

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Actavis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Po rozcieńczeniu, 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 0,52 mg (0,0225 mmola) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Żółty liofilizat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Topotekan stosowany w monoterapii jest wskazany do leczenia pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca (ang. *small cell lung cancer*, SCLC), u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za niewłaściwe (patrz punkt 5.1).

Topotekan stosowany w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek w stadium IVB zaawansowania choroby. U pacjentek, poddanych wcześniejszej ekspozycji na cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Topotekan powinien być podawany tylko w ośrodkach specjalizujących się w prowadzeniu chemioterapii cytotoksycznej i wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

W przypadku stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną, konieczne jest zapoznanie się z treścią pełnej informacji o cisplatynie.

Przed rozpoczęciem pierwszego kursu leczenia topotekaniem liczba granulocytów obojętnochłonnych musi wynosić $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 100 \times 10^9/l$ i stężenie hemoglobiny musi wynosić ≥ 9 g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli to konieczne).

Rak drobnokomórkowy płuca

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $1,5 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała na dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni z trzytygodniową przerwą pomiędzy

rozpoczęciem każdego kursu. Jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane, może być kontynuowane do czasu progresji choroby (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Kolejne dawki

Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów nie osiągnie wartości $\geq 1 \times 10^9/l$, liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny $> 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych leków (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano redukcję dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o $0,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ do dawki $1,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do $1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$).

Podobnie należy zredukować dawki, jeżeli liczba płytek spada poniżej $25 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych podawanie topotekanu było przerywane w sytuacji, kiedy zmniejszono dawkę do $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych.

Rak szyjki macicy

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatyna podawana jest we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ i po podaniu dawki topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez sześć kursów lub do wystąpienia postępu choroby.

Kolejne dawki

Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości równej lub większej niż $1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek wartości równej lub większej niż $100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny wartości równej lub większej niż 9 g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano redukcję dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza, niż $0,5 \times 10^9/l$), trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 20 % do $0,60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ podczas kolejnych kursów terapii (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do $0,45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$).

Podobnie należy zredukować dawkę, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej $25 \times 10^9/l$.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Monoterapia (Drobnokomórkowy rak płuca)

Brak wystarczających danych, pozwalających na określenie zasad doboru dawki topotekanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny $< 20 \text{ ml/min}$. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka topotekanu w monoterapii drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 a 39 ml/min wynosi $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ przez pięć kolejnych dni.

Terapia skojarzona (Rak szyjki macicy)

Podczas badań klinicznych, w których topotekan w skojarzeniu z cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy było równe lub mniejsze niż 1,5 mg/dl. Jeśli podczas terapii topotekaniem i cisplatyną stężenie kreatyniny przekroczy wartość 1,5 mg/dl, zaleca się sprawdzenie pełnej informacji dotyczącej cisplatyny, w odniesieniu do zmniejszenia dawki i (lub) kontynuacji terapii.

Po zaprzestaniu podawania cisplatyny należy mieć na uwadze, że nie ma wystarczających danych, dotyczących kontynuacji monoterapii topotekaniem u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone, dlatego nie jest możliwe określenie zaleceń odnośnie stosowania produktu leczniczego Topotecan Actavis u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Topotecan Actavis jest przeznaczony do wlewu dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Przed użyciem produkt musi być rozpuszczony, a następnie rozcieńczony (patrz punkt 6.6).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu leczniczego musi być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel. Przygotowanie leku powinno się odbywać w określonym miejscu i w warunkach aseptycznych. Powinny być noszone odpowiednie ochronne jednorazowe rękawice, okulary, fartuch i maska. Zalecana jest ostrożność, aby uniknąć przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami. W przypadku kontaktu z oczami, należy przemyć je dużą ilością wody i następnie zwrócić się o pomoc do lekarza. W przypadku kontaktu ze skórą, należy dokładnie przemyć dużą ilością wody dotknięte rejon. Po zdjęciu rękawic należy zawsze dokładnie umyć ręce. Patrz punkt 6.6.

Kobiety w ciąży nie powinny pracować z produktami cytotoksycznymi.

4.3 Przeciwwskazania

Topotecan jest przeciwwskazany

- u pacjentów którzy mają w wywiadzie ciężką nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentek karmiących piersią (patrz punkt 4.6)
- u pacjentów, którzy mają ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, objawiające się liczbą granulocytów obojętnochnych $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna jest zależna od wielkości dawki, dlatego należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Tak jak w przypadku innych cytotoksycznych produktów leczniczych, topotekan może powodować ciężką mielosupresję. U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki mielosupresji prowadzącej do posocznicy i przypadków zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. W trakcie badań klinicznych topotekanu zgłaszano zgony z powodu zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii.

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD), niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.8). Czynniki ryzyka obejmują wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przeszłości, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie substancji pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na rozwój ILD (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie), a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekanem.

Leczenie topotekanem w monoterapii lub topotekanem w połączeniu z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie trombocytopenii. Należy o tym pamiętać, przepisując topotekan, np. w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia związanego z obecnością guza, u których rozważa się rozpoczęcie terapii.

Tak jak oczekiwano pacjenci w złym stanie ogólnym ($PS > 1$) słabiej reagują na leczenie i zwiększa się u nich częstość występowania powikłań takich jak gorączka, infekcje i posocznica (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia bardzo ważna jest systematyczna ocena stanu ogólnego pacjenta w celu oceny, czy nie pogorszył się on do PS równego 3.

Brak jest wystarczających doświadczeń dotyczących stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wywołanym marskością (stężenie bilirubiny w surowicy ≥ 10 mg/dl). Topotekan nie jest zalecany do stosowania w tych grupach pacjentów.

W małej grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano topotekan dożylnie w dawce $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawaną przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu. Jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań interakcji farmakokinetycznych *in vivo* u ludzi.

Topotekan nie hamuje enzymów cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 5.2). W badaniu populacyjnym po podaniu dożylnym, jednoczesne podawanie granisetronu, ondansetronu, morfiny lub kortykosteroidów nie wpływało znacząco na farmakokinetykę całkowitego topotekanu (postaci aktywnej i nieaktywnej).

W trakcie skojarzonej chemioterapii z użyciem topotekanu i innych leków, może być konieczne zmniejszenie dawki każdego produktu leczniczego w celu poprawienia tolerancji leczenia. W trakcie leczenia skojarzonego z preparatami platyny występuje zmienna interakcja, która zależy od tego, czy preparat platyny jest podawany w dniu 1. czy 5. stosowania topotekanu.

Jeżeli cisplatyna lub karboplatyna jest podawana w pierwszym dniu stosowania topotekanu, to aby poprawić tolerancję, należy podawać mniejsze dawki obu leków w porównaniu do dawek, które można zastosować w przypadku podawania preparatu platyny w dniu 5. stosowania topotekanu.

Podczas stosowania topotekanu ($0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę w dniu pierwszym) w grupie 13 pacjentek z rakiem jajnika, w piątym dniu terapii stwierdzono niewielkie zwiększenie wartości AUC (12 %, $n = 9$) i C_{max} (23 %, $n = 11$). Uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało istotne znaczenie kliniczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podobnie jak w przypadku każdej chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych, konieczne jest zalecenie skutecznych metod antykoncepcji, jeśli którykolwiek z partnerów jest leczony topotekanem.

Kobiety w wieku rozrodczym

W badaniach przedklinicznych topotekan wykazywał działanie letalne na zarodek i płód oraz powodował wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może powodować uszkodzenie płodu i dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę podczas leczenia topotekanem.

Ciąża

Jeśli topotekan jest stosowany w czasie ciąży, lub w przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia topotekanem, pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Stosowanie topotekanu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Choć nie wiadomo czy topotekan wydzielany jest z mlekiem matki, karmienie należy przerwać na początku leczenia.

Płodność

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic (patrz punkt 5.3). Jednakże, podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan wykazuje działanie genotoksyczne i nie można wykluczyć jego wpływu na płodność, również u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wymagana jest jednak ostrożność w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli utrzymuje się osłabienie i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach określających wielkość dawki przeprowadzonych z udziałem 523 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika i 631 pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca stwierdzono, że toksycznością ograniczającą dawkę topotekanu stosowanego w monoterapii, jest toksyczność hematologiczna. Toksyczność ta była przewidywalna i odwracalna. Nie stwierdzono kumulowania się toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Profil działań niepożądanych topotekanu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną w badaniach dotyczących leczenia raka szyjki macicy jest zgodny z profilem działań niepożądanych tego leku, stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna podczas leczenia skojarzonego z cisplatyną jest mniejsza, w porównaniu z monoterapią topotekanem, ale większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną stwierdzono dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną, jednakże działania te nie wiążą się ze stosowaniem topotekanu. Pełna lista działań niepożądanych cisplatyny znajduje się w informacji o leku, z którą należy się zapoznać.

Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii są przedstawione poniżej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały opisane w zależności od klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania (wszystkie zgłoszone zdarzenia). Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie
Często: posocznica¹

¹ u pacjentów leczonych topotekanem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: gorączka neutropeniczna
neutropenia (patrz Zaburzenia żołądka i jelit)
małopłytkowość
niedokrwistość
leukopenia

Często: pancytopenia

Częstość nieznana: ciężkie krwawienie (związane z małopłytkowością)

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka

Rzadko: reakcja anafilaktyczna
obrzęk naczynioruchowy
pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: anoreksja (która może być ciężka)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: śródmiąższowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem)

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty i biegunka (z których wszystkie mogą być ciężkie)
zaparcia
ból brzucha²
zapalenie śluzówek

²zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie

Często: świąd

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka
osłabienie
zmęczenie

Często: złe samopoczucie

Bardzo rzadko: wynaczynienie³

³ wynaczynienie obserwowano bardzo rzadko. Miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj specyficznego leczenia.

Działania niepożądane opisane powyżej mogą występować z większą częstością u pacjentów w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych, uznanych za związane/prawdopodobnie związane z leczeniem topotekaniem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hematologiczne

Neutropenia: Ciężką neutropenię (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) obserwowano podczas pierwszego kursu u 55 % pacjentów i trwającą $\geq$ siedem dni u 20 % pacjentów i ogółem u 77 % pacjentów (39 % kursów). Współistniejąca w ciężkiej neutropenii gorączka lub infekcja występowała u 16 % pacjentów podczas pierwszego kursu i ogólnie u 23 % pacjentów (6 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniósł dziewięć dni i średni czas trwania wynosił siedem dni. Ciężką neutropenię trwającą powyżej siedem dni obserwowano w 11 % wszystkich kursów. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych (uwzględniając tych pacjentów z ciężką neutropenią, jak i tych, u których ona nie wystąpiła) u 11 % (4 % kursów) wystąpiła gorączka, a w 26 % (9 % kursów) wystąpiła infekcja. Ponadto u 5 % wszystkich leczonych pacjentów (1 % kursów) rozwinęła się sepsa (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość: Ciężką małopłytkowość (liczba płytek mniejsza niż $25 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy 25 a $50 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (15 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej trombocytopenii wynosił 15 dni i średni czas trwania pięć dni. Masa płytkowa podana była w 4 % kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z trombocytopenią, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były niezbyt częste.

Niedokrwistość: Umiarkowaną do ciężkiej niedokrwistość ($Hb \leq 8,0$ g/dl) obserwowano u 37 % pacjentów (14 % kursów). Masę erytrocytną otrzymało 52 % pacjentów (21 % kursów).

Niehematologiczne

Częstymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności (52 %), wymioty (32 %), biegunka (18 %), zaparcie (9 %) i zapalenie śluzówki (14 %). Ciężkie (3 lub 4 stopień) nudności, wymioty, biegunki i zapalenia śluzówek wystąpiły odpowiednio u 4 %, 3 %, 2 % i 1 %.

Niewielki ból brzucha odnotowano u 4 % pacjentów.

Zmęczenie obserwowano u około 25 % pacjentów, zaś osłabienie u 16 % pacjentów otrzymujących topotekan. Ciężkie (3 lub 4 stopień) zmęczenie i osłabienie wystąpiło odpowiednio u 3 % i 3 %.

Całkowite lub wyraźne wyłysienie obserwowano u 30 % pacjentów, a częściowe wyłysienie u 15 % pacjentów.

Inne ciężkie objawy niepożądane, które wystąpiły u pacjentów, opisywane jako związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem topotekanem, to anoreksja (12 %), złe samopoczucie (3 %) i hiperbilirubinemia (1 %).

Rzadko opisywano reakcje nadwrażliwości obejmujące wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych wysypka była opisywana u 4 % pacjentów, a świąd u 1,5 % pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

Donoszono o przypadkach przedawkowania u pacjentów leczonych topotekanem w postaci dożyłnej (do 10-krotności zalecanej dawki) i topotekanem w postaci kapsułek (do 5-krotności zalecanej dawki). Obserwowane objawy przedawkowania odpowiadały znanym działaniom niepożądanym związanym z zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.8). Podstawowymi powikłaniami przedawkowania są zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie śluzówki. Ponadto, w razie przedawkowania topotekanu w postaci dożyłnej, obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania topotekanu. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX17

Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy-I enzymu uczestniczącego w replikacji DNA poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I przez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoizomerazy-I przez topotekan jest wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

Nawrotowy rak drobnokomórkowy płuca

W badaniu III fazy (badanie 478) oceniano skuteczność leczenia topotekanem podawanym doustnie i stosowanej jednocześnie najlepszej terapii wspomagającej (ang. Best Supportive Care-BSC) (n = 71) w porównaniu do stosowania jedynie BSC (n = 70), u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu pierwszego rzutu (średni czas do nawrotu od leczenia pierwszego rzutu: 84 dni w grupie pacjentów otrzymujących doustnie topotekan + BSC, 90 dni w grupie BSC), u których ponowne leczenie chemioterapią stosowaną dożylnie uznano za nieodpowiednie. W grupie pacjentów, u których stosowano topotekan doustnie + BSC stwierdzono statystycznie istotną poprawę w zakresie czasu przeżycia (ang. overall survival) w porównaniu do grupy BSC (test log-rank p = 0,0104). Nieskorygowany współczynnik ryzyka w grupie pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC w porównaniu do grupy BSC wynosił 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Średni czas przeżycia w grupie pacjentów leczonych topotekanem + BSC wyniósł 25,9 tygodni (95 % CI, 18,3 i 36,1), natomiast

w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC, 13,9 tygodni (95 % CI, 11,1 i 18,6) ($p = 0,0104$).

Samodzielne rejestrowanie objawów dokonywane przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, uwidocznilo zgodną tendencję w zakresie złagodzenia objawów u pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC.

Przeprowadzono jedno badanie fazy 2. (badanie 065) i jedno badanie fazy 3. (badanie 396) oceniające skuteczność topotekanu podawanego doustnie w porównaniu do topotekanu podawanego dożylnie u pacjentów z nawrotem choroby ≥ 90 dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, w obydwu badaniach wykazano, że zarówno doustne jak i dożylne stosowanie topotekanu związane było z podobnym zmniejszeniem nasilenia objawów u pacjentów z wrażliwym na topotekan rakiem drobnokomórkowym płuca

Tabela 1. Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia, odsetka odpowiedzi i czasu do progresji u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca leczonych topotekaniem podawanym doustnie lub dożylnie.

	Badanie 065		Badanie 396	
	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany ożylnie	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany ożylnie
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediana czasu przeżycia (tygodnie) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Odsetek odpowiedzi (%) (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediana czasu do progresji (tygodnie) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Całkowita liczba leczonych pacjentów.

CI = Przedział ufności.

W kolejnym randomizowanym badaniu III fazy, porównującym skuteczność topotekanu podawanego dożylnie z cyklofosfamidem, doksorubicyną i winkrystyną (CAV) u pacjentów z nawrotowym, wrażliwym na chemioterapię drobnokomórkowym rakiem płuca, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 24,3 % w grupie topotekanu w porównaniu do 18,3 % w grupie CAV. Średni czas do progresji był podobny w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodnia i 12,3 tygodni). Średni czas przeżycia w obu grupach wyniósł odpowiednio 25 i 24,7 tygodni. Współczynnik ryzyka dla przeżycia grup pacjentów po podaniu dożylnym topotekanu względem CAV wyniósł 1,04 (95 % CI 0,78-1,40).

Łączny odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem w badaniach u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, wrażliwym na chemioterapię pierwszego rzutu ($n = 480$) wyniósł 20,2 %. Mediana czasu przeżycia wyniosła 30,3 tygodnia (95 % CI, 27,6 i 33,4).

W populacji pacjentów z opornym na leczenie rakiem drobnokomórkowym płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem wyniósł 4,0 %.

Rak szyjki macicy

Podczas randomizowanego badania porównawczego III fazy, prowadzonego przez *Gynaecological Oncology Group* (GOG-0179), porównywano wyniki terapii skojarzonej topotekanem z cisplatyną ($n = 147$) z samą cisplatyną ($n = 146$) u pacjentek z histologicznie potwierdzonym przetrwałym, nawrotowym, lub będącym w stadium zaawansowania IVB raku szyjki macicy, którego leczenie chirurgiczne i (lub) radioterapią uznano za niewłaściwe. Po korekcie analiz dokonanych w trakcie badania okazało się, że leczenie topotekanem z cisplatyną w sposób istotny statystycznie poprawia ogólne przeżycie, w porównaniu z monoterapią cisplatyną (log-rank $p = 0,033$).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Tabela 2. Wyniki badania GOG-0179

Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat-ITT)		
	Cisplatyna 50 mg/m ² d.1q21 d.	Cisplatyna 50 mg/m ² d. 1 + Topotekan 0,75 mg/m ² dx3 q21
Przeżycie (miesiące)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Ryzyko względne (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank test; wartość p	0,033	
Pacjentki nieleczone wcześniej cisplatyną i radioterapią		
	Cisplatyna	Topotekan/Cisplatyna
Przeżycie (miesiące)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Ryzyko względne (95 % C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Pacjentki leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią		
	Cisplatyna	Topotekan/Cisplatyna
Przeżycie (miesiące)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Ryzyko względne (95 % C.I.)	0,85 (0,59, 1,21)	

U pacjentek z nawrotem w okresie do 180 dni (n = 39) po leczeniu cisplatyną i radioterapią, mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 4,6 miesiąca (95 % C.I.: 2,6, 6,1), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 4,5 miesiąca (95 % C.I.: 2,9, 9,6), z współczynnikiem ryzyka względnego 1,15 (0,59, 2,23). U pacjentek z nawrotem po upływie 180 dni (n = 102) mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 9,9 miesiąca (95 % C.I.: 7, 12,6), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 6,3 miesiąca (95 % C.I.: 4,9, 9,5) z współczynnikiem ryzyka względnego 0,75 (0,49, 1,16).

