

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy milliliter koncentrátum oldatos infúzióhoz 3 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában).

Minden 1 ml-es egyadagos injekciós üveg 3 mg topotekánt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta világossárga-narancssárga oldat, $\text{pH} \leq 1,2$.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

A topotekán ciszplatinnal kombinációban radioterápia után kiújuló cervix-carcinomában szenvedő betegek, valamint a betegség IVB stádiumában lévő betegek kezelésére javasolt. Azoknak a betegeknek, akik korábban ciszplatint kaptak, hosszabb kezelésmentes időszakra van szükségük, a kombinációs terápia indokoltságának felátamasztása érdekében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

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

Kissejtes tüdőcarcinoma

Kezdő adag

Javasolt adagja napi $1,5 \text{ mg}/\text{testfelület m}^2$, 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 granulocyta-száma legalább $1 \times 10^9/l$, thrombocyta-száma 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 granulocyta-szám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocyta-szám $< 0,5 \times 10^9/l$), 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 thrombocyta-szám $25 \times 10^9/l$ 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.

Cervix-carcinoma

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 granulocyta-száma legalább $1,5 \times 10^9/l$, thrombocyta-száma 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 granulocyta-szám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocyta-szám $< 0,5 \times 10^9/l$), 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 thrombocyta-szám $25 \times 10^9/l$ 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. Ovarium- vagy 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 (cervix-carcinoma)

Cervix-carcinomás betegeken topotekán és ciszplatint kombinációjával végzett klinikai vizsgálatokban csak azoknál a betegeknél kezdték el a kezelést, akik szérumkreatinin-értéke $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ volt.

Amennyiben a topotekán/ciszplatint 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. Cervix-carcinomás betegeknél a ciszplatin leállítása esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat a kezelés topotekán-monoterápiával történő folytatásához.

Gyermekpopuláció

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

Az alkalmazás módja

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

A topotekán koncentrációja az 1 ml-es injekciós üvegben magasabb (3 mg/ml), mint más topotekán készítményiekénél. Fontos a Topotecan Eagle használat előtti további hígítása (lásd 6.6 pont).

A koncentrációra figyelni kell, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.

A Topotecan Eagle magasabb (3 mg/ml) dóziskoncentrációt tartalmaz, mint más intravénás infúzióhoz való topotekán készítmények (általában 1 mg/ml). A Topotecan Eagle-t a 25 µg/ml és 50 µg/ml közötti végső koncentrációra kell hígítani (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban).

4.3 Ellenjavallatok

A topotekán ellenjavallt azoknak a betegeknél, akik

- anamnézisében szerepel a hatóanyaggal vagy 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 neutrofil granulocita-szám és/vagy a $100 \times 10^9/l$ alatti thrombocyta-szám bizonyít.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Topotecan Eagle használat előtt megfelelő hígítást igényel. A Topotecan Eagle-ben a topotekán koncentrációja eltér más topotekán termékektől (a hígításra vonatkozó további utasításokat lásd a 6.6 pontban).

A koncentrációra figyelni kell, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.

A Topotecan Eagle magasabb (3 mg/ml) dóziskoncentrációt tartalmaz, mint más intravénás infúzióhoz való topotekán termékek (általában 1 mg/ml). A Topotecan Eagle-t a 25 µg/ml és 50 µg/ml közötti végső koncentrációra kell hígítani (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban).

A hematológiai toxicitás dózisfüggő, és a vér alakos elemeinek számát, beleértve a thrombocyta-számot is, rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán súlyos myelosuppressiót okozhat. Sepsishez vezető súlyos myelosuppressióról 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 (interstitial lung disease – 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 gyógyszerek és/vagy colonia stimuláló faktorok alkalmazása. A betegeknél figyelni kell az ILD-re utaló pulmonális tüneteket (pl. köhögés, láz, dyspnoe 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. Erre gondolni kell a topotekán rendelésekor, pl. amikor olyan beteg 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 bizonyosodjon, 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 májbetegségben (szérum-bilirubin ≥ 10 mg/dl) szenvedő betegeknél. A topotekán alkalmazása ezekben a betegcsoportokban nem ajánlott.

Kisszámú, károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérum-bilirubin) kapott intravénásan háromhetenként öt napon keresztül 1,5 mg/testfelület m^2 topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll elegendő adat rendelkezésre dózisajánláshoz ebben a betegcsoportban.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vivo farmakokinetikai kölcsönhatás vizsgálatokat emberben nem végeztek.

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

Ha a topotekán más kemoterápiás szerekkel kombinálják, mindegyik gyógyszerkészítmény adagját esetleg csökkenteni kell a tolerálhatóság javítása érdekében. Ha azonban platina készítményekkel kombinálják, eltérő szekvencia-függő 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 $0,75 \text{ mg}/m^2$ öt, egymást követő napon) és ciszplatint (napi $60 \text{ mg}/m^2$ 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 embriofoetalis letalitást és malformációkat okozott (lásd 5.3 pont). Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán foetalis 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 nőtények 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 gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és 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 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 cervix-carcinómában végzett klinikai vizsgálatokban a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott topotekán mellékhatás-profilja összhangban van a topotekán-monoterápiában megfigyelttel. A teljes hematológiai toxicitás alacsonyabb a topotekán-ciszplatinnal 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 ciszplatinnal kombinációban is jelentkeztek, de nem voltak összefüggésbe hozhatók a topotekánnal. A ciszplatinnal alkalmazási előírását figyelembe kell venni a ciszplatinnal alkalmazásával kapcsolatos összes mellékhatás megismeréséhez.

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

A mellékhatások az alábbiakban 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.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

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

Gyakori: pancytopenia

Nem ismert: súlyos vérzés (thrombocytopeniával társult)

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritka: intersticiális tüdőbetegség (néhány esetben halálos kimenetelű volt)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

¹Neutropeniás colitist, ezen belül a topotekán okozta neutropenia szövődményeként halálos kimenetelű neutropeniás colitist jelentettek (lásd 4.4 pont)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: alopecia

Gyakori: viszketés

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: anorexia (amely súlyos lehet)

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nagyon gyakori: fertőzés

Gyakori: sepsis²

²Topotekánnal kezelt betegeknél sepsis miatti halálesetekről számoltak be (lásd 4.4 pont)

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

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: túlérzékenységi reakció, beleértve a bőrkiütést

Ritka: anafilaxiás reakció, angio-oedema, urticaria

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori: hyperbilirubinaemia

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

Az alábbiakban felsorolt hematológiai és nem hematológiai nemkívánatos események gyakorisági adatai azokra a mellékhatásbejelentésekre vonatkoznak, amelyek összefüggenek/valószínűleg összefüggenek a topotekán-kezeléssel.

Hematológiai mellékhatások

Neutropenia: Súlyos mértékben (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$) jelentkezett az első kezelés alkalmával a betegek 55%-ában, tartama $\geq$ hét nap volt 20%-uknál, és összességében a betegek 77%-ában fordult elő (a kezelési ciklusok 39%-ában). A súlyos neutropeniával kapcsolatban láz vagy fertőzés az első kezelés alkalmával a betegek 16%-ában fordult elő, és összességében a

betegek 23%-ában (a kezelési ciklusok 6%-ában). A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 9. 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 mindazokat, akikben kifejlődött a súlyos neutropenia és akikben nem) 11%-ában (a kezelési ciklusok 4%-ában) jelentkezett láz, és 26%-ában (a kezelési ciklusok 9%-ában) alakult ki fertőzés. Ezenfelül az összes kezelt beteg 5%-ában (a kezelési ciklusok 1%-ában) fejlődött ki sepsis (lásd 4.4 pont).

Thrombocytopenia: Súlyos mértékű (thrombocyta-szám kevesebb, mint $25 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ában (a kezelési ciklusok 8%-ában), közepesen súlyos (thrombocyta-szám $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ában (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%-ában (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 mucositis előfordulása sorrendben 4, 12, ill. 1% volt.

