot (MTD) napi 2,0 mg/m²-ben határozták meg G-CFS adásával, és 1,4 mg/m²-ben G-CFS nélkül (lásd 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Intravénásan adva a topotekánt 0,5-1,5 mg/testfelület m² dózisokban, napi 30 perces infúzióban öt napon keresztül, a topotekán plazma clearance magas volt: 62 l/óra (SD 22), ami a májon áthaladó vér mennyiségének kb. kétharmadát teszi ki. A topotekán megoszlási térfogata is nagy volt, kb. 132 l (SD 57), és a felezési ideje viszonylag rövid, 2-3 órás. A farmakokinetikai paraméterek

összehasonlítása nem jelzett változást a farmakokinetikában az ötnapos kezelés alatt. A görbe alatti terület növekedése nagyjából arányos volt a dózisemelés mértékével. Ismételt napi adagolás esetén a topotekán nem vagy alig kimutatható mértékben kumulálódik, és a PK-érték változása többszöri adagolás után sem bizonyítható. A preklinikai vizsgálatok alapján a topotekán kötődése a plazmafehérjékhez alacsony (35%), továbbá megoszlása a vörsejtek és a plazma között meglehetősen homogén volt.

A topotekán eliminációját emberben nem vizsgálták részletesen. A topotekán clearance fő útja a laktongyűrű hidrolízise, melynek során egy nyitott gyűrűs karboxilát képződik.

A topotekán eliminációjának < 10%-a metabolizmussal történik. Az N-dezmetil metabolit, amely egy sejteken végzett vizsgálatban hasonló vagy kisebb aktivitást mutatott, mint az anyavegyület, megtalálható a vizeletben, a plazmában és a székletben. Az átlagos metabolit/anyavegyület AUC arány 10% alatt volt mind az összes topotekánra, mind a topotekán laktonra. A vizeletben egy topotekán O-glükuronid metabolitot és N-dezmetil-topotekánt azonosítottak.

Öt napi adag topotekán beadása után a gyógyszerből származó anyagok teljes visszanyerése az iv. adagolt dózis 71 – 6%-át tette ki. A vizeletben körülbelül 51% választódott ki teljes topotekán, és 3% pedig N-dezmetil-topotekán formájában. A széklettel a teljes topotekán 18%-a ürült, míg az N-dezmetil metabolitnak 1,7%-a távozott a széklettel. Összességében, az N-dezmetil metabolit átlagosan kevesebb mint 7%-át (4-9% között) tette ki az összes gyógyszerből származó anyagnak a vizeletben és a székletben. A topotekán-O-glükuronid és az N-dezmetil-topotekán-O-glükuronid kevesebb mint 2,0% volt a vizeletben.

Emberi máj mikroszomán nyert *in vitro* adatok szerint kevés N-dezmetilált topotekán képződik. A topotekán *in vitro* vizsgálatok során nem gátolta sem a humán P-450 CY1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A és CYP4A enzimeket, sem a humán citoplazmatikus dihydropirimidin-oxidáz vagy xantin-oxidáz citoszol enzimet.

Cisplatinnal kombinációban adva (cisplatin az 1. napon, topotekán az 1.-5. napon), a topotekán clearance-e az 5. napon az 1. napi értékhez képest csökkent (19,1 l/óra/m² összehasonlítva a 21,3 l/óra/m² értékkel [n = 9]) (lásd 4.5 pont).

Kontroll csoporttal összehasonlítva májkárosodásban szenvedő betegekben (szérum-bilirubin 1,5 és 10 mg/dl között) a plazma-clearance kb. 67%-ra csökkent. A topotekán felezési ideje kb. 30%-kal nőtt, de a megoszlási térfogatban egyértelmű változást nem észleltek. Az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) plazmaclearance-e májkárosodás esetén csak 10%-kal csökkent a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Vesekárosodás esetén (kreatininclearance 41-60 ml/perc) a plazmaclearance a kontroll csoporthoz viszonyítva kb. 67%-ra csökkent. A megoszlási térfogat kismértékben csökkent, és emiatt a topotekán felezési ideje csak 14%-kal nőtt. Közepesen súlyos vesekárosodás esetén a topotekán-clearance a kontroll csoport értékeinek 34%-ára csökken. Az felezési idő átlagosan 1,9 órától 4,9 órára nőtt.