Populacja pediatryczna

Topotekan oceniano również w populacji pediatrycznej, jednakże istnieją jedynie ograniczone dane, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Podczas prowadzonego na zasadzie otwartej badania u dzieci (n = 108, zakres wiekowy: od niemowlęstwa do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi nowotworami o charakterze litych guzów, podawano topotekan w dawce początkowej 2 mg/m² pc. w 30 minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzanej reakcji na leczenie. Do leczonych w ten sposób nowotworów zaliczono mięsaka Ewinga/prymitywny guz neurektodermalny, nerwiaka płodowego (neuroblastoma), kostniaka zarodkowego (osteoblastoma) i mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (rhabdomyosarcoma). Działanie przeciwnowotworowe leku wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym. Toksyczności topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u osób dorosłych. W omawianym badaniu 46 pacjentów (43 %) otrzymywało G-CSF w czasie 192 kursów terapii (42,1 %), u 65 pacjentów (60 %) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 kursów terapii (30,5 %), zaś u 50 pacjentów (46 %) przetaczano koncentrat płytkowy w czasie 159 kursów terapii (34,9 %). Na podstawie danych dotyczących mielosupresji, będącej działaniem toksycznym ograniczającym wielkość możliwej do zastosowania dawki, ocenianej podczas badania farmakokinetycznego u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi ustalono, że maksymalna tolerowana dawka leku (MTD) wynosi 2,0 mg/m² pc. na dobę podczas stosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m² pc. na dobę bez stosowania G-CFS (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach 0,5 do 1,5 mg/m² pc. w 30 minutowym wlewie, codziennie przez 5 dni, topotekan wykazywał wysoki klirens osoczowy 62 l/h (SD 22) odpowiadający w przybliżeniu 2/3 przepływu wątrobowego. Topotekan wykazywał również dużą objętość dystrybucji, około 132 l (SD 57) i stosunkowo krótki okres półtrwania 2-3 godziny. Porównanie parametrów farmakokinetycznych nie wykazało żadnych zmian w farmakokinetyce podczas podawania topotekanu przez 5 dni. Pole pod krzywą zwiększało się proporcjonalnie do zwiększania się dawki. Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych kumulacja topotekanu jest niewielka lub nie następuje. Nie stwierdzono również zmiany farmakokinetyki topotekanu po podaniu wielokrotnym. W badaniach nieklinicznych wykazano, że wiązanie topotekanu z białkami osocza jest małe (35 %), a dystrybucja pomiędzy komórkami krwi i osoczem jest prawie jednorodna.

Wydalanie topotekanu było tylko częściowo badane u ludzi. Głównym mechanizmem eliminacji jest hydroliza pierścienia laktonowego do pochodnej karboksylowej o otwartym pierścieniu.

Metabolizm stanowi < 10 % eliminacji topotekanu. Obecność N-demetylowej pochodnej, której aktywność wykazana w badaniach na komórkach jest podobna lub mniejsza od związku macierzystego, stwierdzana była w moczu, osoczu i kale. Stosunek wielkości pola powierzchni pod krzywą metabolitu do związku macierzystego był mniejszy niż 10 % zarówno dla całkowitego topotekanu jak i laktonu. Zarówno metabolit O-glukuronidacji topotekanu jak i N-demetylowa pochodna topotekanu zostały wykryte w moczu.

Całkowity odzysk lekopochodnego materiału po podaniu pięciu dobowych dawek topotekanu wynosił 71 do 76 % dawki podanej dożylnie. Około 51 % było wydalone w moczu jako całkowity topotekan, a 3 % jako N-demetylowa pochodna topotekanu. Wydalenie całkowitego topotekanu z kałem wynosiło 18 %, natomiast 1,7 % stanowiła pochodna N-demetylowa topotekanu. Ogólnie, N-demetylowa pochodna topotekanu stanowiła średnio mniej niż 7 % (zakres 4-9 %) całkowitego materiału lekopochodnego wykrywanego w moczu i kale. O-glukuronid topotekanu i N-demetyl-O-glukuronid topotekanu w moczu stanowiły mniej niż 2,0 %.

Badania prowadzone *in vitro* na mikrosomach wątroby człowieka wykazały powstawanie niewielkiej ilości pochodnej N-demetylowej topotekanu. *In vitro* topotekan nie hamuje ani ludzkich izoenzymów cytochromu P450 takich, jak: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A lub CYP4A, ani ludzkich enzymów cytoplazmatycznych takich jak dihydropyrimidyna czy oksydaza ksantynowa.

Podczas stosowania w skojarzeniu z cisplatyną (cisplatyna w dniu 1, topotekan w dniach od 1. do 5.), klirens topotekanu w piątym dniu, w porównaniu z dniem pierwszym, był zmniejszony (19,1 l/h/m² w porównaniu do 21,3 l/h/m² [n = 9]) (patrz punkt 4.5).

Wartości klirensu osoczowego u osób z zaburzeniem czynności wątroby (stężenia bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10,0 mg/dl) były zmniejszone do około 67 % wartości w porównaniu do grupy kontrolnej. Okres półtrwania topotekanu był zwiększony o około 30 %, ale nie obserwowano zmian w objętości dystrybucji. Osoczowy klirens całkowitego topotekanu (aktywnej i nieaktywnej postaci) u osób z zaburzeniem czynności wątroby był zmniejszony tylko o około 10 % w porównaniu do kontrolnej grupy pacjentów.

Wartość klirensu osoczowego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) zmniejszała się do około 67 % w porównaniu do grupy kontrolnej. Objętość dystrybucji była nieznacznie zmniejszona, a okres półtrwania zwiększał się o 14 %. U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek osoczowy klirens topotekanu był zmniejszony do 34 % wartości w grupie kontrolnej. Średni okres półtrwania zwiększał się z 1,9 do 4,9 godzin. W badaniu populacyjnym czynniki takie, jak wiek, masa ciała i wodobrzusze nie miały istotnego wpływu na klirens całkowitego topotekanu (w postaci aktywnej i nieaktywnej).

Populacja pediatryczna

Podczas dwóch badań oceniano właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego w 30 minutowym wlewie przez 5 dni. W jednym z tych badań stosowano dawki od 1,4 mg/m² pc.

do 2,4 mg/m² pc. u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat; n = 18), młodzieży (w wieku od 12 do 16 lat; n = 9) oraz u młodych osób dorosłych (w wieku od 16 do 21 lat; n = 9) z opornymi na leczenie guzami litymi. W drugim badaniu stosowano dawki od 2,0 mg/m² pc. do 5,2 mg/m² pc. u dzieci (n = 8), młodzieży (n = 3) oraz u młodych osób dorosłych (n = 3) z białaczką. W żadnym z tych badań nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce topotekanu u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych z guzami litymi lub białaczką, tym niemniej dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie formułować jednoznaczne wnioski.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wyniku swojego mechanizmu działania, topotekan jest genotoksyczny w stosunku do komórek ssaków (komórki chłoniaka mysiego i ludzkie limfocyty) *in vitro* i mysich komórek szpiku kostnego *in vivo*. Topotekan wykazywał działanie letalne na zarodki i płody, kiedy był podawany szczurom i królikom.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej topotekanu u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic. Jednakże u samic obserwowano jajczkowanie, mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Potencjalne działanie rakotwórcze topotekanu nie było badane.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Kwas winowy (E334)
Sodu wodorotlenek
Kwas solny (E507)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolki
3 lata.

Roztwory po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu

Trwałość chemiczna i fizyczna koncentratu jest zachowana przez 24 godziny w temperaturze 25 ± 2°C, w warunkach normalnego oświetlenia i przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, przy ochronie przed światłem.

Trwałość chemiczna i fizyczna roztworu otrzymanego po **rozcieńczeniu** roztworem chlorku sodu 9 ml/ml (0,9 %) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5 %) do infuzji jest zachowana przez 4 godziny w temperaturze 25 ± 2°C, w warunkach normalnego oświetlenia. Badane roztwory były przechowywane w temperaturze 25 ± 2°C przez 12 godzin po rozpuszczeniu i przez 24 godziny po rozcieńczeniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za przechowywanie spoczywa na użytkowniku i zwykle nie może być dłuższe niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozpuszczenie/rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozpuszczonego i rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I (5 ml), z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym kapslem typu „flip-off” zawierająca 1 mg topotekanu. Każda fiołka osłonięta jest zabezpieczeniem ochronnym.