Enyhe abdominalis fájdalmat a betegek 4%-ánál észleltek.

Fáradtságot a betegek kb. 25%-ánál, astheniát 16%-ánál észleltek meg a topotekán-kezelés alatt. A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fáradtság és asthenia előfordulása 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, angio-oedema és anaphylaxiás reakciók, ritkán jelentkeztek. A klinikai vizsgálatok során a betegek 4%-ánál jelentettek bőrkiütést, és 1,5%-uknál viszketést.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolt topotekán antidotuma nem ismert. A túlادagolás elsődlegesen várható következménye csontvelőszuppresszió és mucositis.

5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A topotekán tumorellenes hatását a topoizomeráz-I enzim gátlása révén fejti ki. Ez az enzim a DNS replikációban játszik fontos szerepet azáltal, 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 SCLC

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 tünetekre 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 vagy 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 mutatkozó 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)	0,90 (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 intravénás topotekánt hasonlították össze ciklofoszfamiddal, Adriamycinnel (doxorubicin) és vinkrisztinnel (CAV) relapszusos, a kezelésre reagáló SCLC-s betegeknél, a teljes reagálási 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 kissejtes 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 reagálási arány topotekánra 4,0% volt.

Cervix-carcinoma

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 vagy IVB stádiumú cervix-carcinoma 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, 8,5)	9,4 (7,9, 11,9)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rang 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, 1,5)	15,7 (11,9, 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 ciszplatint kemoradioterápia után 180 napon belül visszaeső betegeknél (n = 39) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszplatint karon 4,6 hónap volt (95%-os CI: 2,6, 6,1), szemben a ciszplatint 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 betegeknél (n = 102) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszplatint karon 9,9 hónap volt (95%-os CI: 7, 12,6), szemben a ciszplatint karon megfigyelt 6,3 hónappal (95%-os CI: 4,9, 9,5), a relatív hazard 0,75 (0,49, 1,16).

Gyermekepopuláció

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

Egy nyílt vizsgálatban, amelybe recidív vagy progresszív szolid tumoros gyermekeket vontak be (n = 108, csecsemőtől 16 éves korig), a topotekánt 2,0 mg/m²-es kezdő adagban adták háromperces infúzióban öt napig, amit háromhetenként 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/m² dózisokban, napi 30 perces infúzióban öt napon keresztül, a topotekán plazma clearance magas volt: 62 l/óra (SD 22), ami a májban 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 C_{max}-érték változása többszöri adagolás után sem bizonyítható. A preklinikai vizsgálatok alapján a topotekán kötődése a plazmafehérjékhez alacsony (35%), továbbá megoszlása a vese- 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 kevesebb 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 gyógyszerkészítményből származó anyagok teljes visszanyerése az intravénásan adagolt dózis 71 – 76%-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 nyílt, 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 gyógyszerkészítményből 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-demetilált topotekán képződik. *In vitro* a topotekán nem gátolta sem a humán P450 CY1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYPD6, CYP2E CYP3A és CYP4A enzimeket, sem a humán dihidropirimidin-oxidáz vagy xantin-oxidáz citoszol enzimet.

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

Kontrollcsoporttal összehasonlítva, májkárosodásban szenvedő betegekben (szérumbilirubin 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) plazma clearance-e májkárosodás esetén csak 10%-kal csökkent a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

Vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 41-60 ml/perc) a plazma clearance a kontrollcsoporthoz 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 kontrollcsoport értékének 34%-ára csökken. Az felezési idő átlagosan 1,9 órától 4,9 órára nőtt.

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

Gyermekepopuláció

A 30 perces infúzióban öt 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 egyetelmű következtetések levonásához kevés az adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hatásmechanizmusa miatt a topotekán emlősejtekre (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 szuperoovulációt és a preimplantációs veszteség enyhe emelkedését figyelték meg.

A topotekán karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Sósav (E507) (pH beállításhoz)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg felnyitás előtt
18 hónap.

Hígított oldat

Mikrobiológiai okból az oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználás előtti tárolási idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez a tárolási idő általában nem lehet több, mint 24 óra 20°C–25 °C-on és normál megvilágítás mellett.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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

A felnyitott és hígított gyógyszer tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml koncentrátum 1-es típusú átlátszó üvegből készült injekciós üvegben, szürke butilgumi dugóval és alumínium kupakkal, kék polipropilén lepattintható kupakkal és sárga injekciós üveg gyűrűs peremmel.

Mindegyik csomag 1 injekciós üveget tartalmaz.

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

Általános óvintézkedések

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

- A személyzetet meg kell tanítani a gyógyszerkészítmény oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerkészítménnyel.
- Azok a dolgozók, akik kezelik ezt a gyógyszerkészítményt, az oldatkészítés alatt védőöltözetet kell viselniük, beleértve a maszkot, a védőszemüveget és kesztyűt.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéshez. A folyékony hulladékot bő vízzel kell leöblíteni.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.

Hígítási utasítások

A koncentrációra figyelni kell, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.
--

A Topotecan Eagle koncentrátum színe sárga-narancssárga színű, és 3 mg/ml topotekánt tartalmaz, amely magasabb koncentrációt jelent, mint ami más, intravénás infúzióhoz való topotekán készítményekben található.

Kérjük a felhasználót minden gyógyszerelési hiba jelentésére.

A következő csomagolási táblázatok referenciaként használandók:

Utasítások intravénás alkalmazáshoz való készítményekhez kissejtes tüdőcarcinoma esetén

Testfelszín területe (m ²)	Ajánlott dózis esetén '1,5 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '1,25 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '1,0 mg/m ² '	
	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Utasítások intravénás alkalmazáshoz való készítményekhez cervix-carcinoma esetén

Testfelszín területe (m ²)	Ajánlott dózis esetén '0,75 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '0,60 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '0,45 mg/m ² '	
	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

A betegnek adandó oldatos injekcióban lévő 0,5 µg/ml és 50 µg/ml közötti végső topotecán-koncentráció eléréséhez A Topotecan Eagle további hígítása szükséges 9 mg/ml-es (0,9 tömeg/tf%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml-os (5 tömeg/tf%) glükóz oldatos injekcióval. A hígítás szigorúan aseptikus körülmények között kell történni (pl.: lamináris légáramlású munkahely).

Hulladékmegsemmisítés

A 3 mg/1 ml-es Topotecan Eagle kizárólag egyszer használatos. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Nagy Britannia
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/11/744/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

December 22, 2011

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy milliliter koncentrátum oldatos infúzióhoz 3 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában).

Minden 5 ml-es többadagos injekciós üveg 15 mg topotekánt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta világossárga-narancssárga oldat, pH $\leq 1,2$.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

A topotekán ciszplatinnal kombinációban radioterápia után kiújuló cervix-carcinomában szenvedő betegek, valamint a betegség IVB stádiumában lévő betegek kezelésére javasolt. Azoknak a betegeknek, akik korábban ciszplatint kaptak, hosszabb kezelésmentes időszakra van szükségük, a kombinációs terápia indokoltságának felátamasztása érdekében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

Az első topotekán-kezelés alkalmazása előtt a beteg kiindulási neutrophil granulocytá-száma legalább $1,5 \times 10^9/l$, thrombocytá-száma 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 $1,5 \text{ mg}/\text{testfelület m}^2$, 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 granulocyta-száma legalább $1 \times 10^9/l$, thrombocyta-száma 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 granulocyta-szám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocyta-szám $< 0,5 \times 10^9/l$), 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 thrombocyta szám $25 \times 10^9/l$ 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.

Cervix-carcinoma

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 granulocyta-száma legalább $1,5 \times 10^9/l$, thrombocyta-száma legalább $100 \times 10^9/l$, és hemoglobin szintje 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 granulocyta-szám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocyta-szám $< 0,5 \times 10^9/l$), 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 thrombocyta-szám $25 \times 10^9/l$ 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. Ovarium- vagy 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 (cervix-carcinoma)

Cervix-carcinomás betegeken topotekán és ciszplatint kombinációjával végzett klinikai vizsgálatokban csak azoknál a betegeknél kezdték el a kezelést, akik szérumkreatinin-értéke $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ volt.