Egy populációs vizsgálatban számos tényező, köztük az életkor, a testtömeg és az ascites, nem befolyásolta jelentősen az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) clearance-ét.

Gyermekek

A 30 perces infúzióban 5 napon át adagolt topotekán farmakokinetikáját két vizsgálatban értékelték. Az egyik vizsgálatban 1,4 mg/m² és 2,4 mg/m² közötti adagokat alkalmaztak refrakter szolid tumoros gyermekeknél (2-12 évesek, n = 18), serdülőknél (12-16 évesek, n = 9) és fiatal felnőtteknél (16-21 évesek, n = 9). A második vizsgálatban 2,0 mg/m² és 5,2 mg/m² közötti adagokat alkalmaztak leukaemiás gyermekeknél (n = 8), serdülőknél (n = 3) és fiatal felnőtteknél (n = 3). Ezekben a vizsgálatokban nem volt nyilvánvaló különbség a topotekán farmakokinetikájában a szolid tumoros

vagy leukaemiás gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél, azonban az egyértelmű következtetések levonásához kevés az adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hatásmechanizmusa miatt a topotekán emlőssejtekre (egerek lymphoma sejtjeire és emberi lymphocytákra) genotoxikus hatást fejt ki *in vitro*, és *in vivo* pedig egerek csontvelősejtjeire. Patkányokban és nyulakban a topotekán az embriók illetve a foetus elhalálózását okozta.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a topotekán nem befolyásolta a hímek vagy a nőtények fertilitását; azonban nőtényekben szuperovulációt és a preimplantációs veszteség enyhe emelkedését figyelték meg.

A topotekán karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Borkősav (E334)
Nátrium-hidroxid
Sósav (E507)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer, kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg
3 év.

Elkészített és hígított oldatok

A koncentrátnum kémiai és fizikai stabilitását $25 \pm 2^\circ\text{C}$ -on igazoltan 24 órán keresztül őrzi meg normál fényviszonyok között és 24 óráig 2°C - 8°C -on, fénytől védve.

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval való **hígítását követően** nyert oldat kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 4 óráig őrzi meg $25 \pm 2^\circ\text{C}$ -on, normális fényviszonyok között. A vizsgált koncentrátnumokat feloldás után $25 \pm 2^\circ\text{C}$ -on, sorrendben 12, illetve 24 óráig tárolták és ezt követően hígították tovább.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a használat közbeni tárolás időtartamáért és körülményeiért, ami 2°C - 8°C -on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve azokat az eseteket, amikor a feloldást/hígítást kontrollált, és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A feloldott és hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 mg topotekánt tartalmazó, I-es típusú, színtelen injekciós üveg (8 ml), szürke brómobutil gumidugóval és alumínium zárszalaggal védett, lepattintható műanyag kupakkal. Minden egyes injekciós üveg védőhüvely csomagolással van ellátva.

A Topotecan Actavis 1 db, és 5 db injekciós üveget tartalmazó dobozban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Topotecan Actavis 4 mg injekciós üveg tartalmát 4 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell feloldani. A tiszta koncentrátum halványsárga színű, és 1 mg/ml topotekánt tartalmaz. Az elkészített oldat megfelelő mennyiségét 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos infúzióval kell tovább hígítani a 25 és 50 µg/ml-es végkoncentráció eléréséig.

A rákellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni, nevezetesen:

1. A gyógyszer feloldását és hígítását kiképzett személyzetnek kell végeznie.
2. Az előkészítést erre kijelölt helyen, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.
3. Megfelelő, egyszer használatos védőkesztyűt, védőszemüveget, köpenyt és maszkot kell viselni.
4. Megfelelő megelőző intézkedésekkel kell megakadályozni, hogy a készítmény véletlenül a szembe kerüljön. Amennyiben a szer mégis a szembe kerül, az érintett területet nagymennyiségű vízzel kell lemosni, majd orvoshoz kell fordulni.
5. Ha a készítmény bőrre kerül, nagymennyiségű vízzel alaposan öblítse le a területet. A kesztyűk levétele után mindig mosson kezet.
6. A személyzet terhes tagjai nem kezelhetnek citotoxikus készítményeket.
7. A citotoxikus gyógyszerek feloldásához és hígításához használt eszközöket (fecskendők, tűk stb.) megsemmisítésekor megfelelő gondossággal és elővigyázatossággal kell eljárni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkuregi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Izland

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. július 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ÉS EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN

A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Románia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás 4.2 pont).

C A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Topotecan Actavis 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg topotekán (hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.
A feloldást követően 1 ml koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot (E421), borkősavat (E334), sósavat (E507) és nátrium-hidroxidot tartalmaz.
További információkért lapozza fel a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 × 1 mg-os injekciós üveg
5 × 1 mg-os injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás és hígítás után intravénás infúzióként való alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus, különleges kezelési utasításokat igényel (lásd a betegtájékoztatót)!
Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Izland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Topotecan Actavis 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖLÉRTÉKRE, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Topotecan Actavis 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 4 mg topotekán (hidroklorid formájában).
A feloldást követően 1 ml koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot (E421), borkősavat (E334), sósavat (E507) és nátrium-hidroxidot tartalmaz. További információkért lapozza fel a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 × 4 mg-os injekciós üveg
5 × 4 mg-os injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás és hígítás után intravénás infúzióként való alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus, különleges kezelési utasításokat igényel (lásd a betegtájékoztatót).
Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az injekciós üveg az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Izland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Topotecan Actavis 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFÖLÉRTÉKRE, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Topotecan Actavis 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Topotecan Actavis 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

topotekán

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szükség lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelő orvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Topotecan Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Topotecan Actavis alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Topotecan Actavis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Topotecan Actavis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Topotecan Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható ?

A Topotecan Actavis a topotekán nevű hatóanyagot tartalmazza, amely segít elpusztítani a daganatsejteket.

A Topotecan Actavis az alábbiak kezelésére szolgál:

- kemoterápia után visszatérő kissejtes tüdőrák
- sebészeti vagy sugárkezeléssel nem kezelhető, előrehaladott méhnyakrák. Ebben az esetben a Topotecan Actavis-t ciszplatint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel kombinálják.

2. Tudnivalók a Topotecan Actavis alkalmazása előtt

Nem kaphat Topotecan Actavis-t:

- ha allergiás a topotekánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat. A szoptatást a Topotecan Actavis-kezelés elindítása előtt fel kell függeszteni.
- ha vesejeteinek száma túl alacsony.

Közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike vonatkozhat Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Topotecan Actavis alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Önnek bármilyen veseproblémája van. Ilyen esetekben szükségessé válhat a Topotecan Actavis adagjának módosítása. A Topotecan Actavis nem javasolt súlyos vesekárosodás esetén.
- ha májproblémái vannak. A Topotecan Actavis alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodás esetén.
- ha tüdőgyulladása van, ami olyan tünetekkel jár együtt, mint a köhögés, láz, és nehézlégzés; lásd még a 4. „Lehetséges mellékhatások” című pontot.

A Topotecan Actavis csökkentheti a véralvadásért felelős sejtek (vérlemezkék) számát, ami még viszonylag jelentéktelen sérülések, pl. egy kisebb vágás esetén is súlyos vérzéshez vezethet. Ritkán még ennél is súlyosabb vérzés léphet fel. Kérjen tanácsot kezelőorvosától arra vonatkozóan, hogy miként lehet a vérzés kockázatát a legkisebbre csökkenteni.