Topotecan Actavis jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Lek Topotecan Actavis, fiolki 1 mg należy rozpuścić w 1,1 ml wody do wstrzykiwań. Topotecan Actavis zawiera 10 % nadmiar technologiczny, koncentrat jest przezroczysty, koloru białego i zawiera 1 mg topotekanu w 1 ml. Odpowiednią objętość sporządzonego roztworu należy następnie rozcieńczyć albo 0,9 mg/ml (0,9 %) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań albo 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji, aby otrzymać końcowe stężenie leku pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml.

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego użytkowania przeciwnowotworowych produktów leczniczych, a mianowicie:

1. Rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu leczniczego musi być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel.
2. Przygotowanie leku powinno się odbywać w określonym miejscu i warunkach aseptycznych.
3. Powinny być noszone odpowiednie ochronne jednorazowe rękawice, okulary, fartuch i maska.
4. Zalecana jest ostrożność, aby uniknąć przypadkowego przedostania się produktu leczniczego do oczu. W razie kontaktu z oczami należy przemyć je dużą ilością wody.
5. W przypadku kontaktu ze skórą, należy dokładnie przemyć dużą ilością wody dotknięte rejon.
6. Kobiety w ciąży nie powinny pracować z produktem cytotoksycznym.
7. Odpowiednią troskę i ostrożność należy podjąć podczas usuwania przedmiotów (strzykawek, igieł itp.) używanych do rozpuszczenia i (lub) rozcieńczenia cytotoksycznego produktu leczniczego. Pozostały nieużyty produkt leczniczy lub odpadki materiałów powinny być usunięte zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Płynne odpady mogą być spłukane dużą ilością wody.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lipiec 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 czerwiec 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Actavis 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Po rozcieńczeniu, 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 2,07 mg (0,09 mmola) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Żółty liofilizat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Topotecan stosowany w monoterapii jest wskazany do leczenia pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca (ang. *small cell lung cancer*, SCLC), u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za niewłaściwe (patrz punkt 5.1).

Topotecan stosowany w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek w stadium IVB zaawansowania choroby. U pacjentek, poddanych wcześniejszej ekspozycji na cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Topotecan powinien być podawany tylko w ośrodkach specjalizujących się w prowadzeniu chemioterapii cytotoksycznej i wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

W przypadku stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną, konieczne jest zapoznanie się z treścią pełnej informacji o cisplatynie.

Przed rozpoczęciem pierwszego kursu leczenia topotekaniem liczba granulocytów obojętnochłonnych musi wynosić $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 100 \times 10^9/l$ i stężenie hemoglobiny musi wynosić ≥ 9 g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli to konieczne).

Rak drobnokomórkowy płuca

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $1,5 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała na dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni z trzytygodniową przerwą pomiędzy

rozpoczęciem każdego kursu. Jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane, może być kontynuowane do czasu progresji choroby (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Kolejne dawki

Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów nie osiągnie wartości $\geq 1 \times 10^9/l$, liczba płytek $> 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny $> 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych leków (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano redukcję dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o $0,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ do dawki $1,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do $1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$).

Podobnie należy zredukować dawki, jeżeli liczba płytek spada poniżej $25 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych podawanie topotekanu było przerywane w sytuacji, kiedy zmniejszono dawkę do $1 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych.

Rak szyjki macicy

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatyna podawana jest we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ i po podaniu dawki topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez sześć kursów lub do wystąpienia postępu choroby.

Kolejne dawki

Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości równej lub większej niż $1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek wartości równej lub większej niż $100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny wartości równej lub większej niż 9 g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano redukcję dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza, niż $0,5 \times 10^9/l$), trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 20 % do $0,60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ podczas kolejnych kursów terapii (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do $0,45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$).

Podobnie należy zredukować dawkę, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej $25 \times 10^9/l$.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Monoterapia (Drobnokomórkowy rak płuca)

Brak wystarczających danych, pozwalających na określenie zasad doboru dawki topotekanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny $< 20 \text{ ml/min}$. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka topotekanu w monoterapii drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 a 39 ml/min wynosi $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. na dobę}$ przez pięć kolejnych dni.

Terapia skojarzona (Rak szyjki macicy)

Podczas badań klinicznych, w których topotekan w skojarzeniu z cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy było równe lub mniejsze niż 1,5 mg/dl. Jeśli podczas terapii topotekaniem i cisplatyną stężenie kreatyniny przekroczy wartość 1,5 mg/dl, zaleca się sprawdzenie pełnej informacji dotyczącej cisplatyny, w odniesieniu do zmniejszenia dawki i (lub) kontynuacji terapii.

Po zaprzestaniu podawania cisplatyny należy mieć na uwadze, że nie ma wystarczających danych, dotyczących kontynuacji monoterapii topotekaniem u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone, dlatego nie jest możliwe określenie zaleceń odnośnie stosowania produktu leczniczego Topotecan Actavis u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Topotecan Actavis jest przeznaczony do wlewu dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu. Przed użyciem produkt musi być rozpuszczony, a następnie rozcieńczony (patrz punkt 6.6).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu leczniczego musi być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel. Przygotowanie leku powinno się odbywać w określonym miejscu i w warunkach aseptycznych. Powinny być noszone odpowiednie ochronne jednorazowe rękawice, okulary, fartuch i maska. Zalecana jest ostrożność, aby uniknąć przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami. W przypadku kontaktu z oczami, należy przemyć je dużą ilością wody i następnie zwrócić się o pomoc do lekarza. W przypadku kontaktu ze skórą, należy dokładnie przemyć dużą ilością wody dotknięte rejon. Po zdjęciu rękawic należy zawsze dokładnie umyć ręce. Patrz punkt 6.6.

Kobiety w ciąży nie powinny pracować z produktami cytotoksycznymi.

4.3 Przeciwwskazania

Topotecan jest przeciwwskazany

- u pacjentów którzy mają w wywiadzie ciężką nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u pacjentek karmiących piersią (patrz punkt 4.6)
- u pacjentów, którzy mają ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, objawiające się liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna jest zależna od wielkości dawki, dlatego należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Tak jak w przypadku innych cytotoksycznych produktów leczniczych, topotekan może powodować ciężką mielosupresję. U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki mielosupresji prowadzącej do posocznicy i przypadków zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. W trakcie badań klinicznych topotekanu zgłaszano zgony z powodu zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii.

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD), niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.8). Czynniki ryzyka obejmują wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przeszłości, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie substancji pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na rozwój ILD (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie), a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekanem.

Leczenie topotekanem w monoterapii lub topotekanem w połączeniu z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie trombocytopenii. Należy o tym pamiętać przepisując topotekan, np. w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia związanego z obecnością guza, u których rozważa się rozpoczęcie terapii.

Tak jak oczekiwano pacjenci w złym stanie ogólnym ($PS > 1$) słabiej reagują na leczenie i zwiększa się u nich częstość występowania powikłań takich jak gorączka, infekcje i posocznica (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia bardzo ważna jest systematyczna ocena stanu ogólnego pacjenta w celu oceny, czy nie pogorszył się on do PS równego 3.

Brak jest wystarczających doświadczeń dotyczących stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wywołanym marskością (stężenie bilirubiny w surowicy ≥ 10 mg/dl). Topotekan nie jest zalecany do stosowania w tych grupach pacjentów.

W małej grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano topotekan dożylnie w dawce $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, podawaną przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu. Jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań interakcji farmakokinetycznych *in vivo* u ludzi.

Topotekan nie hamuje enzymów cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 5.2). W badaniu populacyjnym po podaniu dożylnym, jednoczesne podawanie granisetronu, ondansetronu, morfiny lub kortykosteroidów nie wpływało znacząco na farmakokinetykę całkowitego topotekanu (postaci aktywnej i nieaktywnej).

W trakcie skojarzonej chemioterapii z użyciem topotekanu i innych leków, konieczne może być zmniejszenie dawki każdego produktu leczniczego w celu poprawienia tolerancji leczenia. W trakcie leczenia skojarzonego z preparatami platyny występuje zmienna interakcja, która zależy od tego, czy preparat platyny jest podawany w dniu 1. czy 5. stosowania topotekanu.

Jeżeli cisplatyna lub karboplatyna jest podawana w pierwszym dniu stosowania topotekanu, to aby poprawić tolerancję, należy podawać mniejsze dawki obu leków w porównaniu do dawek, które można zastosować w przypadku podawania preparatu platyny w dniu 5. stosowania topotekanu.

Podczas stosowania topotekanu ($0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę w dniu pierwszym) w grupie 13 pacjentek z rakiem jajnika, w piątym dniu terapii stwierdzono niewielkie zwiększenie wartości AUC (12 %, $n = 9$) i C_{max} (23 %, $n = 11$). Uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało istotne znaczenie kliniczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podobnie jak w przypadku każdej chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych, konieczne jest zalecenie skutecznych metod antykoncepcji, jeśli którykolwiek z partnerów jest leczony topotekanem.