Amennyiben a topotekán/ciszplatint 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. Cevix-carcinomás betegeknél a ciszplatin leállítása esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat a kezelés topotekán-monoterápiával történő folytatásához.

Gyermekepopuláció

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

Az alkalmazás módja

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

A topotekán koncentrációja az 5 ml-es injekciós üvegben magasabb (3 mg/ml) mint más topotekán termékeknél. Fontos a Topotecan Eagle használat előtti további hígítása (lásd 6.6 pont).

A koncentrációra figyelni kell, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.

A Topotecan Eagle magasabb (3 mg/ml) dóziskoncentrációt tartalmaz, mint más intravénás infúzióhoz való topotekán termékek (általában 1 mg/ml). A Topotecan Eagle-t a 25 µg/ml és 50 µg/ml közötti végső koncentrációra kell hígítani (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban).

4.3 Ellenjavallatok

A topotekán ellenjavallt azoknak a betegeknél, akik

- anamnézisében szerepel a hatóanyaggal vagy 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 neutrophil-granulocita-szám és/vagy a $100 \times 10^9/l$ alatti thrombocita-szám bizonyít.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Topotecan Eagle használat előtt megfelelő hígítást igényel. A Topotecan Eagle-ben a topotekán koncentrációja eltér más topotekán termékektől (a hígításra vonatkozó további utasításokat lásd a 6.6 pontban).

A koncentrációra figyelni kell, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.

A Topotecan Eagle magasabb (3 mg/ml) dóziskoncentrációt tartalmaz, mint más intravénás infúzióhoz való topotekán termékek (általában 1 mg/ml). A Topotecan Eagle-t a 25 µg/ml és 50 µg/ml közötti végső koncentrációra kell hígítani (a hígításra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban).

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

Más citosztatikus gyógyszerhez hasonlóan a topotekán súlyos myelosuppressiót okozhat. Sepsishez vezető súlyos myelosuppressióról 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 (interstitial lung disease – 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 gyógyszerek és/vagy colonia stimuláló faktorok alkalmazása. A betegeknél figyelni kell az ILD-re utaló pulmonális tüneteket (pl. köhögés, láz, dyspnoe 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. Erre gondolni kell a topotekán rendelésekor, 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 májkárosodásban (kreatinin-clearance < 20 ml/perc) vagy cirrhosis miatt súlyos májkárosodásban (szérum-bilirubin ≥ 10 mg/dl) szenvedő betegeknél. A topotekán alkalmazása ezekben a betegcsoportokban nem ajánlott.

Kisszámú, károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérum bilirubin) kapott intravénásan háromhetenként öt napon keresztül 1,5 mg/m² testfelület m² topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll elegendő adat rendelkezésre dózisajánláshoz ebben a betegcsoportban.

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 adagolással végzett populációs vizsgálatban graniszetron, ondanszetron, morfin vagy kortikoszteroidok együttesen nem befolyásolta szignifikánsan az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) farmakokinetikáját.

Ha a topotekánt más kemoterápiás szerekkel kombinálják, mindegyik gyógyszerkészítmény adagját esetleg csökkenteni kell a tolerálhatóság javítása érdekében. Ha azonban platina készítményekkel kombinálják, erő szekvencia-függő 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 mg/m² öt, 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 malformációkat 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 hatású, így nem zárható ki, hogy hatással van a fertilitásra, akár a férfiakéra is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A dóziskereső vizsgálatokban, melyekbe 523, relapszusos ovariumcarcinomában és 631, relapszusos kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kerültek 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 cervix-carcinomában 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 az alábbiakban 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.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: lázas neutropenia, neutropenia (lásd Emésztőrendszeri betegségek), thrombocytopenia, anaemia, leukopenia

Gyakori: pancytopenia

Nem ismert: súlyos vérzés (thrombocytopeniával társult)

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritka: intersticiális tüdőbetegség (néhány esetben halálos kimenetelű volt)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

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

¹Neutropeniás colitist, ezen belül a topotekán okozta neutropenia szövődményeként halálos kimenetelű neutropeniás colitist jelentettek (lásd 4.4 pont)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: alopecia

Gyakori: viszketés

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: anorexia (amely súlyos lehet)

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Nagyon gyakori: fertőzés

Gyakori: sepsis²

²Topotekánnal kezelt betegeknél sepsis miatti halálesetekről számoltak be (lásd 4.4 pont)

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.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: túlérzékenységi reakció, beleértve a bőrkiütést

Ritka: anaphylaxis reakció, angio-oedema, urticaria

Máj- és egyéb betegségek illetve tünetek

Gyakori: hyperbilirubinaemia

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

Az alábbiakban felsorolt hematológiai és nem hematológiai nemkívánatos események gyakorisági adatai azokra a mellékhatásbejelentésekre vonatkoznak, amelyek összefüggenek/valószínűleg összefüggenek a topotekán kezeléssel.

Hematológiai mellékhatások

Neutropenia: Súlyos mértékben (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$) jelentkezett az első kezelés alkalmával a betegek 55%-ában, tartama $\geq$ hét nap volt 20%-uknál, és összességében a betegek 77%-ában fordult elő (a kezelési ciklusok 39%-ában). A súlyos neutropeniával kapcsolatban láz vagy fertőzés az első kezelés alkalmával a betegek 16%-ában fordult elő, és összességében a betegek 23%-ában (a kezelési ciklusok 6%-ában). A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 9. 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 mindazokat, akikben kifejlődött a súlyos neutropenia és akikben nem) 11%-ában (a kezelési ciklusok 4%-ában) jelentkezett láz, és 26%-ában (a kezelési ciklusok 9%-ában) alakult ki fertőzés. Ezenfelül az összes kezelt beteg 5%-ában (a kezelési ciklusok 1%-ában) fejlődött ki sepsis (lásd 4.4 pont).

Thrombocytopenia: Súlyos mértékű (thrombocyta-szám kevesebb, mint $25 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ában (a kezelési ciklusok 8%-ában), közepesen súlyos (thrombocyta-szám $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ában (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%-ában (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 min. hányinger (52%), hányás (32%), hasmenés (18%), székrekedés (9%), mucositis (14%). A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) hányinger, hányás, hasmenés és mucositis 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 figyelték meg a topotekán-kezelés alatt. A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fáradtság és asthenia előfordulása 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, angio-oedema és anaphylaxiás reakciók, ritkán jelentkeztek. A klinikai vizsgálatok során a betegek 4%-ánál jelentettek bőrkiütést, és 1,5%-uknál viszketést.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolt topotekán antidotuma nem ismert. A túlادagolás elsődlegesen várható következménye csontvelőszuppresszió és mucositis.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A topotekán tumorelles hatását a topoizomeráz-I enzim gátlása révén fejti ki. Ez az enzim a DNS replikációban játszik fontos szerepet azáltal, 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 ily módon gátolja a topoizomeráz-I enzimet. A topoizomeráz-I topotekán általi gátlásának celluláris következménye a fehérjéhez kötött DNS szálak kettéhasadása.

Relapszusos SCLC

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 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 mutatt.

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 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 vagy intravénás topotekánnal kezelt SCLC-s betegeknél

	065. sz. vizsgálat		396. sz. vizsgálat	
	Orális topotekán	Intravénás topotekán	Orális topotekán	Intravénás topotekán
	(N = 54)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Átlagos túlélés (hetek) (95%-CI)	25,3 (16,3, 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 mutatkozó 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)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = a kezelt betegek száma

CI = konfidenca intervallum

Egy másik, randomizált fázis III vizsgálatban, melyben az intravénás topotekánt hasonlították össze ciklofoszfamiddel, Adriamycinnel (doxorubicin) és vinkrisztinnel (CAV) relapszusos, a kezelésre reagáló SCLC-s betegeknél, a teljes reagálási 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 kissejtes 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 reagálási arány topotekánra 4,0% volt.