A mellékhatások gyakrabban fordulnak elő a rossz általános egészségi állapotban lévő betegeknél. A kezelőorvos a kezelés alatt felméri az Ön általános egészségi állapotát, Önnek pedig tájékoztatnia kell a kezelőorvosát arról, ha láza vagy fertőzése van, illetve bármilyen oknál fogva nem érzi jól magát.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan csupán korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre, ezért kezelésük a készítménnyel nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Topotecan Actavis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

A Topotecan Actavis-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. Ha terhes vagy úgy gondolja, hogy teherbe eshet, erről azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A terhesség/gyermeknemzés elkerülése érdekében a kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni. Kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Azok a betegek, akik aggódnak a gyógyszer termékenységre gyakorolt hatása miatt, a terápia előtt kezelőorvosuktól kérjenek tanácsot a termékenységgel és családtervezéssel kapcsolatosan.

A Topotecan Actavis-szal folytatott kezelés alatt tilos szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Topotecan Actavis fáradtságot vagy gyengeséget idézhet elő.

Ha ezeket tapasztalja, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket.

A Topotecan Actavis nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer injekciós üvegként kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, tehát gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TOPOTECAN ACTAVIS-T?

Az Ön Topotecan Actavis adagja a következőktől függ:

- a kezelendő betegségtől,
- az Ön testfelületétől (m^2),
- a kezelés előtt és alatt elvégzett vérvizsgálatok eredményeitől,
- attól, hogy Ön mennyire jól tűri a kezelést.

Felnőttek

Kissejtes tüdőrák

A szokásos adag 1,5 mg / testfelület m^2 naponta egyszer, 5 napon keresztül. Ezt a kezelési ciklust általában háromhetente fogják megismételni.

Méhnyakrák

A szokásos adag 0,75 mg / testfelület m² naponta egyszer, 3 napon keresztül. Ezt a kezelési ciklust általában háromhetente fogják megismételni.

A méhnyakrák kezelésére ezt a készítményt egy másik, ciszplatint tartalmazó daganatellenes szerrel együtt fogják alkalmazni. A ciszplatintról további információk olvashatók az adott gyógyszer betegtájékoztatójában.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának az Ön veseműködésétől függően csökkentenie kell az Ön gyógyszeradagját.

Hogyan kell elkészíteni a Topotecan Actavis-t?

A topotecán por formájában kerül forgalomba, melyből egy koncentrátum, majd abból egy infúziós oldat készíthető. A port fel kell oldani, majd az így keletkező koncentrátumot beadás előtt tovább kell hígítani.

Hogyan adják be Önnek a Topotecan Actavis-t

Egy orvos vagy nővér a feloldott és felhígított Topotecan Actavis oldatot infúzió formájában adja be Önnek, rendszerint a karba bekötve, mintegy 30 perc alatt.

Ha az előírtnál több Topotecan Actavis-t kapott

Mivel ezt a gyógyszert kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, nagyon kicsi a valószínűsége annak, hogy túl sok gyógyszert kap. Amennyiben mégis túladagolná a gyógyszert, kezelőorvosa folyamatosan ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat. Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha aggódik amiatt, hogy mennyi gyógyszert adtak be Önnek.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalja. Ezek kórházi kezelést igényelhetnek és akár életveszélyesek is lehetnek.

- **Fertőzések** (nagyon gyakori; 10-ből 1nél több beteget érinthet), az alábbi tünetekkel:
 - láz
 - az általános állapot súlyos romlása
 - helyi tünetek, pl. torokfájás, vizeléskor jelentkező égő érzés
 - a súlyos gyomorfájdalom, láz és esetleg hasmenés (ritkán véres hasmenés) a bélgyulladás (neutropéniás kolitisz) tünetei lehetnek.

A Topotecan Actavis csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni ellenállóképességét.

- **Tüdőgyulladás** (ritka; 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet), olyan tünetekkel, mint:
 - nehézlégzés
 - köhögés
 - láz

Ez a súlyos állapot (intersticiális tüdőbetegség) nagyobb eséllyel alakul ki, ha Önnek jelenleg tüdőproblémái vannak, vagy ha előzőleg sugárkezelésben részesült, vagy tüdőre ható gyógyszereket szedett, lásd még a 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések” c. részét. Ez az állapot végzetes lehet.