Kobiety w wieku rozrodczym

W badaniach przedklinicznych topotekan wykazywał działanie letalne na zarodek i płód oraz powodował wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może powodować uszkodzenie płodu i dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę podczas leczenia topotekanem.

Ciąża

Jeśli topotekan jest stosowany w czasie ciąży, lub w przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia topotekanem, pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Stosowanie topotekanu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Choć nie wiadomo czy topotekan wydzielany jest z mlekiem matki, karmienie należy przerwać na początku leczenia.

Płodność

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic (patrz punkt 5.3). Jednakże, podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan wykazuje działanie genotoksyczne i nie można wykluczyć jego wpływu na płodność, również u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wymagana jest jednak ostrożność w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli utrzymuje się osłabienie i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach określających wielkość dawki przeprowadzonych z udziałem 523 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika i 631 pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca stwierdzono, że toksycznością ograniczającą dawkę topotekanu stosowanego w monoterapii, jest toksyczność hematologiczna. Toksyczność ta była przewidywalna i odwracalna. Nie stwierdzono kumulowania się toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Profil działań niepożądanych topotekanu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną w badaniach dotyczących leczenia raka szyjki macicy jest zgodny z profilem działań niepożądanych tego leku, stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna podczas leczenia skojarzonego z cisplatyną jest mniejsza, w porównaniu z monoterapią topotekanem, ale większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną stwierdzono dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną, jednakże działania te nie wiążą się ze stosowaniem topotekanu. Pełna lista działań niepożądanych cisplatyny znajduje się w informacji o leku, z którą należy się zapoznać.

Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii są przedstawione poniżej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały opisane w zależności od klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania (wszystkie zgłoszone zdarzenia). Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), włącznie z pojedynczymi przypadkami; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie
Często: posocznica¹

¹ u pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: gorączka neutropeniczna
neutropenia (patrz Zaburzenia żołądka i jelit)
małopłytkowość
niedokrwistość
leukopenia

Często: pancytopenia
Częstość nieznana: ciężkie krwawienie (związane z małopłytkowością)

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka

Rzadko: reakcja anafilaktyczna
obrzęk naczynioruchowy
pokrzywka

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: anoreksja (która może być ciężka)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: śródmiąższowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem)

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty i biegunka (z których wszystkie mogą być ciężkie)
zaparcia
ból brzucha²
zapalenie śluzówek

² zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie

Często: świąd

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka
 osłabienie
 zmęczenie

Często: złe samopoczucie

Bardzo rzadko: wynaczynienie³

³ wynaczynienie obserwowano bardzo rzadko. Miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj specyficznego leczenia.

Działania niepożądane opisane powyżej mogą występować z większą częstością u pacjentów w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych, uznanych za związane/prawdopodobnie związane z leczeniem topotekaniem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hematologiczne

Neutropenia: Ciężką neutropenię (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) obserwowano podczas pierwszego kursu u 55 % pacjentów, a trwającą $\geq$ siedem dni u 20 % pacjentów i ogółem u 77 % pacjentów (39 % kursów). Współistniejąca w ciężkiej neutropenii gorączka lub infekcja występowała u 16 % pacjentów podczas pierwszego kursu i ogólnie u 23 % pacjentów (6 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniósł dziewięć dni i średni czas trwania wynosił siedem dni. Ciężką neutropenię trwającą powyżej siedem dni obserwowano w 11 % wszystkich kursów. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych (uwzględniając tych pacjentów z ciężką neutropenią, jak i tych, u których ona nie wystąpiła) u 11 % (4 % kursów) wystąpiła gorączka, a w 26 % (9 % kursów) wystąpiła infekcja. Ponadto u 5 % wszystkich leczonych pacjentów (1 % kursów) rozwinęła się sepsa (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość: Ciężką małopłytkowość (liczba płytek mniejsza niż $25 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy 25 a $50 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (15 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej trombocytopenii wynosił 15 dni i średni czas trwania pięć dni. Masa płytkowa podana była w 4 % kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z trombocytopenią, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były niezbyt częste.

Niedokrwistość: Umiarkowaną do ciężkiej niedokrwistość ($Hb \leq 8,0$ g/dl) obserwowano u 37 % pacjentów (14 % kursów). Masę erytrocytną otrzymało 52 % pacjentów (21 % kursów).

Niehematologiczne

Częstymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności (52 %), wymioty (32 %), biegunka (18 %), zaparcie (9 %) i zapalenie śluzówki (14 %). Ciężkie (3 lub 4 stopień) nudności, wymioty, biegunki i zapalenia śluzówek wystąpiły odpowiednio u 4 %, 3 %, 2 % i 1 %.

Niewielki ból brzucha odnotowano u 4 % pacjentów.

Zmęczenie obserwowano u około 25 % pacjentów, zaś osłabienie u 16 % pacjentów otrzymujących topotekan. Ciężkie (3 lub 4 stopień) zmęczenie i osłabienie wystąpiło odpowiednio u 3 % i 3 %.

Całkowite lub wyraźne wyłysienie obserwowano u 30 % pacjentów, a częściowe wyłysienie u 15 % pacjentów.

Inne ciężkie objawy niepożądane, które wystąpiły u pacjentów, opisywane jako związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem topotekanem, to anoreksja (12 %), złe samopoczucie (3 %) i hiperbilirubinemia (1 %).

Rzadko opisywano reakcje nadwrażliwości obejmujące wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych wysypka była opisywana u 4 % pacjentów, a świąd u 1,5 % pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

Donoszono o przypadkach przedawkowania u pacjentów leczonych topotekanem w postaci dożylniej (do 10-krotności zalecanej dawki) i topotekanem w postaci kapsułek (do 5-krotności zalecanej dawki). Obserwowane objawy przedawkowania odpowiadały znanym działaniom niepożądanym związanym z zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.8). Podstawowymi powikłaniami przedawkowania są zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie śluzówek. Ponadto, w razie przedawkowania topotekanu w postaci dożylniej, obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania topotekanu. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX17

Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy-I enzymu uczestniczącego w replikacji DNA poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I przez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoizomerazy-I przez topotekan jest wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

Nawrotowy rak drobnokomórkowy płuca

W badaniu III fazy (badanie 478) oceniano skuteczność leczenia topotekanem podawanym doustnie i stosowanej jednocześnie najlepszej terapii wspomagającej (ang. Best Supportive Care-BSC) (n = 71) w porównaniu do stosowania jedynie BSC (n = 70), u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu pierwszego rzutu (średni czas do nawrotu od leczenia pierwszego rzutu: 84 dni w grupie pacjentów otrzymujących doustnie topotekan + BSC, 90 dni w grupie BSC), u których ponowne leczenie chemioterapią stosowaną dożylnie uznano za nieodpowiednie. W grupie pacjentów, u których stosowano topotekan doustnie + BSC stwierdzono statystycznie istotną poprawę w zakresie czasu przeżycia (ang. overall survival) w porównaniu do grupy BSC (test log-rank p = 0,0104). Nieskorygowany współczynnik ryzyka w grupie pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC w porównaniu do grupy BSC wynosił 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Średni czas przeżycia w grupie

pacjentów leczonych topotekanem + BSC wyniósł 25,9 tygodni (95 % CI, 18,3 i 36,1), natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC, 13,9 tygodni (95 % CI, 11,1 i 18,6) ($p = 0,0104$).

Samodzielne rejestrowanie objawów dokonywane przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, uwidocznilo zgodną tendencję w zakresie złagodzenia objawów u pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC.

Przeprowadzono jedno badanie fazy 2. (badanie 065) i jedno badanie fazy 3. (badanie 396) oceniające skuteczność topotekanu podawanego doustnie w porównaniu do topotekanu podawanego dożylnie u pacjentów z nawrotem choroby ≥ 90 dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, w obydwu badaniach wykazano, że zarówno doustne jak i dożylne stosowanie topotekanu związane było z podobnym zmniejszeniem nasilenia objawów u pacjentów z wrażliwym na topotekan rakiem drobnokomórkowym płuca.

Tabela 1. Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia, odsetka odpowiedzi i czasu do progresji u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca leczonych topotekanem podawanym doustnie lub dożylnie.

	Badanie 065		Badanie 396	
	<u>Topotekan</u> <u>podawany</u> <u>doustnie</u>	<u>Topotekan</u> <u>podawany</u> <u>dożylnie</u>	<u>Topotekan</u> <u>podawany</u> <u>doustnie</u>	<u>Topotekan</u> <u>podawany</u> <u>dożylnie</u>
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediana czasu przeżycia (tygodnie) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Odsetek odpowiedzi (%) (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediana czasu do progresji (tygodnie) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Całkowita liczba leczonych pacjentów.

CI = Przedział ufności.