Cervix-carcinoma

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 vagy IVB stádiumú cervix-carcinoma 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 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-rang 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, 1,5)	15,7 (11,9, 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%-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 ciszplatint kemoradioterápia után 180 napon belül visszaeső betegeknél (n = 39) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszplatint karon 4,6 hónap volt (95%-os CI: 2,6, 6,1), szemben a ciszplatint 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 betegeknél (n = 102) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszplatint karon 9,9 hónap volt (95%-os CI: 7, 12,6), szemben a ciszplatint karon megfigyelt 6,3 hónappal (95%-os CI: 4,9, 9,5), a relatív hazard 0,75 (0,49, 1,16).

Gyermekepopuláció

A topotekánt gyermekgyógyászati populáción is vizsgálták; mindazonáltal korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre.

Egy nyílt vizsgálatban, amelybe recidív vagy progresszív szolid tumoros gyermekeket vontak be (n = 108, csecsemőtől 16 éves korig), a topotekánt 2,0 mg/m²-es kezdő adagban adták háromperces

infúzióban öt napig, amit háromhetenként megismételtek legfeljebb egy éven keresztül, a terápiás választól függően. A tumorfajták között volt Ewing sarcoma/primitív neuroectodermális 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/m² dózisokban, napi 30 perces infúzióban öt napig, 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 dózisemeléssel. 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 vörösvérsejt 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 kissé nagyobb 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 laktónra. A vizeletben egy topotekán O-glükuronid metabolitot és N-dezmetil-topotekánt azonosítottak.

Öt napi adag topotekán beadása során a gyógyszerkészítményből származó anyagok teljes visszanyerése az intravénásan adagolt dózis 71–76%-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 gyógyszerkészítményből 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-demetilált topotekán képződik. *In vitro* a topotekán nem gátolta sem a humán P450 CY1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2E CYP3A és CYP4A enzimeket, sem a humán dihidropirimidin-oxidáz vagy xantin-oxidáz citoszol enzimet.

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

Kontrollcsoporttal összehasonlítva, májkárosodásban szenvedő betegekben (szérumbilirubin 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) plazma clearance-e májkárosodás esetén csak 10%-kal csökkent a kontrollcsoportéhoz viszonyítva.

Vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 41-60 ml/perc) a plazma clearance a kontrollcsoportéhoz 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 kontrollcsoport értékének 34%-ára csökken. Az felezési idő átlagosan 1,9 órától 4,9 órára nőtt.

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

Gyermekepopuláció

A 30 perces infúzióban öt 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 fétus elhalálózását okozta.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a topotekán nem befolyásolta a hímek vagy a nőstények fertilitását; azonban nőstényekben superovulációt és a preimplantációs veszteség enyhe emelkedését figyelték meg.

A topotekán carcinogen potenciálját nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI ADATOK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Sósav (E507) (pH-beállításához)

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a készítmény kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerkészítményekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg felnyitás előtt
3 év.

Injekciós üveg az első felnyitás után

A kémiai és fizikai, használat közbeni stabilitás 20–25 °C-on 14 napig bizonyított, a fénytől való védelem érdekében a külső kartonban tárolva.

Mikrobiológiai szempontból felnyitás után a termék legfeljebb 14 napig tárolható 20–25 °C-on. A felbontás utáni tárolás időért és körülményekért a felhasználó felelős.

Hígított oldat

Mikrobiológiai okból az oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használja fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási idő és körülmények a felhasználó felelősségi körébe tartoznak; ez a tárolási idő általában nem lehet több 24 óránál 20–25 °C-on és környezeti világítási körülmények között.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml koncentrátum 1-es típusú átlátszó üvegből készült injekciós üvegben szürke butilgumi dugóval és alumínium kupakkal, sárga polipropilén lepattintható kupakkal és sárga injekciós üveg gyűrűs peremmel.

Mindegyik csomag 1 injekciós üveget tartalmaz.

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

Általános óvintézkedések

A rákellenes gyógyszerkészítmények megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni, nevezetesen.

- A személyzetet meg kell tanítani a gyógyszerkészítmény oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerkészítménnyel.
- Azok a dolgozók, akik kezelik ezt a gyógyszerkészítményt, az oldatkészítés alatt védőöltözetet kell viselniük, beleértve a maszkot, a védőszemüveget és kesztyűt.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéshez. A folyékony hulladékot bő vízzel kell lemosni.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.

Hígítási utasítások

A koncentrációra figyelni kell, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.
--

A Topotecan Eagle koncentrátum tiszta sárga-narancssárga színű, és 3 mg/ml topotekánt tartalmaz, amely magasabb koncentrációt jelent, mint ami más, intravénás infúzióhoz való topotekán termékekben található.

Kérjük a felhasználót minden gyógyszerhiba jelentésére.

A következő adagolási táblázatok referenciaként használandók:

Utasítások intravénás alkalmazáshoz való készítményekhez kissejtes tüdőcarcinoma esetén

Testfelület területe (m ²)	Ajánlott dózis esetén '1,5 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '1,25 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '1,0 mg/m ² '	
	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Utasítások intravénás alkalmazáshoz való készítményekhez cervix-carcinoma esetén

Testfelület területe (m ²)	Ajánlott dózis esetén '0,75 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '0,60 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '0,45 mg/m ² '	
	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

A Topotecan Eagle további hígítása szükséges 9 mg/ml-es (0,9 tömeg/tf%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml-os (5 tömeg/tf%) glükóz oldatos injekcióval a betegnek adandó oldatos injekcióban lévő 25 µg/ml és 50 µg/ml közötti végső topotekan koncentráció eléréséhez. A hígítás szigorú aseptikus körülmények között végzendő (pl.: lamináris légáramlású munkahely).

Hulladékmegsemmisítés

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Nagy Britannia
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/11/744/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

December 22, 2011

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZERELÉSÉÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Nagy Britannia

B. FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély Modul 1.8.1.-verziójában foglaltaknak hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és továbbá a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a Forgalomba Hozatali Engedély Kockázatkezelési Terv (RMP) Modul 1.8.2.-verziójában foglaltakkal és bármely ezt követő Kockázatkezelése Tervet érintő, az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) egyetértésével történő adatfrissítéssel.

A CHMP humán alkalmazásra szánt gyógyszerek kockázatkezelési rendszeréről kiadott tájékoztatója alapján rendszeresen frissített kockázatkezelési tervet kell készíteni az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR) leírásával egyidejűleg.

További frissített kockázatkezelési tervet kell készíteni:

- ha olyan információk állnak rendelkezésre, melyek kihatással lehetnek az aktuális biztonságossági specifikációra, a farmakovigilancia tervre vagy a kockázatsökkentő intézkedésekre
- ha egy-egy (a farmakovigilancia vagy a kockázatsökkentés szempontjából) fontos állomás elérését követő 60 napon belül,
- az Európai Gyógyszerügynökség kérésére.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR-ok)

A gyógyszerkészítmény PSUR ciklusának a standard követelményeket, féléves benyújtási ciklust kell követnie, amíg a CHMP eltérően nem dönt.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

A készítmény forgalomba hozatala előtt a Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának minden tagállamban el kell fogadtatnia az illetékes országos hatósággal a Biztonsági Tájékoztató Közlemény tartalmát és formátumát, beleértve az utánkövető Biztonsági Tájékoztató Közlemény szükségességét és ütemezését, illetve ezen információk terjesztési listáját.

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának a forgalomba hozatalkor biztosítania kell, hogy minden egészségügyi szakember, aki várhatóan alkalmazni és/vagy felírni fogja a Topotecan Eagle-t, rendelkezzen Biztonsági Tájékoztató Közleménnyel.