Súlyos, allergiás (anafilaxiás) reakciók (ritkán fordulnak elő, 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek), tüneteik a következők:

- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok vízenyős duzzanata, nehézlégzés, alacsony vérnyomás, és viszkető bőrkiütések.

A Topotecan Actavis egyéb mellékhatásai, többek között:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek)

- Általános fáradtság és gyengeségérzet, amelyek a vérsejtek csökkent számának (vérszegénység) tünetei is lehetnek. Bizonyos esetekben szükség lehet vörátömlesztésre.
- A vérben keringő fehérvérsejtek (leukociták) számának csökkenése. A neutrofil granulociták (egyfajta fehérvérsejtek) rendellenesen alacsony száma, amit akár láz is kísérhet.
- Szokatlan, néha súlyos véraláfutások vagy vérzések, amit a véralvadást elősegítő sejtek (vérlemezkék) számának csökkenése okoz.
- Testtömeg- és étvágycsökkenés (anorexia); kimerültség; gyengeség.
- Hányinger, hányás, hasmenés, gyomorfájás, székrekedés
- A száj, illetve az emésztőrendszer belső felszínét borító nyálkahártya gyulladása
- Láz
- Fertőzések
- Hajhullás.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók (beleértve a bőrkiütést is).
- Rendellenesen magas bilirubinszint, amely vegyület a májban keletkezik a vörösvértestek lebomlásának végtermékeként. A tünetek között szerepelhet a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság).
- Minden vérsejt számának csökkenése (páncitopénia).
- Rosszullét.
- A vér súlyos fertőzése, ami végzetes is lehet.
- Viszketés (pruritusz).

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Folyadékfelszaporodás miatt kialakuló duzzanat (angioödéma), pl. a szemek és ajkak körül, valamint a kézfejen a lábakon és a torokban. Súlyos esetben nehézlégzést is előidézhet.
- Viszkető bőrkiütés (vagy csalánkiütés)

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Enyhe fájdalom és gyulladás az injekció beadásának helyén, ami akkor fordul elő, ha a gyógyszer véletlenül a szövetek közé kerül (extravazáció), pl. szivárgás miatt.

Amennyiben mélynyakrák elleni kezelésben részesül, az esetleg jelentkező mellékhatásokat a Topotecan Actavis mellett alkalmazott másik gyógyszer (ciszpaltin) is előidézheti.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Topotecan Actavis-t tárolni ?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Feloldást és hígítást követő tárolás

A koncentrátum kémiai és fizikai stabilitását $25 \pm 2^\circ\text{C}$ -on igazoltan 24 órán keresztül őrzi meg normál fényviszonyok között, és 24 óráig $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ -on, fénytől védve.

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval való hígítását követően nyert oldat kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 4 óráig őrzi meg $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ -on, normális fényviszonyok között. A vizsgált koncentrátumokat feloldás után $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ -on, sorrendben 12, illetve 24 óráig tárolták és ezt követően hígították tovább.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a használat közbeni tárolás időtartamáért és körülményeiért, ami $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ -on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve azokat az eseteket, amikor a feloldást/hígítást kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Topotecan Actavis

- A készítmény hatóanyaga a topotekán injekciós üvegenként 1 mg (10% rátöltéssel) vagy 4 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában). A feloldást követően a koncentrátum milliliterenként 1 mg topotekánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mannit (E421), borkősav (E334), sósav (E507) és nátrium-hidroxid.

Milyen a Topotecan Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Topotecan Actavis 1-es típusú színtelen injekciós üvegben, szürke brómobutil gumidugóval és alumínium kupakkal, valamint lepattintható műanyag védőlappal lezárva kerül forgalomba. Minden egyes injekciós üveg védőhüvely csomagolással van ellátva.

Kiszerezések:

- 1 x 1 mg-os injekciós üveg; 5 x 1 mg-os injekciós üveg
- 1 x 4 mg-os injekciós üveg; 5 x 4 mg-os injekciós üveg

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkuregi 76-78
Hafnarfjörður
Izland

Gyártó

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Románia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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: +420 251 113 002

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 ABEE
Τηλ: +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 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296392601

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

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Topotecan Actavis**AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS HÍGÍTÁSOK****Útmutatások a daganatellenes szerek biztonságos kezeléséhez és megsemmisítéséhez.**

1. A készítmény feloldását és hígítását képzett személyzetnek kell végeznie.
2. Az előkészítést erre kijelölt helyen, aszeptikus körülmények között kell elvégezni.
3. Megfelelő, egyszer használatos védőkesztyűt, védőszemüveget, köpenyt és maszkot kell viselni.
4. Megfelelő megelőző intézkedésekkel kell megakadályozni, hogy a készítmény véletlenül a szembe kerüljön. Amennyiben a szer mégis a szembe kerül, az érintett területet nagymennyiségű vízzel kell lemosni, majd orvoshoz kell fordulni.
5. Ha a készítmény bőrre kerül, nagymennyiségű vízzel alaposan öblítse le a területet. A kesztyűk levétele után mindig mosson kezet.
6. A személyzet terhes tagjai nem kezelhetnek citotoxikus készítményeket.
7. A citotoxikus gyógyszerek feloldásához és hígításához használt eszközöket (fecskendők, tűk stb.) megsemmisítésükre megfelelő gondossággal és elővigyázatossággal kell eljárni. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

A készítmény feloldása és hígítása a beadás előtt

Az infúzió beadása előtt az oldatos infúzióhoz való koncentrátum elkészítéséhez a Topotecan Actavis port megfelelő térfogatú injekcióhoz való vízzel fel kell oldani a következők szerint:

- Az 1 mg-os Topotecan Actavis-t 1,1 ml injekcióhoz való vízzel, (mivel 10% rátöltést tartalmaz)
- A 4 mg-os Topotecan Actavis-t 4 ml injekcióhoz való vízzel

A feloldás után a koncentrátum milliliterenként 1 mg topotekánt tartalmaz.
Ezt a koncentrátumot (1 mg/ml) kell a beadás előtt hígítani.

A feloldás után, a kiszámított egyéni dózisnak megfelelő volumenű koncentrátumot vagy 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval addig kell hígítani, amíg az oldatos infúzió végső koncentrációja el nem éri a 25 - 50 mikrogramm/ml-t, például az alábbiak szerint:

	25 mikrogramm/ml oldathoz szükséges térfogat	50 mikrogramm/ml oldathoz szükséges térfogat
1 ml, 1 mg/ml koncentrációjú topotekán oldat	A 40 ml-es térfogat eléréséhez adjon a koncentrátumhoz 39 ml oldószert	A 20 ml-es térfogat eléréséhez adjon a koncentrátumhoz 19 ml oldószert.
4 ml, 1 mg/ml koncentrációjú topotekán oldat	A 160 ml-es térfogat eléréséhez adjon a koncentrátumhoz 156 ml oldószert.	A 80 ml-es térfogat eléréséhez adjon a koncentrátumhoz 76 ml oldószert.

A feloldást, illetve hígítást követő tárolás

A koncentrátum kémiai és fizikai stabilitását $25 \pm 2^\circ\text{C}$ -on igazoltan 24 órán keresztül őrzi meg normál fényviszonyok között és 24 óráig $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ -on, fénytől védve.

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval való **hígítását követően** nyert oldat kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 4 óráig őrzi meg $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ -on, normális fényviszonyok között. A vizsgált koncentrátumokat feloldás után $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ -on, sorrendben 12, illetve 24 óráig tárolták és ezt követően hígították tovább.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a használat közbeni tárolás időtartamáért és körülményeiért, ami $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$ -on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve azokat az eseteket, amikor a feloldást/hígítást kontrollált, és validált aseptikus körülmények között végezték.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Minden, a beadáshoz vagy tisztításhoz alkalmazott eszközt, ideértve a kesztyűket is, veszélyes hulladékhoz alkalmazott, magas hőmérsékleten megsemmisítendő hulladékgyűjtőbe kell elhelyezni.

A folyékony hulladékanyagot nagymennyiségű vízzel kell leöblíteni