W kolejnym randomizowanym badaniu III fazy, porównującym skuteczność topotekanu podawanego dożylnie z cyklofosfamidem, doksorubicyną i winkrystyną (CAV) u pacjentów z nawrotowym, wrażliwym na chemioterapię drobnokomórkowym rakiem płuca, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 24,3 % w grupie topotekanu w porównaniu do 18,3 % w grupie CAV. Średni czas do progresji był podobny w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodnia i 12,3 tygodni). Średni czas przeżycia w obu grupach wyniósł odpowiednio 25 i 24,7 tygodni. Współczynnik ryzyka dla przeżycia grup pacjentów po podaniu dożylnym topotekanu względem CAV wyniósł 1,04 (95 % CI 0,78-1,40).

Łączny odsetek odpowiedzi na leczenie topotekanem w badaniach u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, wrażliwym na chemioterapię pierwszego rzutu ($n = 480$) wyniósł 20,2 %. Mediana czasu przeżycia wyniosła 30,3 tygodnia (95 % CI, 27,6 i 33,4).

W populacji pacjentów z opornym na leczenie rakiem dobnokomórkowym płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekanem wynosił 4,0 %.

Rak szyjki macicy

Podczas randomizowanego badania porównawczego III fazy, prowadzonego przez *Gynaecological Oncology Group* (GOG-0179), porównywano wyniki terapii skojarzonej topotekanem z cisplatyną (n = 147) z samą cisplatyną (n = 146) u pacjentek z histologicznie potwierdzonym przetrwałym, nawrotowym, lub będącym w stadium zaawansowania IVB raku szyjki macicy, którego leczenie chirurgiczne i (lub) radioterapią uznano za niewłaściwe. Po korekcie analiz dokonanych w trakcie badania okazało się, że leczenie topotekanem z cisplatyną w sposób istotny statystycznie poprawia ogólne przeżycie, w porównaniu z monoterapią cisplatyną (log-rank p = 0,033).

Tabela 2 Wyniki badania GOG-0179

Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat-ITT)		
	Cisplatyna 50 mg/m ² d.1q21 d.	Cisplatyna 50 mg/m ² d. 1 + Topotekan 0,75 mg/m ² dx3 q21
Przeżycie (miesiące)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Ryzyko względne (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank test; wartość p	0,033	
Pacjentki nieleczone wcześniej cisplatyną i radioterapią		
	Cisplatyna	Topotekan/Cisplatyna
Przeżycie (miesiące)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Ryzyko względne (95 % C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Pacjentki leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią		
	Cisplatyna	Topotekan/Cisplatyna
Przeżycie (miesiące)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Ryzyko względne (95 % C.I.)	0,85 (0,59, 1,21)	

U pacjentek z nawrotem w okresie do 180 dni (n = 39) po leczeniu cisplatyną i radioterapią, mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 4,6 miesiąca (95 % C.I.: 2,6, 6,1), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 4,5 miesiąca (95 % C.I.: 2,9, 9,6) z współczynnikiem ryzyka względnego 1,15 (0,59, 2,23). U pacjentek z nawrotem po upływie 180 dni (n = 102) mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 9,9 miesiąca (95 % C.I.: 7, 12,6), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 6,3 miesiąca (95 % C.I.: 4,9, 9,5) z współczynnikiem ryzyka względnego 0,75 (0,49, 1,16).

Populacja pediatryczna

Topotekan oceniano również w populacji pediatrycznej, jednakże istnieją jedynie ograniczone dane, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Podczas prowadzonego na zasadzie otwartej badania u dzieci (n = 108, zakres wiekowy: od niemowlęstwa do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi nowotworami o charakterze litych guzów, podawano topotekan w dawce początkowej 2 mg/m² pc. w 30 minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzanej reakcji na leczenie. Do leczonych w ten sposób nowotworów zaliczono mięsaka Ewinga/prymitywny

guz neurektodermalny, nerwiaka płodowego (neuroblastoma), kostniaka zarodkowego (osteoblastoma) i mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (rhabdomyosarcoma). Działanie przeciwnowotworowe leku wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym. Toksyczności topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u osób dorosłych. W omawianym badaniu 46 pacjentów (43 %) otrzymywało G-CSF w czasie 192 kursów terapii (42,1 %), u 65 pacjentów (60 %) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 kursów terapii (30,5 %), zaś u 50 pacjentów (46 %) przetaczano koncentrat płytkowy w czasie 159 kursów terapii (34,9 %). Na podstawie danych dotyczących mielosupresji, będącej działaniem toksycznym ograniczającym wielkość możliwej do zastosowania dawki, ocenianej podczas badania farmakokinetycznego u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi ustalono, że maksymalna tolerowana dawka leku (MTD) wynosi 2,0 mg/m² pc. na dobę podczas stosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m² pc. na dobę bez stosowania G-CSF (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach 0,5 do 1,5 mg/m² pc. w 30 minutowym wlewie, codziennie przez 5 dni, topotekan wykazywał wysoki klirens osoczowy 62 l/h (SD 22) odpowiadający w przybliżeniu 2/3 przepływu wątrobowego. Topotekan wykazywał również dużą pojemność dystrybucji, około 132 l (SD 57) i stosunkowo krótki okres półtrwania 2-3 godziny. Porównanie parametrów farmakokinetycznych nie wykazało żadnych zmian w farmakokinetyce podczas podawania topotekanu przez 5 dni. Pole pod krzywą zwiększało się proporcjonalnie do zwiększania się dawki. Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych kumulacja topotekanu jest niewielka lub nie następuje. Nie stwierdzono również zmiany farmakokinetyki topotekanu po podaniu wielokrotnym. W badaniach nieklinicznych wykazano, że wiązanie topotekanu z białkami osocza jest małe (35 %), a dystrybucja pomiędzy komórkami krwi i osoczem jest prawie jednorodna.

Wydalenie topotekanu było tylko częściowo badane u ludzi. Głównym mechanizmem eliminacji jest hydroliza pierścienia laktonowego do pochodnej karboksylowej o otwartym pierścieniu.

Metabolizm stanowi < 10 % eliminacji topotekanu. Obecność N-demetylowej pochodnej, której aktywność wykazana w badaniach na komórkach jest podobna lub mniejsza od związku macierzystego, stwierdzana była w moczu, osoczu i kale. Stosunek wielkości pola powierzchni pod krzywą metabolitu do związku macierzystego był mniejszy niż 10 % zarówno dla całkowitego topotekanu jak i laktonu. Zarówno metabolit O-glukuronidacji topotekanu jak i N-demetylowa pochodna topotekanu zostały wykryte w moczu.

Całkowity odzysk lekopochodnego materiału po podaniu pięciu dobowych dawek topotekanu wynosił 71 do 76 % dawki podanej dożylnie. Około 51 % było wydalone w moczu jako całkowity topotekan, a 3 % jako N-demetylowa pochodna topotekanu. Wydalenie całkowitego topotekanu z kałem wynosiło 18 %, natomiast 1,7 % stanowiła pochodna N-demetylowa topotekanu. Ogólnie, N-demetylowa pochodna topotekanu stanowiła średnio mniej niż 7 % (zakres 4-9 %) całkowitego materiału lekopochodnego wykrywanego w moczu i kale. O-glukuronid topotekanu i N-demetyl-O-glukuronid topotekanu w moczu stanowiły mniej niż 2,0 %.

Badania prowadzone *in vitro* na mikrosomach wątroby człowieka wykazały powstawanie niewielkiej ilości pochodnej N-demetylowej topotekanu. *In vitro* topotekan nie hamuje ani ludzkich izoenzymów cytochromu P450 takich, jak: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A lub CYP4A, ani ludzkich enzymów cytoplazmatycznych takich jak dihydropirymidyna czy oksydaza ksantynowa.

Podczas stosowania w skojarzeniu z cisplatyną (cisplatyna w dniu 1, topotekan w dniach od 1. do 5.), klirens topotekanu w piątym dniu, w porównaniu z dniem pierwszym, był zmniejszony (19,1 l/h/m² w porównaniu do 21,3 l/h/m² (n = 9)) (patrz punkt 4.5).

Wartości klirensu osoczowego u osób z zaburzeniem czynności wątroby (stężenia bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10,0 mg/dl) były zmniejszone do około 67 % wartości w porównaniu do grupy kontrolnej. Okres półtrwania topotekanu był zwiększony o około 30 %, ale nie obserwowano

zmian w objętości dystrybucji. Osoczowy klirens całkowitego topotekanu (aktywnej i nieaktywnej postaci) u osób z zaburzeniem czynności wątroby był zmniejszony tylko o około 10 % w porównaniu do kontrolnej grupy pacjentów.

Wartość klirensu osoczowego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) zmniejszała się do około 67 % w porównaniu do grupy kontrolnej. Objętość dystrybucji była nieznacznie zmniejszona, a okres półtrwania zwiększał się o 14 %. U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek osoczowy klirens topotekanu był zmniejszony do 34 % wartości w grupie kontrolnej. Średni okres półtrwania zwiększał się z 1,9 do 4,9 godzin. W badaniu populacyjnym czynniki takie, jak wiek, masa ciała i wodobrzusze nie miały istotnego wpływu na klirens całkowitego topotekanu (w postaci aktywnej i nieaktywnej).