A Biztonsági Tájékoztató Közleménynek a következőket kell tartalmaznia:

- A gyógyszerelési hiba kockázatát az originátor hígítási koncentrációjánál magasabb koncentráció miatt, a potenciális életveszélyes következményekkel együtt.
- Hivatkozást az injekciós üveg peremére, amely vizuálisan emlékeztet erre a különbségre és az utasítást, hogy ezt mindig tilos eltávolítani.
- A túladagolás előre látható hatásait (pl.: csontvelő-suppresszió).
- Ösztönzést a tényleges gyógyszerelési hibák és minden olyan biztonságossági esemény jelentéséhez, amely gyógyszerelési hiba eredménye lehet.
- Nyomtatványt a gyógyszerelési hibák jelentéséhez.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml koncentrátum oldatos infúzióhoz tartalma: 3 mg topotekán (hidroklorid formájában).
Minden injekciós üveg 3 mg topotekánt tartalmaz 1 ml koncentrátumban (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sósav (E507)
Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazás. Alkalmazása előtt az oldatot hígítani kell!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Figyeljen a koncentrációra, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított készítmény felhasználhatósági idejével kapcsolatban olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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 NOME ÉS CÍME

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Nagy Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/744/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA(I)

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁRÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG 1 ml

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

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
topotekán
IV

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt hígítandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

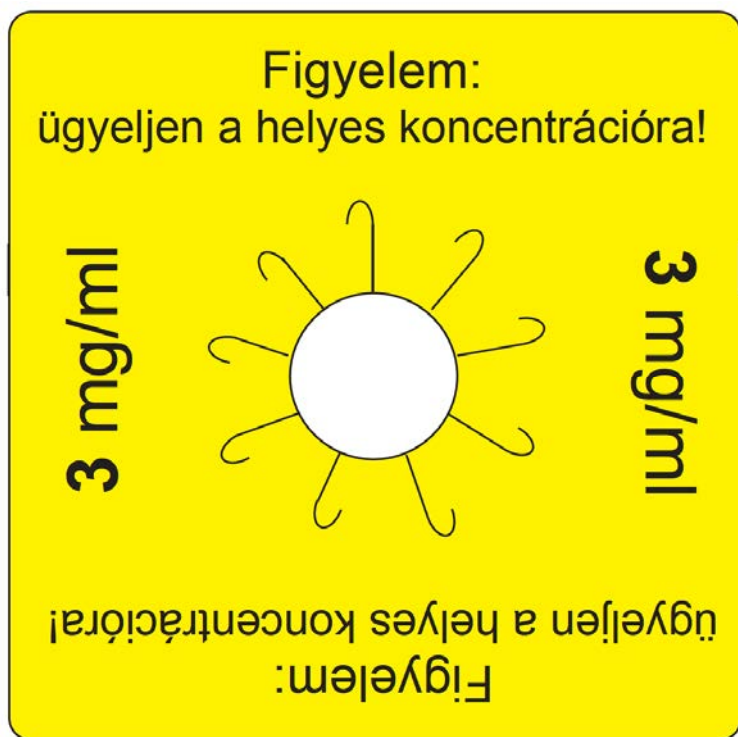
5. A TARTALOM MEGADÁSA SÚLRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

Figyeljen a koncentrációra, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.



A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ 5 ml többadagos injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml koncentrátum oldatos infúzióhoz tartalma: 3 mg topotekán (hidroklorid formájában).
Minden injekciós üveg 15 mg topotekánt tartalmaz 5 ml koncentrátumban (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sósav (E507)
Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
(3 mg/ml)
1 injekciós üveg

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazás. Alkalmazása előtt az oldatot hígítani kell!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Figyeljen a koncentrációra, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Többdózisos injekciós üveg: felnyitás után legfeljebb 14 napig tárolható 20–25 °C-on.
Felnyitva: NN/HH/ÉÉ

A hígított termék szavatossági idejével kapcsolatban olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDESEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZERREL VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK KEZELÉSÉNEK ÉRTÉKELÉSÉNEK, 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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Nagy Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/744/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

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 5 ml

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS A BEADÁS MÓDJA

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Topotekan
IV

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt hígítandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {hónap/év}

Többdózisos injekciós üveg: felnyitás után legfeljebb 14 napig tartható 20–25 °C-on.
Felnyitva: NN/HH/ÉÉ

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

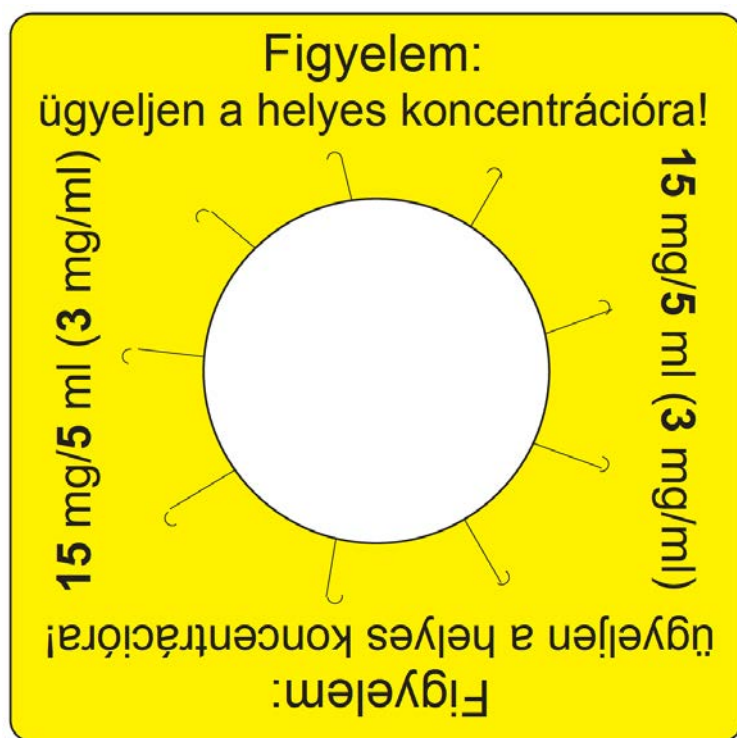
5. A TARTALOM MEGADÁSA, SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml
3 mg/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

Figyelem a koncentrációra, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.



A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz topotekán

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi tájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a szakszemélyzethez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát.

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TOPOTECAN EAGLE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Topotecan Eagle-t alkalmazzák:

- olyan kissejtes tüdőrák kezelésére, amely kemoterápia után kiújult
- előrehaladott méhnyakrák kezelésére abban az esetben, ha a műtéti és/vagy sugárkezelés nem alkalmazható. Ebben az esetben egy másik, *ciszpaltin* nevű gyógyszerrel kombinációban alkalmazzák.

2. TUDNIVALÓK A TOPOTECAN EAGLE ALKALMAZÁSA ELŐTT

Nem kaphat Topotecan Eagle-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a topotekánra vagy ezen gyógyszer, 6. pontban felsorolt bármely összetevőjére.
- ha szoptat. A Topotecan Eagle készítménnyel való kezelés előtt abba kell hagynia a szoptatást.
- ha vérszámának száma túl alacsony. Ezt kezelőorvosa ellenőrzi.

Ne alkalmazza a Topotecan Eagle-t, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, kérdezze meg orvosát vagy a szakszemélyzetet a gyógyszer alkalmazása előtt.

Topotecan Eagle fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Figyeztessen kezelőorvosával vagy a szakszemélyzettel a gyógyszer alkalmazása előtt:

- ha veseproblémái vannak. Lehet, hogy a Topotecan Eagle dózisát módosítani kell. Ez a gyógyszer nem ajánlott, ha súlyos veseproblémája van;
- ha májproblémái vannak. Lehet, hogy a Topotecan Eagle dózisát módosítani kell. Ez a gyógyszer nem ajánlott, ha súlyos májproblémái vannak;
- ha tüdőproblémái vannak, vagy ha tüdőproblémája volt más gyógyszerek vagy besugárzás alkalmazása előtt. Ennek oka, hogy Topotecan Eagle alkalmazásakor valószínűbb a súlyos tüdőprobléma kialakulása (intersticiális tüdőbetegség);
- ha szokatlan vérálfutást vagy vérzést tapasztal;
- ha nagyon betegnek érzi magát.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), kérdezze meg kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet a Topotecan Eagle alkalmazása előtt.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövény készítményeket vagy a vénynélkül kapható gyógyszereket is. Ennek oka, hogy a Topotecan Eagle hatással lehet néhány más gyógyszer működésére. Ugyanígy, néhány más gyógyszer is hatással lehet a Topotecan Eagle működésére.

Terhesség és szoptatás

- A Topotecan Eagle terhesség idején csak egyértelműen indokolt esetben adható. Ha terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- A fogamzóképes nőknek fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, hogy a kezelés alatt ne essenek teherbe.
- A Topotecan Eagle készítményt alkalmazó férfiak, akik gyermeket kívánnak nemzeni, kérjenek kezelőorvosuktól családtervezési tanácsot.
- A Topotecan Eagle alkalmazása alatt nem szabad szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Topotecan Eagle fáradttá vagy gyengévé teheti. Ha ez történik, tilos gépjárművet vezetni, és tilos gépekkel munkát végezni.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TOPOTECAN EAGLE-T?

Mennyit kap majd a készítményből

A Topotecan Eagle adagja a következőktől függ:

- a kezelendő betegség
- testmérete (négyzetméterben [m²] mérve)
- vérvizsgálati eredményei a kezelés előtt és alatt
- milyen jól reagál a szervezete a gyógyszerre.

Kissejtes tüdőrák

- A gyógyszer szokásos adagja 5 mg testének minden négyzetméterére számítva;
- Naponta egyszer kell beadni 5 napon át.
- Ez a kezelési ciklus általában 3 hetente ismétlésre kerül.

Méhnyakrák

- A gyógyszer szokásos adagja 0,75 mg testének minden négyzetméterére számítva;
- Naponta egyszer kell beadni 3 napon át.
- Ez a kezelési ciklus általában 3 hetente ismétlésre kerül.

Méhnyakrák esetén a Topotecan Eagle egy másik, ciszplatin nevű gyógyszerrel együtt alkalmazandó.

A ciszplatinra vonatkozó további információkért olvassa el annak a gyógyszernek a

Betegtájékoztatóját.

A Topotecan Eagle gyermekeknél való alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. Ez azt jelenti, hogy a kezelés nem ajánlott.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet.

Hogyan kell elkészíteni a Topotecan Eagle-t

A Topotecan Eagle koncentrátum oldatos infúzió készítéséhez. A topotekán koncentrációja magasabb (3 mg/ml), mint más topotekán termékeknél. A koncentrátumot az alkalmazás előtt hígítani kell.

Hogyan kell beadni a Topotecan Eagle-t

A Topotecan Eagle-t általában kezelőorvos vagy szakszemélyzet adja be:

- cseppinfúzióként körülbelül 30 perc alatt
- általában karba

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, a Topotecan Eagle is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ezen mellékhatások előfordulásának valószínűsége a következő:

- nagyon gyakori 10 beteg közül több mint 1 beteget érint
- gyakori 100 beteg közül 1–10 beteget érint
- nem gyakori 1000 beteg közül 1–10 beteget érint
- ritka 10 000 beteg közül 1–10 beteget érint
- nagyon ritka 10 000 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érint
- nem ismert az előfordulás gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli. Sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége.

- **Fertőzések** (nagyon gyakori) – mivel a Topotecan Eagle csökkentheti a fertőzésekkel szembeni ellenállóképességet. A jelei a következők:
 - láz,
 - az általános állapot hirtelen rosszabbodása,
 - torokgyulladás vagy vizeléskor jelentkező égő érzés,
 - erős hasi fájdalom, láz és esetleg hasmenés (véres ürök) – ezek a bélgyulladás (*neutropenic colitis*) jelei lehetnek.
- **Tüdőgyulladás** (ritka), a következő jelekkel:
 - nehézlégzés,
 - köhögés,
 - láz.

A súlyos tüdőproblémának (*intersticiális tüdőbetegség*) akkor a legnagyobb a kockázata, ha Ön már tüdőbetegségben szenved, ha tüdejére sugárkezelést kapott, vagy korábban a tüdejét károsító gyógyszert szedett.

Egyéb mellékhatások lehetnek:

Nagyon gyakori

- általános fáradtság és gyengeség érzése. Ezek a vörösvértestszám esésének jelei is lehetnek (*anémia*). Egyes esetekben Önnek vörösvérátömlesztésre lehet szüksége.
- szokatlan vörösvérsejtek vagy vörösvértestek, néha súlyosak. Ennek oka a vörösvérsejtekért felelős sejtek (erythroidek) számának csökkenése a vérben.
- rendellenesen alacsony fehérvérsejtszám (*neutropénia*), amely lázzal és a fertőzés jeleivel járhat együtt (lázas *neutropénia*)
- fogyás és étvágytalanság; fáradtság, gyengeség
- hányinger vagy hányás, hasmenés, hasi fájdalom, székrekedés
- a szájnyálkahártya, a nyelv és az íny gyulladása és kifeléelyesedése (*mucositis*)
- magas testhőmérséklet (láz)
- fertőzések
- hajhullás.

Gyakori

- enyhe allergiás reakciók (beleértve a bőrkiütést)
- sárga bőr (sárgaság), amelyet májproblémák okoznak
- viszketés (*pruritus*)

- súlyos fertőzés (szepszis)
- általános rossz közérzet.

Ritka

- súlyos allergiás (anafilaxiás) reakciók, amelyek az ajkak, az arc vagy a nyak duzzanatát okozzák, amelyek nyomán súlyos légzési nehézség, bőrkkiütés vagy csalánkiütés, anafilaxiás sokk (súlyos vérnyomáscsökkenés, sápadtság, izgatottság, gyenge pulzus, csökkent tudatosság) lép fel
- a bőr és a nyálkahártya (pl: a torok vagy a nyelv) hirtelen kialakuló duzzanata, amelyet a folyadék felgyülemzése okoz (angioödéma)
- viszkető kiütés (vagy csalánkiütés)

Nagyon ritka

- Enyhe fájdalom és gyulladás az injekció beadásának helyén a gyógyszer környező szövetekbe való véletlenszerű bejutása (extravazáció), pl. szivárgás miatt.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet.

Ha méhnyakrákkal kezelik, akkor felléphetnek mellékhatások a Topotecan Eagle-lel együtt adott másik gyógyszer (ciszpaltin) miatt is.

5. HOGYAN KELL A TOPOTECAN EAGLE-T TÁROKNI?

A gyógyszer gyermekek elől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen az EXP. (Felhasználható) felirat után feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Topotecan Eagle-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

Hígított oldat

Mikrobiológiai okból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használja fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási idő és körülmények a felhasználó felelősségi köré tartoznak; ez a tárolási idő általában nem lehet több 24 óránál 20–25 °C-on és környezeti világítási körülmények között.

Ne használja a Topotecan Eagle-t, ha bármilyen látható részecskét észlel, vagy ha az oldat zavaros.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. A szűkebb körűen vált gyógyszereket orvosok fogják megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Topotecan Eagle

- A készítmény hatóanyaga a topotekán.
- Egy milliliter koncentrátum oldatos infúzióhoz tartalma: 3 mg topotekán (hidroklorid formájában).
Minden 1 ml-es egyadagos injekciós üveg 3 mg topotekánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: sósav (E507) (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz.

Milyen a Topotecan Eagle készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Topotecan Eagle tiszta, sárga-narancssárga folyadék színtelen üvegből készült injekciós üvegben butilgumi dugóval, alumínium kupakkal és kék pattintós kupakkal és sárga injekciós üveg gyűrű peremmel.
- A Topotecan Eagle kiszerelése: 1 injekciós üveget tartalmazó kartondoboz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalombahozatali engedély jogosultja:

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Nagy Britannia

Gyártó:

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Nagy Britannia

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

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

A gyógyszerkészítmény forgalombahozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Topotecan Eagle hígítására, tárolására és megsemmisítésére vonatkozó utasítások

Általános óvintézkedések

A Topotecan Eagle készítményben található topotekán koncentrációja eltér más topotekán termékektől, így óvatosan kell eljárni a javallt dózis eléréséhez szükséges megfelelő hígítás biztosítása érdekében, amelyet a betegnek való beadás előtt ellenőrizni kell.

A daganattellenes szerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni:

- A dolgozókat meg kell tanítani a gyógyszerkészítmény oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerkészítménnyel.
- Azok a dolgozók, akik kezelik ezt a gyógyszerkészítményt, az oldatkészítés alatt védőruházat kell viseljenek, beleértve a maszkot, a védőszemüveget és kesztyűt.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéssel.
- A folyékony hulladékot bő vízzel kell leöblíteni.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.

Hígítási utasítások

A koncentrációra figyelni kell, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.
--

A Topotecan Eagle koncentrátum tiszta sárga-narancssárga szívrű, és 3 mg/ml topotekánt tartalmaz, amely magasabb koncentrációt jelent, mint ami más, intravénás infúzióhoz való topotekán termékekben található.

Kérjük a felhasználót minden gyógyszerhiba jelentésére.

A következő adagolási táblázatok referenciaként használandók:

Utasítások intravénás alkalmazáshoz való készítményekhez kissejtes tüdőcarcinoma esetén

Testfelület területe (m ²)	Ajánlott dózis esetén '1,5 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '1,25 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '1,0 mg/m ² '	
	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Utastások intravénás alkalmazáshoz való készítményekhez cervix-carcinoma esetén

Testfelület területe (m ²)	Ajánlott dózis esetén '0,75 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '0,60 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '0,45 mg/m ² '	
	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

A Topotecan Eagle további hígítása szükséges 9 mg/ml-es (0,9 tömeg/tf%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml-os (5 tömeg/tf%) glükóz oldatos injekcióval a betegnek adandó oldatos injekcióban lévő 25 µg/ml és 50 µg/ml közötti végső topotecan koncentráció eléréséhez. A hígítás szigorú aseptikus körülmények között végezendő (pl.: lamináris légáramlású munkahely).

A hígított oldat tárolása

Mikrobiológiai okból az oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használja fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási idő és körülmények a felhasználó felelősségi köré tartoznak; ez a tárolási idő általában nem lehet több 24 óránál 20–25 °C-on és környezeti világítási körülmények között.

Hulladékkezelés/megsemmisítés

A 3 mg/ml-es Topotecan Eagle kizárólag egyszer használatos. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz topotekán

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi tájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Topotecan Eagle és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Topotecan Eagle szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Topotecan Eagle-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Topotecan Eagle-t tárolni?
6. További információk

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

Topotecan Eagle alkalmazható:

- kissejtes tüdőrák kezelésére, amely kemoterápia után kiújult.
- előrehaladott méhnyakrák kezelésére, abban az esetben, ha a műtéti és/vagy sugárkezelés nem alkalmazható. Ebben az esetben egy másik, *ciszpaltin* nevű gyógyszerrel kombinációban alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Topotecan Eagle szedése előtt

Ne szedje a Topotecan Eagle-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a topotekánra vagy ezen gyógyszer, 6. pontban felsorolt bármely összetevőjére.
- ha szoptatja a Topotecan Eagle készítménnyel való kezelés előtt abba kell hagynia a szoptatást
- ha vörösvérsejtek száma túl alacsony. Ezt kezelőorvosa ellenőrzi.

Ne alkalmazza a Topotecan Eagle-t, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet a gyógyszer alkalmazása előtt.

Topotecan Eagle fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó

Ellenőrizze kezelőorvosával vagy a szakszemélyzettel a gyógyszer alkalmazása előtt:

- ha veseproblémái vannak. A Topotecan Eagle dózisát lehet, hogy módosítani kell. Ez a gyógyszer nem ajánlott, ha súlyos veseproblémája van;
- ha májproblémái vannak. A Topotecan Eagle dózisát lehet, hogy módosítani kell. Ez a gyógyszer nem ajánlott, ha súlyos májproblémái vannak;
- ha tüdőproblémái vannak, vagy ha tüdőproblémája volt más gyógyszerek vagy besugárzás alkalmazása előtt. Ennek oka, hogy a Topotecan Eagle alkalmazásakor valószínűbb a súlyos tüdőprobléma kialakulása (intersticiális tüdőbetegség);
- ha szokatlan véraláfutást vagy vérzést tapasztal;
- ha nagyon betegnek érzi magát.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), kérdezze meg kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet a Topotecan Eagle alkalmazása előtt.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül **tájékoztassa kezelőorvosát** a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövény készítményeket vagy a véný nélkül kapható gyógyszereket is. Ennek oka, hogy a Topotecan Eagle hatással lehet néhány más gyógyszer működésére. Ugyanígy, néhány más gyógyszer is hatással lehet a Topotecan Eagle működésére.

Terhesség és szoptatás

- A Topotecan Eagle terhesség idején csak egyértelműen indokolt esetben adható. Ha terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, azonnal tájékoztassa orvosát.
- A fogamzóképes nőknek fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, hogy a kezelés alatt ne essenek teherbe.
- A Topotecan Eagle készítményt alkalmazó férfiak, akik gyermeket kívánnak nemzeni, kérjenek orvosuktól családtervezési tanácsot.
- A Topotecan Eagle alkalmazása alatt nem szabad szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Topotecan Eagle fáradttá vagy gyengévé teheti. Ha ez történik, tilos gépjárművet vezetni és tilos gépekkel munkát végezni.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TOPOTECAN EAGLE-T?

Mennyit kap majd a készítményből

A Topotecan Eagle adagja a következőktől függ:

- a kezelendő betegség
- testmérete (négyzetméterben (m²) mérve)
- vérvizsgálati eredményei a kezelés előtti és alatt
- milyen jól reagál a szervezete a gyógyszerre.

Kissejtes tüdőcarcinoma

- A gyógyszer szokásos adagja 1,5 mg testének minden négyzetméterére számítva;
- Naponta egyszer kell beadni 5 napon át.
- Ez a kezelési ciklus általában 3 hetente ismétlésre kerül.

Méhnyakrák

- A gyógyszer szokásos adagja 0,75 mg testének minden négyzetméterére számítva;
- Naponta egyszer kell beadni 3 napon át.
- Ez a kezelési ciklus általában 3 hetente ismétlésre kerül.

Méhnyakrák esetén a Topotecan Eagle egy másik, ciszplatin nevű gyógyszerrel együtt alkalmazandó. A ciszplatinra vonatkozó további információkért olvassa el ezt a Betegtájékoztatót.

A Topotecan Eagle gyermekeknél való alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. Ez azt jelenti, hogy a kezelés nem ajánlott.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet.

Hogyan kell elkészíteni a Topotecan Eagle-t

A Topotecan Eagle koncentrátum oldatos infúzió készítéséhez. A topotekan koncentrációja magasabb (3 mg/ml) mint más topotekan termékeknél. A koncentrátumot az alkalmazás előtt hígítani kell.

Hogyan kell beadni a Topotecan Eagle-t

A Topotecan Eagle-t általában kezelőorvos vagy szakszemélyzet adja be:

- cseppinfúzióként körülbelül 30 perc alatt
- általában karba.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, a Topotecan Eagle is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ezen mellékhatások előfordulásának valószínűsége a következő:

- nagyon gyakori 10 használóból több mint 1-et érint
- gyakori 100 használóból 1–10-et érint
- nem gyakori 1000 használóból 1–10-et érint
- ritka 10 000 használóból 1–10-et érint
- nagyon ritka 10 000 használóból kevesebb mint 1-et érint
- nem ismert az előfordulás gyakorisága nem állapítható meg a rendelkezésre álló adatokból.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul keresse fel a kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások közül bármelyiket észleli. Sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége.

- **Fertőzések** (nagyon gyakori) – mivel a Topotecan Eagle csökkentheti a fertőzésekkel szembeni ellenállóképességet. A jelei a következők:
 - láz
 - az általános állapot hirtelen rosszabbodása
 - torokgyulladás vagy égő érzés vizeléskor
 - erős hasi fájdalom, láz és esetleg hasmenés (vagy vörös) – ezek a bélgyulladás (*neutropenic colitis*) jelei lehetnek.
- **Tüdőgyulladás** (ritka), a következő jelekkel:
 - légzési nehézség
 - köhögés
 - láz.

A súlyos tüdőproblémának (*intersticiális tüdőbetegség*) akkor a legnagyobb a kockázata, ha Ön már tüdőbetegségben szenved, ha tüdejére sugárkezelést kapott, vagy korábban a tüdejét károsító gyógyszert szedett.

Egyéb mellékhatások lehetnek:

Nagyon gyakori

- általános fáradtság és gyengeség érzése. Ezek a vörösvérsejtek száma esésének jelei is lehetnek (anémia). Egyes esetekben Önnek vörösvérsejt-transzfúzióra lehet szüksége.
- szokatlan vörösvérsejt-vérzések, néha súlyosak. Ennek oka a vörösvérsejtek felelős sejtjeinek (eritrociták) számának csökkenése a vérben.
- rendellenesen alacsony fehérvérsejtszám (*neutropénia*), amely lázzal és a fertőzés jeleivel járhat együtt (lázas neutropénia)
- fogyás és étvágytalanság; fáradtság; gyengeség; rossz közérzet
- betegség érzése vagy betegség, hasmenés, hasi fájdalom, székrekedés
- a szájnyálkahártya, a nyelv és az íny gyulladása és kifeléelyesedése (*mucositis*)
- magas testhőmérséklet (láz)
- fertőzések
- hajhullás.

Gyakori

- enyhe allergiás reakciók (beleértve a bőrkiütést)
- sárga bőr (sárgaság), melyet májproblémák okoznak
- viszketés (*pruritus*)

- súlyos fertőzés (szepszis)
- általános rossz közérzet.

Ritka

- súlyos allergiás (anafilaxiás) reakciók, amelyeket az ajkak, az arc vagy a nyak duzzanata okoz, mivel emiatt súlyos légzési nehézség, bőrkkiütés vagy csalánkiütés, anafilaxiás sokk (súlyos vérnyomáscsökkenés, sápadtság, izgatottság, gyenge pulzus, csökkent tudatosság) lép fel
- a bőr és a nyálkahártya (pl: a torok vagy a nyelv) hirtelen duzzanata, amelyet a folyadék felgyülemzése okoz (angioödéma)
- viszkető kiütés (vagy csalánkiütés)

Nagyon ritka

- Enyhe fájdalom és gyulladás az injekció beadásának helyén a gyógyszerkészítmény környező szövetekbe való véletlenszerű bejutása (extravazáció), pl. szivárgás miatt.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet.

Ha méhnyakrákkal kezelik, akkor felléphetnek mellékhatások a Tpotecan Eagle-tel együtt adott másik gyógyszer (ciszpaltin) miatt is.

5. HOGYAN KELL A TOPOTECAN EAGLE-T TÁROLNI

A gyógyszer gyermekek elől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen az EXP. (Felhasználható) felirat után feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Topotecan Eagle-t. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

Injekciós üvegek az első felnyitás után

A kémiai és fizikai, használat közbeni stabilitás 20–25 °C-on 14 napig bizonyított, a fénytől való védelem érdekében a külső csomagolásban tárolva.

Mikrobiológiai szempontból felnyitás után a termék legfeljebb 14 napig tárolható 20–25 °C-on. A felbontás utáni tárolás időtartama és körülményekért a felhasználó felelős.

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használja fel azonnal, akkor a felhasználás utáni tárolási idő és körülmények a felhasználó felelősségi körébe tartoznak; ez a tárolási idő általában nem lehet több 24 óránál 20–25 °C-on és környezeti világítási körülmények között.

Ne használja a Topotecan Eagle-t, ha bármilyen látható részecskét észlel, vagy ha az oldat nem átlátszó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. A feleslegessé vált gyógyszereket kezelőorvosa fogja megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Topotecan Eagle

- A készítmény hatóanyaga a topotekán.
- Egy ml koncentrátum oldatos infúzióhoz tartalma: 3 mg topotekán (hidroklorid formájában).
Minden 5 ml-es többadagos injekciós üveg 15 mg topotekánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: sósav (E507) (pH-beállításhoz) és injekcióhoz való víz

Milyen a Topotecan Eagle készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

- A Topotecan Eagle tiszta, sárga-narancssárga folyadék színtelen üvegből készült injekciós üvegben butilgumi dugóval, alumínium kupakkal és sárga pattintós kupakkal és sárga injekciós üveg gyűrű peremmel.
- A Topotecan Eagle kiszerelése: 1 injekciós üveget tartalmazó kartondoboz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja:

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Nagy Britannia

Gyártó:

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Nagy Britannia

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Topotecan Eagle hígítására, tárolására és megsemmisítésére vonatkozó utasítások

Általános óvintézkedések

A Topotecan Eagle készítményben található topotekán koncentrációja eltér más topotekán termékektől, így óvatosan kell eljárni a javallt dózis eléréséhez szükséges megfelelő hígítás biztosítása érdekében, amelyet a betegnek való beadás előtt ellenőrizni kell.

A daganatellenes szerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni:

- A dolgozókat meg kell tanítani a gyógyszerkészítmény oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerkészítménnyel.
- Azok a dolgozók, akik kezelik ezt a gyógyszerkészítményt, az oldatkészítés alatt védőruházatot kell viseljenek, beleértve a maszkot, a védőszemüveget és kesztyűt.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéssel.
- A folyékony hulladékot bő vízzel kell leöblíteni.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.

Hígítási utasítások

A koncentrációra figyelni kell, különben életveszélyes túladagolás fordulhat elő.
--

A Topotecan Eagle koncentrátum tiszta sárga-narancssárga szívrű, és 3 mg/ml topotekánt tartalmaz, amely magasabb koncentrációt jelent, mint ami más, intravenás infúzióhoz való topotekán termékekben található.

Kérjük a felhasználót minden gyógyszerhiba jelentésére.

A következő adagolási táblázatok referenciaként használandók:

Utasítások intravénás alkalmazáshoz való készítményekhez kis Sejtes tüdőcarcinoma esetén

Testfelület területe (m ²)	Ajánlott dózis esetén '1,5 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '1,25 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '1,0 mg/m ² '	
	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,63	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Utasítások intravénás alkalmazáshoz való készítményekhez cervix-carcinoma esetén

Testfelület területe (m ²)	Ajánlott dózis esetén '0,75 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '0,60 mg/m ² '		Csökkentett dózis esetén '0,45 mg/m ² '	
	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)	Szükséges oldat térfogata (ml)	Teljes dózis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

A Topotecan Eagle további hígítása szükséges 9 mg/ml-es (0,9 tömeg/tf%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml-os (5 tömeg/tf%) glükóz oldatos injekcióval a betegnek adandó oldatos injekcióban lévő 25 µg/ml és 50 µg/ml közötti végső topotekan koncentráció eléréséhez. A hígítás szigorú aseptikus körülmények között végzendő (pl.: lamináris légáramlású munkahely).

A hígított oldat tárolása

Mikrobiológiai okból az oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használja fel azonnal, akkor a felhasználás előtti tárolási idő és körülmények a felhasználó felelősségi körébe tartoznak, és ez a tárolási idő általában nem lehet több 24 óránál 20–25 °C-on és környezeti világítási körülmények között.

Injekciós üvegek az első felnyitás után

A kémiai és fizikai, használat közbeni stabilitás 20–25 °C-on 14 napig bizonyított, a fénytől való védelem érdekében a külső kartonban tárolva.

Mikrobiológiai szempontból felnyitás után a termék legfeljebb 14 napig tárolható 20–25 °C-on. A felbontás utáni tárolás időért és körülményekért a felhasználó felelős.

Hulladékártalmatlanítás

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