Populacja pediatryczna

Podczas dwóch badań oceniano właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego w 30 minutowym wlewie przez 5 dni. W jednym z tych badań stosowano dawki od 1,4 mg/m² pc. do 2,4 mg/m² pc. u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat; n = 18), młodzieży (w wieku od 12 do 16 lat; n = 9) oraz u młodych osób dorosłych (w wieku od 16 do 21 lat; n = 9) z opornymi na leczenie guzami litymi. W drugim badaniu stosowano dawki od 2,0 mg/m² pc. do 5,2 mg/m² pc. u dzieci (n = 8), młodzieży (n = 3) oraz u młodych osób dorosłych (n = 3) z białaczką. W żadnym z tych badań nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce topotekanu u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych z guzami litymi lub białaczką, tym niemniej dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie formułować jednoznaczne wnioski.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wyniku swojego mechanizmu działania, topotekan jest genotoksyczny w stosunku do komórek ssaków (komórki chłoniaka mysiego i ludzkie limfocyty) *in vitro* i mysich komórek szpiku kostnego *in vivo*. Topotekan wykazywał działanie letalne na zarodki i płody, kiedy był podawany szczurom i królikom.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej topotekanu u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic. Jednakże u samic obserwowano jajczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Potencjalne działanie rakotwórcze topotekanu nie było badane.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Kwas winowy (E334)
Sodu wodorotlenek
Kwas solny (E507)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolki
3 lata.

Roztwory po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu

Trwałość chemiczna i fizyczna koncentratu jest zachowana przez 24 godziny w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, w warunkach normalnego oświetlenia i przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C , przy ochronie przed światłem.

Trwałość chemiczna i fizyczna roztworu otrzymanego **po rozcieńczeniu** roztworem chlorku sodu 9 ml/ml (0,9 %) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5 %) do infuzji jest zachowana przez 4 godziny w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, w warunkach normalnego oświetlenia. Badane roztwory były przechowywane w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ przez 12 godzin po rozpuszczeniu i przez 24 godziny po rozcieńczeniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za przechowywanie spoczywa na użytkowniku i zwykle nie może być dłuższe niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C , chyba że rozpuszczenie/rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozpuszczonego i rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I (8 ml), z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym kapslem typu „flip-off” zawierająca 4 mg topotekanu. Każda fiolka osłonięta jest zabezpieczeniem ochronnym.

Topotecan Actavis jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Lek Topotecan Actavis, fiolki 4 mg należy rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań. Koncentrat jest przezroczysty, koloru białego i zawiera 1 mg topotekanu w 1 ml. Odpowiednią objętość sporządzonego roztworu należy następnie rozcieńczyć albo z 0,9 mg/ml (0,9 %) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań albo 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do infuzji, aby otrzymać końcowe stężenie leku pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml.

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego użytkowania przeciwnowotworowych produktów leczniczych, a mianowicie:

1. Rozpuszczanie i rozcieńczenie produktu leczniczego musi być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel.
2. Przygotowanie leku powinno się odbywać w określonym miejscu i warunkach aseptycznych.
3. Powinny być noszone odpowiednie ochronne jednorazowe rękawice, okulary, fartuch i maska.
4. Zalecana jest ostrożność, aby uniknąć przypadkowego przedostania się produktu leczniczego do oczu. W razie kontaktu z oczami, należy przemyć je dużą ilością wody.
5. W przypadku kontaktu ze skórą, należy dokładnie przemyć dużą ilością wody dotknięte rejon.
6. Kobiety w ciąży nie powinny pracować z produktem cytotoksycznym.
7. Odpowiednią troskę i ostrożność należy podjąć podczas usuwania przedmiotów (strzykawek, igieł itp.) używanych do rozpuszczenia i (lub) rozcieńczenia cytotoksycznego produktu leczniczego. Pozostały nieużyty produkt leczniczy lub odpadki materiałów powinny być usunięte zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Płynne odpady mogą być spłukane dużą ilością wody.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 lipiec 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 czerwiec 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Actavis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
topotekan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).
Po rozpuszczeniu 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera mannitol (E421), kwas winowy (E334), kwas solny (E507) i wodorotlenek sodu. Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka po 1 mg
5 fiolek po 1 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego we wlewie, po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny, specjalna instrukcja dotycząca przygotowania (patrz ulotka)
Lek cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE.

Pozostały niezaużyty produkt lub odpadki materiałów należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Topotecan Actavis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
topotekan
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Actavis 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
topotekan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).
Po rozpuszczeniu 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera mannitol (E421), kwas winowy (E334), kwas solny (E507) i wodoroclenek sodu. Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka po 4 mg

5 fiolek po 4 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego we wlewie po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny, specjalna instrukcja dotycząca przygotowania (patrz ulotka)
Lek cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE.

Pozostały niezaużyty produkt lub odpadki materiałów należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis Group PTC ehf.,
220 Hafnarfjörður,
Islandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Topotecan Actavis 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

topotekan
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dla pacjenta: informacja dla użytkownika

Topotecan Actavis 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Topotecan Actavis 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

topotekan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarsce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Topotecan Actavis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Topotecan Actavis
3. Jak stosować lek Topotecan Actavis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Topotecan Actavis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Topotecan Actavis i w jakim celu się go stosuje

Lek Topotecan Actavis zawiera substancję czynną topotekan, która pomaga zabijać komórki nowotworowe.

Lek Topotecan Actavis jest stosowany w leczeniu:

- drobnokomórkowego raka płuca w przypadku wystąpienia nawrotu po chemioterapii, lub
- zaawansowanego raka szyjki macicy w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie chirurgiczne lub radioterapia. W tym przypadku leczenie lekiem Topotecan Actavis jest skojarzone z cisplatyną.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Topotecan Actavis

Kiedy nie stosować leku Topotecan Actavis

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na topotekan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią. Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem stosowania leku Topotecan Actavis;
- jeśli liczba krwinek jest zbyt mała.

Należy poinformować lekarza jeśli pacjent myśli, że powyższe ostrzeżenia go dotyczą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Topotecan Actavis należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami. Dawka leku Topotecan Actavis może wymagać dostosowania. Lek Topotecan Actavis nie jest zalecany w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby. Lek Topotecan Actavis nie jest zalecany w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby.
- jeśli pacjent ma zapalenie płuc z takim i objawami jak kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu, patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Lek Topotecan Actavis może powodować zmniejszenie liczby płytek krwi. To może prowadzić do silnego krwawienia z nawet relatywnie niewielkich ran takich jak małe skaleczenie. Rzadko, może to prowadzić do ciężkiego krwawienia (krwotoku). Należy porozmawiać z lekarzem o tym jak zmniejszyć ryzyko krwawienia.

Występowanie działań niepożądanych jest częstsze u pacjentów z ogólnie słabym stanem zdrowia. Lekarz oceni ogólny stan zdrowia pacjenta podczas leczenia i należy poinformować lekarza jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, zakażenia lub jeżeli pacjent poczuje się źle.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone, dlatego leczenie topotecanem nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Topotecan Actavis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Topotecan Actavis nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa że może być w ciąży powinna niezwłocznie poinformować lekarza.

Należy stosować skuteczne metody antykoncepcji aby uniknąć zajścia w ciążę/spłodzenia dziecka podczas stosowania leku. Należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci którzy mają obawy dotyczące płodności powinni zapytać lekarza o radę dotyczącą płodności i planowania potomstwa przed rozpoczęciem leczenia.

Nie wolno karmić piersią w czasie stosowania leku Topotecan Actavis.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Topotecan Actavis może wywoływać zmęczenie lub osłabienie.

W przypadku wystąpienia zmęczenia lub osłabienia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Topotecan Actavis zawiera sod

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Topotecan Actavis

Dawka leku Topotecan Actavis będzie zależała od:

- leczonej choroby,
- powierzchni ciała pacjenta (m^2),
- wyników badań krwi przeprowadzonych przed leczeniem i podczas leczenia,
- od tolerancji pacjenta na leczenie.

Pacjenci dorośli

Drobnokomórkowy rak płuca

Zwykle stosowana dawka to 1,5 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała raz na dobę, przez 5 dni. Taki cykl leczenia będzie normalnie powtarzany co trzy tygodnie.

Rak szyjki macicy

Zwykle stosowana dawka to 0,75 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała raz na dobę, przez 3 dni. Taki cykl leczenia będzie normalnie powtarzany co trzy tygodnie.

Podczas leczenia raka szyjki macicy, lek Topotecan Actavis jest stosowany w połączeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym zawierającym cisplatynę. W celu uzyskania informacji o cisplatynie, należy zapoznać się z odpowiednią Ulotką dla Pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku w zależności od czynności nerek.

Jak przygotowuje się lek Topotecan Actavis

Topotekan jest dostarczany jako proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Proszek musi być rozpuszczony a powstały koncentrat następnie rozcieńczony przed podaniem.

Jak podawany jest lek Topotecan Actavis

Lekarz lub pielęgniarka podaje rozpuszczony i rozcieńczony roztwór leku Topotecan Actavis w postaci infuzji dożylniej (kroplówki), która jest zazwyczaj podawana do żyły ramiennej w czasie około 30 minut.

Jeśli podano zbyt wiele leku Topotecan Actavis

Ze względu na to, że lek podawany jest przez lekarza lub pielęgniarkę, podanie zbyt dużej ilości leku jest mało prawdopodobne. W sytuacji, gdy jednak wystąpi przedawkowanie lekarz będzie obserwować pacjenta pod względem działań niepożądanych. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących ilości podawanego leku.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Pacjent musi **niewzłocznie** powiadomić lekarza, jeśli wystąpią u niego następujące ciężkie działania niepożądane. Mogą one wymagać hospitalizacji lub nawet zagrażać życiu pacjenta.

- **Zakażenia** (bardzo często; mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów), które objawiają się jako:
 - gorączka
 - poważne pogorszenie stanu zdrowia
 - objawy miejscowe, takie jak ból gardła lub pieczenie podczas oddawania moczu
 - silny ból brzucha, gorączka lub ewentualnie biegunka (rzadko krwawa), które mogą być objawem zapalenia jelita (neutropeniczne zapalenie okrężnicy).

Topotekan może zmniejszać zdolność do zwalczania zakażeń.

- **Zapalenie płuc** (rzadko; mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów), które objawia się jako:
 - trudności w oddychaniu
 - kaszel
 - gorączka

Ryzyko rozwoju ciężkiego stanu (śródmiażdżowa choroba płuc) jest wyższe, jeśli pacjent miał ostatnio problemy z płucami, był poddawany w przeszłości naświetlaniu płuc promieniowaniem jonizującym lub leczony lekami, które spowodowały uszkodzenie płuc, patrz także punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”. Taki stan może zakończyć się zgonem.

- **Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaktyczne)** (rzadko; mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów), które objawiają się jako:
 - obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy i swędząca wysypka.

Inne działania niepożądane leku Topotecan Actavis obejmują:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Uczucie zmęczenia i osłabienia, które może być objawem zmniejszenia liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość). W niektórych przypadkach może być konieczne przetoczenie krwi.
- Zmniejszenie liczby krążących białych krwinek (leukocytów) we krwi. Nienormalnie mała liczba granulocytów obojętnochłonnych (typ białych krwinek) we krwi, z lub bez gorączki.
- Nietypowa skłonność do siniaków lub krwawienia, czasami ciężka, spowodowana zmniejszeniem liczby komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie (płytek krwi).
- Zmniejszenie masy ciała i utrata apetytu (anoreksja); zmęczenie; osłabienie.
- Nudności (mdłości), wymioty, biegunka, bóle brzucha, zaparcia.
- Stany zapalne błony śluzowej i przewodu pokarmowego.
- Gorączka.
- Zakażenia.
- Wypadanie włosów.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości (w tym wysypka).
- Nienormalnie wysokie stężenie bilirubiny, produktu ubocznego produkowanego przez wątrobę podczas rozpadu czerwonych krwinek. Objawy mogą obejmować żółte zabarwienie skóry (żółtaczkę).
- Zmniejszenie liczby wszystkich komórek krwi (pancytopenia).
- Złe samopoczucie.
- Ciężkie zakażenie krwi, które może zakończyć się zgonem.
- Swędzenie.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- Obrzęk spowodowany nagromadzeniem płynu (obrzęk naczynioruchowy), np. wokół oczu i ust, a także rąk, stóp i gardła. Jeśli jest poważny, może powodować trudności w oddychaniu.
- Swędząca wysypka (lub pokrzywka).

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- Łagodny ból i stan zapalny w miejscu wkłucia, spowodowany przypadkowym podaniem leku do okolicznych tkanek (wzmacnienie) np. przez wyciek.

Podczas leczenia raka szyjki macicy, mogą wystąpić działania niepożądane innego leku (cisplatyny) stosowanego jednocześnie z lekiem Topotecan Actavis.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Topotecan Actavis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce oraz pudełku.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie roztworu po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu

Trwałość chemiczna i fizyczna koncentratu jest zachowana przez 24 godziny w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, w warunkach normalnego oświetlenia i przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C , przy ochronie przed światłem.

Trwałość chemiczna i fizyczna roztworu otrzymanego po rozcieńczeniu w roztworach do infuzji (chlorku sodu 0,9 % i glukozy 5 %) jest zachowana przez 4 godziny w temperaturze pokojowej, w warunkach normalnego oświetlenia. Badane roztwory były przechowywane w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ przez 12 godzin po rozpuszczeniu i przez 24 godziny po rozcieńczeniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za przechowywanie spoczywa na użytkowniku i zwykle nie może być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C , chyba że rozpuszczenie/rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Topotecan Actavis

- Substancją czynną leku jest topotekan. Każda fiolka zawiera 1 mg lub 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru). Po rozpuszczeniu każdy 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), kwas winowy (E334), kwas solny (E507) i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Topotecan Actavis i co zawiera opakowanie

Lek Topotecan Actavis jest dostarczany w fiolkach z bezbarwnego szkła typu I, z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym kapslami typu „flip-off”. Każda fiolka osłonięta jest zabezpieczeniem ochronnym.

Opakowania:

1 fiolka po 1 mg; 5 fiolek po 1 mg

1 fiolka po 4 mg; 5 fiolek po 4 mg

Podmiot odpowiedzialny

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

Wytwórca

S.C. Sandoz Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
061171 Bucharest
Rumunia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

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

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

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

Magyarország

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

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

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

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Topotecan Actavis

INSTRUKCJA UŻYCIA

Wytyczne dotyczące przygotowania i usuwania leków przeciwnowotworowych:

1. Rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu leczniczego musi być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel.
2. Przygotowanie leku powinno się odbywać w określonym miejscu i warunkach aseptycznych.
3. Powinny być noszone odpowiednie ochronne jednorazowe rękawice, okulary, fartuch i maska.
4. Zalecana jest ostrożność, aby uniknąć przypadkowego przedostania się produktu leczniczego do oczu. W razie kontaktu z oczami, należy przemyć je dużą ilością wody.
5. W przypadku kontaktu ze skórą, należy dokładnie przemyć dużą ilością wody dotknięte rejon.
6. Kobiety w ciąży nie powinny pracować z produktem cytotoksycznym.
7. Odpowiednią troskę i ostrożność należy podjąć podczas usuwania przedmiotów (strzykawek, igieł itp.) używanych do rozpuszczenia i (lub) rozcieńczenia cytotoksycznego produktu leczniczego. Pozostały nieużyty produkt leczniczy lub odpadki materiałów powinny być usunięte zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Rozpuszczenie i rozcieńczenie przed podaniem

Przed infuzją, lek Topotecan Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji musi być rozpuszczony w odpowiedniej objętości wody do wstrzykiwań, jak poniżej:

- Topotecan Actavis 1 mg z 1 ml wody do wstrzykiwań (ponieważ zawiera 10 % nadmiaru technologicznego)
- Topotecan Actavis 4 mg z 4 ml wody do wstrzykiwań.

W rezultacie rozpuszczenia otrzymamy koncentrat zawierający 1 mg topotekanu na 1 ml. Koncentrat (1 mg/ml) musi być rozcieńczony przed podaniem.

Objętość rozpuszczonego koncentratu odpowiada wyliczonej indywidualnej dawce, która powinna być dalej rozcieńczona z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 %) lub roztworem glukozy do infuzji, 50 mg/ml (5 %) w celu uzyskania stężenia końcowego pomiędzy 25 a 50 mikrogramów na ml w roztworze do wlewu, np.:

	Objętość dla roztworu 25 mikrogramów/ml	Objętość dla roztworu 50 mikrogramów/ml
1 ml roztworu topotekanu 1 mg/ml	Dodać 39 ml do otrzymania 40 ml	Dodać 19 ml do otrzymania 20 ml
4 ml roztworu topotekanu 1 mg/ml	Dodać 156 ml do otrzymania 160 ml	Dodać 76 ml do otrzymania 80 ml

Przechowywanie roztworu po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu

Trwałość chemiczna i fizyczna koncentratu jest zachowana przez 24 godziny w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, w warunkach normalnego oświetlenia i przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C , przy ochronie przed światłem.

Trwałość chemiczna i fizyczna roztworu otrzymanego **po rozcieńczeniu** roztworem chlorku sodu 9 ml/ml (0,9 %) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5 %) do infuzji jest zachowana przez 4 godziny w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, w warunkach normalnego oświetlenia. Badane roztwory były przechowywane w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ przez 12 godzin po rozpuszczeniu i przez 24 godziny po rozcieńczeniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za przechowywanie spoczywa na użytkowniku i zwykle nie może być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C , chyba że rozpuszczenie/rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

Postępowanie z lekiem i usuwanie jego pozostałości

Pozostały niezaużyty produkt leczniczy i odpadki materiałów należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Płynne odpady mogą być splukane z dużą ilością wody.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu