

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Eagle 3 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Każda fiolka 1 ml z pojedynczą dawką zawiera 3 mg topotekanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, jasnożółty do pomarańczowego roztwór o $\text{pH} \leq 1,2$.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Topotecan stosowany w monoterapii jest wskazany do leczenia pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie (patrz punkt 5.1).

Topotecan 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, które wcześniej otrzymywały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ i stężenie hemoglobiny musi wynosić $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Drobnokomórkowy rak płuca

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $1,5 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała/dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie licząc od pierwszego dnia 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 $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny ≥ 9 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 mg/m² pc./dobę do dawki 1,25 mg/m² pc./dobę (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 1,0 mg/m² pc./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 1,0 mg/m² pc. i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych.

Rak szyjki macicy

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest 0,75 mg/m² pc./dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce 50 mg/m² pc./dobę, po podaniu 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny ≥ 9 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 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 0,40 mg/m² pc./dobę podczas kolejnych kursów terapii (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 0,45 mg/m² pc./dobę).

Podobnie należy zredukować dawki, 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 ml/min. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka topotekanu w monoterapii raka jajnika lub drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 a 39 ml/min wynosi 0,75 mg/m² pc./dobę przez pięć kolejnych dni.

Terapia skojarzona (Rak szyjki macicy)

Podczas badań klinicznych, w których terapię skojarzoną topotekanem i cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło $\leq 1,5$ mg/dl. Jeśli podczas terapii topotekanem i cisplatyną stężenie kreatyniny przekroczy wartość 1,5 mg/dl, zaleca się sprawdzenie pełnej informacji dotyczącej cisplatyny, w odniesieniu do

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Topotekan należy stosować tylko w ośrodkach specjalistycznych prowadzących chemioterapię cytotoksyczną i należy podawać go wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Stężenie topotekanu w fiole 1 ml jest wyższe (3 mg/ml), niż w innych produktach topotekanu. Ważne jest, aby przed podaniem produkt Topotecan Eagle został dalej rozcieńczony (patrz punkt 6.6).

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym razie może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania.

Produkt Topotecan Eagle zawiera większe stężenie dawki (3 mg/ml) niż inne produkty topotekanu do wlewów dożylnych (zazwyczaj 1 mg/ml). Produkt Topotecan Eagle należy rozcieńczyć do ostatecznego stężenia od 25 µg/ml do 50 µg/ml (instrukcje dotyczące rozcieńczania, patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Topotekan jest przeciwwskazany u osób, które

- mają w wywiadzie ciężką nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- karmią piersią (patrz punkt 4.6)
- mają ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestujące 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

Przed podaniem produktu Topotecan Eagle należy odpowiednio rozcieńczyć. Stężenie topotekanu w produkcie Topotecan Eagle jest inne niż w innych produktach topotekanu (dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania, patrz punkt 6.6).

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym razie może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania.

Produkt Topotecan Eagle zawiera większe stężenie dawki (3 mg/ml) niż inne produkty topotekanu do wlewów dożylnych (zazwyczaj 1 mg/ml). Produkt Topotecan Eagle należy rozcieńczyć do ostatecznego stężenia od 25 µg/ml do 50 µg/ml (instrukcje dotyczące rozcieńczania, patrz punkt 6.6).

Hematologiczne objawy toksyczne są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Tak jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może spowodować ciężką mielosupresję. U pacjentów leczonych topotekanem zgłaszano przypadki mielosupresji prowadzącej do posocznicy oraz przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis). 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 są: wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przeszłości, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie leków pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na rozwój śródmiąższowej choroby płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie) a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekaniem.

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

Zgodnie z przewidywaniami pacjenci w złym stanie ogólnym (PS > 1) słabo reaguja 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 = 3.

Dane dotyczące 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) są niewystarczające. Topotekan nie jest zalecany 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 mg/m² pc., przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Topotekan nie hamuje enzymów cytochromu P-450 u ludzi (patrz punkt 5.2). W badaniu populacyjnym prowadzonym dożylnie, 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 uzależniona od tego, czy preparat platyny jest podawany w dniu 1. czy 5. stosowania topotekanu. Jeżeli cisplatyna lub karboplatyna jest podawana w dniu 1. 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 mg/m² pc./dobę przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny (60 mg/m² pc./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 nieklinicznych 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 w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy topotekan wydzielany jest z mlekiem matki. W przypadku rozpoczęcia leczenia topotekanem karmienie piersią należy przerwać.

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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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, niż podczas monoterapii topotekanem, lecz większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną; 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.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane w zależności od narządów i 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 ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki; 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.

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 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, bóle brzucha¹, zapalenie śluzówek

¹Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie

Często: świąd

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: anoreksja (która może być ciężka)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie

Często: posocznica²

²U pacjentów leczonych topotekanem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka, osłabienie, zmęczenie.

Często: złe samopoczucie.

Bardzo rzadko: wynaczynienie³

³Wynaczynienie było zgłaszane bardzo rzadko, miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj specyficznego leczenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje nadwrażliwości, włącznie z wysypką

Rzadko: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia.

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 ze stosowaniem topotekanu.

Hematologiczne

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

Małopłytkowość: Ciężką małopłytkowość (liczba płytek mniej niż $25 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy $25,0$ a $50,0 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (15 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wyniósł 15 dni, średni czas trwania pięć dni. Masa płytkowa podana była w 4 % kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z małopłytkowością, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były niezbyt częste.

Niedokrwistość: Umiarkowaną niedokrwistość do ciężkiej ($Hb \leq 8,0$ g/dl) obserwowano u 37 % pacjentów (14 % kursów). Masę erytrocytarną 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 śluzówek (14 %). Częstość występowania ciężkich (3 lub 4 stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia śluzówek wyniosła odpowiednio 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. Częstość występowania ciężkiego (3 lub 4 stopień) zmęczenia i osłabienia wyniosła odpowiednio 3 % i 3 %.

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

Inne ciężkie objawy niespędane, które wystąpiły u pacjentów, opisywane jako związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem topotekaniem, to anoreksja (12 %), złe samopoczucie (3 %) i hiperbilirubinemia (7 %).

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

4. Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania topotekanu. Podstawowym przewidywanym powikłaniem przedawkowania może być zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie śluzówek.

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 widełkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I poprzez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoizomerazy-I przez topotekan jest wywołanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

Nawrotowy rak drobnokomórkowy płuca

W badaniu III fazy (badanie 478) oceniano skuteczność leczenia topotekaniem 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 topotekaniem + BSC wyniósł 25,9 tygodni (95 % CI: 18,5 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 nawrotem 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	
	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie
	(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; 37,0)
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)	11,7 (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, produktem Adriamycyny (doxorubicyną) 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 na 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 drobnokomórkowym płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekanem 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 rakiem 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 (test 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. 1 q21 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)	9,9 (5,5, 10,9)
Ryzyko względne (95 % C.I.)	0,85 (0,3, 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).

Dzieci i młodzież

Topotekan oceniano również w populacji dzieci i młodzieży, 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 2,0 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 (PNET), 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 czterdziestu sześciu pacjentów (43 %) otrzymywało G-CSF w czasie 192 kursów terapii (42,1 %), u sześćdziesięciu pięciu pacjentów (60 %) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 kursów terapii (30,5 %), zaś u pięćdziesięciu 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./dobę podczas stosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m² pc./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 pięć 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 mniej niż 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 metabolit: związek macierzysty 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 P-450 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 dniu 5. w porównaniu z dniem 1. 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).

Dzieci i młodzież

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 jajeczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Potencjalne działanie rakotwórcze topotekanu nie było badane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny (E507) (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

Fiolka przed otwarciem
18 miesięcy

Roztwór po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy zużyć bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania przygotowanego leku przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik i zazwyczaj takie przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 20°C–25°C w warunkach otaczającego oświetlenia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze wyższej niż 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Informacje dotyczące przechowywania po otwarciu i przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml koncentratu w przezroczystej fiolce ze szkła typu 1 z szarym korkiem butylowym i aluminiowym uszczelnieniem z niebieskim polipropylenowym zamknięciem typu flipp off i żółtą otoczką na fiolce. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ogólne środki ostrożności

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

- Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rozpuszczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Nynne odpady mogą być spłukane dużą ilością wody.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym wypadku może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania.

Produkt Topotecan Eagle jest przejrzystym koncentratem barwy żółtej do pomarańczowej zawierającym 3 mg/ml topotekanu, co jest stężeniem większym niż w innych produktach topotekanu do wlewów dożylnych.

Użytkownik proszony jest o zgłaszanie błędów w leczeniu.

Poniżej przedstawiono tabele dawkowania, które należy stosować jako odniesienie:

Instrukcja przygotowania roztworu do podania dożylnego w drobnokomórkowym raku płuc

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcja przygotowania roztworu do podania dożylnego w raku szyjki macicy

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka zalecana „0,75 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „0,60 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „0,45 mg/m ² ”	
	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,68
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,28	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Konieczne jest dalsze rozcieńczenie produktu Topotecan Eagle albo w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 % w/v), albo w roztworze glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5 % w/v), tak aby uzyskać ostateczne stężenie topotecanu od 25 µg/ml do 50 µg/ml w roztworze do infuzji dla pacjenta. Rozcieńczenia należy dokonywać w ścisłych warunkach aseptycznych (np. linia LAF).

Usuwanie

Produkt Topotecan Eagle 3 mg/ml służy do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego opakowania należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/744/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22/12/2011

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

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna 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 Eagle 15 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jeden ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 3 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Każda wielodawkowa fiolka 5 ml zawiera 15 mg topotekanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty jasnożółty do pomarańczowego roztwór o $\text{pH} \leq 1,2$.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Topotecan stosowany w monoterapii jest wskazany do leczenia pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie (patrz punkt 5.1).

Topotecan 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, które wcześniej otrzymywały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ i stężenie hemoglobiny musi wynosić $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Drobnokomórkowy rak płuca

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $1,5 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała/dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie licząc od pierwszego dnia 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 $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny ≥ 9 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 mg/m² pc./dobę do dawki 1,25 mg/m² pc./dobę (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 1,0 mg/m² pc./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 1,0 mg/m² pc. i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych.

Rak szyjki macicy

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest 0,75 mg/m² pc./dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce 50 mg/m² pc./dobę, po podaniu 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny ≥ 9 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 zmniejszenie 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 mg/m² pc./dobę podczas kolejnych kursów terapii (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 0,45 mg/m² pc./dobę).

Podobnie należy zredukować dawki, 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 ml/min. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka topotekanu w monoterapii raka jajnika lub drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 a 39 ml/min wynosi 0,75 mg/m² pc./dobę przez pięć kolejnych dni.

Terapia skojarzona (Rak szyjki macicy)

Podczas badań klinicznych, w których terapię skojarzoną topotekanem i cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło $\leq 1,5$ mg/dl. Jeśli podczas terapii topotekanem i cisplatyną stężenie kreatyniny przekroczy wartość 1,5 mg/dl, zaleca się sprawdzenie pełnej informacji dotyczącej cisplatyny, w odniesieniu do

zmniejszenia dawki/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 topotekanu u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Topotekan należy stosować tylko w ośrodkach specjalistycznych, prowadzących chemioterapię cytotoksyczną i należy podawać go wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Stężenie topotekanu w fiolce 5 ml jest wyższe (3 mg/ml) niż w innych produktach topotekanu. Ważne jest, aby przed podaniem produkt Topotecan Eagle został dalej rozcieńczony (patrz punkt 6.6).

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym przypadku może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania.

Produkt Topotecan Eagle zawiera wyższe stężenie dawki (3 mg/ml) niż inne produkty topotekanu do wlewów dożylnych (zazwyczaj 1 mg/ml). Produkt Topotecan Eagle należy rozcieńczyć do ostatecznego stężenia od 25 µg/ml do 50 µg/ml (instrukcje dotyczące rozcieńczania, patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Topotekan jest przeciwwskazany u osób, które

- mają w wywiadzie ciężką nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- karmią piersią (patrz punkt 4.6)
- mają ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestujące 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

Przed podaniem produktu Topotecan Eagle należy odpowiednio rozcieńczyć. Stężenie topotekanu w produkcie Topotecan Eagle jest inne niż w innych produktach topotekanu (dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania, patrz punkt 6.6).

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym przypadku może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania.

Produkt Topotecan Eagle zawiera wyższe stężenie dawki (3 mg/ml) niż inne produkty topotekanu do wlewów dożylnych (zazwyczaj 1 mg/ml). Produkt Topotecan Eagle należy rozcieńczyć do ostatecznego stężenia od 25 µg/ml do 50 µg/ml (instrukcje dotyczące rozcieńczania, patrz punkt 6.6).

Hematologiczne objawy toksyczne są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Tak jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może spowodować ciężką mielosupresję. U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki mielosupresji prowadzącej do posocznicy oraz przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis). 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 są: wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przeszłości, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie leków pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na rozwój śródmiąższowej choroby płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie) a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekaniem.

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

Zgodnie z przewidywaniami pacjenci w złym stanie ogólnym (PS > 1) słabo 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 = 3.

Dane dotyczące 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 $\geq$ 10mg/dl) są niewystarczające. Topotekan nie jest zalecany 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 mg/m² pc., przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Topotekan nie hamuje enzymów cytochromu P-450 u ludzi (patrz punkt 5.2). W badaniu populacyjnym prowadzonym dożylnie, 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 uzależniona od tego, czy preparat platyny jest podawany w dniu 1. czy 5. stosowania topotekanu. Jeżeli cisplatyna lub karboplatyna jest podawana w dniu 1. 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 mg/m² pc./dobę przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny (60 mg/m² pc./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 nieklinicznych 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 w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy topotekan wydzielany jest z mlekiem matki. W przypadku rozpoczęcia leczenia topotekanem karmienie piersią należy przerwać.

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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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, niż podczas monoterapii topotekanem, lecz większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną; 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.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane w zależności od narządów i 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.

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 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, bóle brzucha¹, zapalenie śluzówek

¹Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topietkanu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie.

Często: świąd.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: anoreksja (która może być ciężka).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie

Często: posocznica²

²U pacjentów leczonych topietkanem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka, osłabienie, zmęczenie.

Często: złe samopoczucie.

Bardzo rzadko: wynaczynienie³

³Wynaczynienie było zgłaszane bardzo rzadko, miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj specyficznego leczenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje nadwrażliwości, włącznie z wysypką

Rzadko: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia.

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 ze stosowaniem topotekanu.

Hematologiczne

Neutropenia: Ciężką neutropenię (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) podczas pierwszego kursu obserwowano u 55 % pacjentów, a trwającą $\geq$ siedmiu dni u 20 % pacjentów, ogółem u 77 % pacjentów (39 % kursów). Gorączka lub infekcja towarzysząca ciężkiej neutropenii występowała u 16 % pacjentów podczas pierwszego kursu, a ogólnie u 23 % pacjentów (6 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniósł 9 dni, a średni czas trwania 7 dni. Ciężką neutropenię trwającą powyżej 7 dni obserwowano w 11 % wszystkich kursów. Wśród wszystkich osób leczonych w ramach badań klinicznych (uwzględniając te z ciężką neutropenią, jak i te, u których ona nie wystąpiła) u 11 % (4 % kursów) wystąpiła gorączka, a w 26 % (9 % kursów) wystąpiła infekcja. Ponadto u 5 % wszystkich pacjentów (1 % kursów) wystąpiła posocznica (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość: Ciężką małopłytkowość (liczba płytek mniej niż $25 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy $25,0$ a $50,0 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (15 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wyniósł 15 dni, średni czas trwania pięć dni. Masa płytkowa podana była w 4 % kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z małopłytkowością, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były niezbyt częste.

Niedokrwistość: Umiarkowaną niedokrwistość do ciężkiej ($Hb \leq 8$ g/dl) obserwowano u 37 % pacjentów (14 % kursów). Masę erytrocytarną 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 śluzówek (14 %). Częstość występowania ciężkich (3 lub 4 stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia śluzówek wyniosła odpowiednio 4, 2, i 1 %.

Niewielki ból brzucha odnotowano u 4 % pacjentów.

Zmęczenie obserwowano u około 25 % pacjentów, zaś osłabienie u 16 % pacjentów otrzymujących topotekan. Częstość występowania ciężkiego (3 lub 4 stopień) zmęczenia i osłabienia wyniosła odpowiednio 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 hiperbilinemia (1 %).

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

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania topotekanu. Podstawowym przewidywanym powikłaniem przedawkowania może być zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie śluzówek.

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 poprzez 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 - 13,6 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, uwidoczniło 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 ≥ 60 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> podawany doustnie	<u>Topotekan</u> podawany dożylnie	<u>Topotekan</u> podawany doustnie	<u>Topotekan</u> podawany dożylnie
	(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; 37,0)
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)	11,7 (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, produktem Adriamycyny (doxorubicyną) 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 drobnokomórkowym płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekanem 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 rakiem 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 (test 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. 1 q21 d.	Cisplatyna 50 mg/m ² d. 1 + Topotekan 0,75mg/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)	9,9 (5,5, 10,9)
Ryzyko względne (95 % C.I.)	0,85 (0,63, 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).

Dzieci i młodzież

Topotekan oceniano również w populacji dzieci i młodzieży, 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 2,0 mg/m² pc. w 30-minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzonej reakcji na leczenie. Do leczonych w ten sposób nowotworów zaliczono mięsaka Ewinga/prymitywny guz neurektodermalny (PNET), 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 czterdziestu sześciu pacjentów (43 %) otrzymywało G-CSF w czasie 192 kursów terapii (42,1%), u sześćdziesięciu pięciu 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./dobę podczas stosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m² pc./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 pięć 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 1321 (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 mniej niż 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 metabolit : związek macierzysty 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 P-450 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 dniu 5, w porównaniu z dniem 1. 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).

Dzieci i młodzież

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 jajeczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Potencjalne działanie rakotwórcze topotekanu nie było badane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny (E507) (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

Fiolka przed otwarciem
3 lata.

Fiolka po pierwszorazowym otwarciu

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną po otwarciu utrzymującą się przez 14 dni przy przechowywaniu w temperaturze 20°C – 25°C w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu zabezpieczenia przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po otwarciu produkt może być przechowywany przez maksymalnie 14 dni w temperaturze 20°C – 25°C. Za odmienny czas i warunki przechowywania po otwarciu odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Roztwór po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy zużyć bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania przygotowanego leku przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik i zazwyczaj takie przechowywanie nie powinno być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 20°C–25°C przy normalnym oświetleniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze wyższej niż 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Informacje dotyczące warunków przechowywania otwartego produktu i rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml koncentratu w przezroczystej szklanej fiolce ze szkła typu 1, z szarym korkiem butylowym i kapsłem aluminiowym z żółtym polipropylenowym zamknięciem typu flip-off i żółtą otoczką fiolki. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ogólne środki ostrożności

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

- Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rozpuszczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- 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.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym przypadku może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania.

Produkt Topotecan Eagle jest przejrzystym koncentratem barwy żółtej do pomarańczowej zawierającym 3 mg/ml topotekanu, co jest stężeniem wyższym niż w innych produktach topotekanu do wlewów dożylnych.

Użytkownik proszony jest o zgłaszanie błędów w leczeniu.

Poniżej przedstawiono tabele dawkowania, które należy stosować jako odniesienie:

Instrukcja przygotowania roztworu do podania dożylnego w drobnokomórkowym raku płuc

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka zalecana „1,5 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „1,25 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „1,0 mg/m ² ”	
	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcja przygotowania roztworu do podania dożylnego w raku szyjki macicy

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka zalecana „0,75 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „0,60 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „0,45 mg/m ² ”	
	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,68
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,28	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Potrzebne jest dalsze rozcieńczenie produktu Topotecan Eagle albo w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9 % w/v), albo w roztworze glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5 % w/v), tak aby uzyskać ostateczne stężenie topotekanu od 25 µg/ml do 50 µg/ml w roztworze do infuzji dla pacjenta. Rozcieńczenia należy dokonywać w ścisłych warunkach aseptycznych (np. linia LAF).

Usuwanie

Produkt Topotecan Eagle 3 mg/ml służy do jednokrotnego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eagle Laboratories Limited
The Clock Mouse
Station Approach
Maidenhead, Bucks, SL7 1NT
Wielka Brytania
Tel: + (201) 326-5324
Fax: + (201) 391-2430

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/744/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22/12/2011

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

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA WYOLNIENIE SERII

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN24LT

Wielka Brytania

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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

System nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu i w czasie gdy produkt będzie w obrocie, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić gotowość i działanie systemu monitorowania bezpieczeństwa, przedstawionej w Module 1.8.1. wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z Planem Monitorowania Bezpieczeństwa opisanym w wersji 03 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawionej w Module 1.8.2. wniosku o dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem wszystkich późniejszych zmian uzgodnionych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych do Stosowania u Ludzi (CHMP).

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć w tym samym czasie, co kolejny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR).

Ponadto zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć

- W przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą mieć wpływ na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa terapii lub czynności związane z minimalizacją ryzyka
- W ciągu 60 dni od uzyskania ważnej informacji dotyczącej monitorowania bezpieczeństwa terapii lub minimalizacji ryzyka
- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków

PSUR

Raport PSUR należy składać co pół roku do czasu ewentualnej zmiany ustaleń przez CHMP.

WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i formę komunikatu zawierającego informacje dotyczące bezpieczeństwa z uwzględnieniem potrzeby i ram czasowych kolejnych komunikatów oraz wykazu dystrybucji tych informacji.

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby w momencie wprowadzenia do obrotu wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej, którzy będą mogli stosować i (lub) przepisywać produkt Topotecan Eagle otrzymali komunikat zawierający informacje dotyczące bezpieczeństwa.

W komunikacie zawierającym informacje dotyczące bezpieczeństwa należy zamieścić co następuje:

- Ryzyko popełnienia błędu w leczeniu z powodu większego stężenia niż stężenie po rozpuszczeniu w leku oryginalnym o następstwach potencjalnie zagrażających życiu.
- Odniesienie do otoczki fiolki stanowiącej widoczny znak przypominający o tej różnicy i instrukcji, że nie należy jej nigdy usuwać.
- Przewidywane skutki przedawkowania (np. supresja szpiku kostnego).
- Zachęcenie do zgłaszania rzeczywistych błędów w leczeniu i jakichkolwiek zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa, które mogły być skutkiem błędów medycznych.
- Formularz zgłoszenia błędów medycznych.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO

fiolka 1 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Eagle 3 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
topotekan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Każda fiolka zawiera 3 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru) w 1 ml koncentratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas solny (E507)

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania dożylnego. Przed zastosowaniem należy rozcieńczyć.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

PRODUKT CYTOTOKSYCZNY

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym razie może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Należy zapoznać się z terminem ważności rozcieńczonego produktu zamieszczonym w ulotce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami..

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/744/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA 1 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Topotecan Eagle 3 mg/ 1 ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji
Topotecan
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy rozcieńczyć.
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 ml

6. INNE

Produkt cytotoksyczny
Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym razie może dojść do zagrażającego życiu
przedawkowania



Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO

Wielodawkowa fiolka 5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
topotekan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jeden ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 3 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Każda fiolka zawiera 15 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru) w 5 ml koncentratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas solny (E507)

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

(3 mg/ml)

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie. Przed zastosowaniem należy rozcieńczyć.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

PRODUKT CYTOTOKSYCZNY

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym razie może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Wielodawkowa fiolka: po pierwszym otwarciu przechowywać przez okres maksymalnie 14 dni w temp. 20°C–25°C.

Otwarto dn.: DD/MM/RR

Należy zapoznać się z terminem ważności rozcieńczonego produktu zamieszczonym w ulotce.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

W celu ochrony przed światłem przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/744/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA 5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Topotecan Eagle 15 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Topotecan
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed zastosowaniem należy rozcieńczyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Fiolka wielodawkowa: po pierwszym otwarciu przechowywać przez okres maksymalnie 14 dni w temp.
20°C–25°C.

4. NUMER SERII

Nr serii

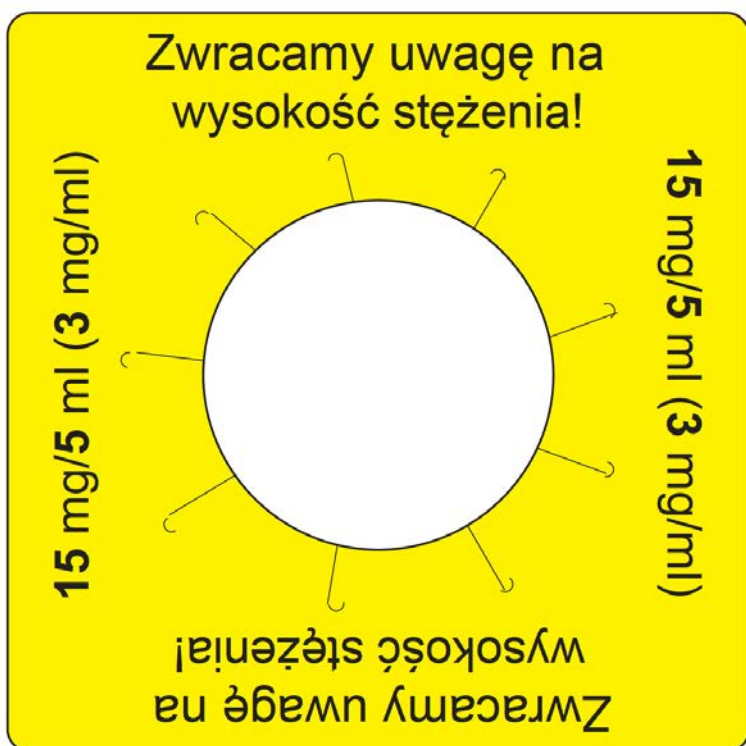
**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml
3 mg/ml

6. INNE

Produkt cytotoksyczny

Należy zwrócić uwagę na stężenie w przeciwnym razie może dojść do zagrażającego życiu
przedawkowania.



Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji topotekan

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK TOPOTECAN EAGLE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Topotecan Eagle jest używany w leczeniu

- **drobnokomórkowego raka płuca** w przypadku wystąpienia nawrotu po chemioterapii
- **zaawansowanego raka szyjki macicy** w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie chirurgiczne i (lub) radioterapia. W tym przypadku jest on stosowany z innym lekiem zwanym cisplatyną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TOPOTECAN EAGLE

Kiedy nie stosować leku Topotecan Eagle

- **jeśli u pacjenta stwierdzono alergię** (nadwrażliwość) na topotekan lub którykolwiek z pozostałych składników leku wymienionych w punkcie 6.
- **jeśli pacjentka karmi piersią**. Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem stosowania leku Topotecan Eagle.
- **jeśli liczba krwinek jest zbyt mała**, sprawdzi to lekarz.

Nie należy stosować leku Topotecan Eagle w razie występowania powyższych okoliczności. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki przed rozpoczęciem stosowania leku.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Topotecan Eagle

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę:

- jeśli u pacjenta występują choroby nerek. Może zachodzić potrzeba dostosowania dawki leku Topotecan Eagle. Nie zaleca się stosowania tego leku w ciężkich zaburzeniach czynności nerek,
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby. Może zachodzić potrzeba dostosowania dawki leku Topotecan Eagle. Nie zaleca się stosowania tego leku w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby,
- jeśli u pacjenta występują choroby płuc lub w przeszłości występowały zaburzenia ze strony płuc wywołane stosowaniem innych leków lub radioterapii. Powodem tego jest większe prawdopodobieństwo rozwoju ciężkich zaburzeń płuc (śródmiażdżowe zapalenie płuc) podczas stosowania leku Topotecan Eagle,
- jeśli u pacjenta występują nietypowe zasinienia lub krwawienia,
- jeśli pacjent bardzo źle się czuje.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o występowaniu powyższych okoliczności (lub w przypadku wątpliwości dotyczących ich występowania) przed rozpoczęciem stosowania leku Topotecan Eagle.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty i preparatach ziołowych. Powodem tego jest możliwość wpływu leku na sposób działania innych leków. Także inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Topotecan Eagle.

Ciąża i karmienie piersią

- Nie należy stosować leku Topotecan Eagle w ciąży z wyjątkiem przypadków, kiedy jest to wyraźnie konieczne. W przypadku ciąży lub podejrzenia ciąży należy niezwłocznie poinformować lekarza
- Kobiety, które mogą zajść w ciążę powinny stosować środki antykoncepcyjne, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę w czasie leczenia.
- Mężczyźni leczeni preparatem Topotecan Eagle planujący ojcostwo powinni zwrócić się do lekarza w celu uzyskania porady dotyczącej planowania rodziny
- Podczas stosowania leku Topotecan Eagle nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Topotecan Eagle może wywoływać zmęczenie lub osłabienie. W tych przypadkach nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TOPOTECAN EAGLE

Jaka dawka leku zostanie podana

Dawka leku Topotecan Eagle zależy od:

- leczonej choroby
- wielkości ciała pacjenta (poła powierzchni mierzonego w metrach kwadratowych)
- wyników badań krwi przeprowadzanych przed rozpoczęciem leczenia i w czasie jego trwania
- stopnia odpowiedzi na leczenie

Drobnokomórkowy rak płuc

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1,5 mg leku na metr kwadratowy powierzchni ciała.
- Dawka ta jest podawana raz na dobę przez 5 dni.
- Taki cykl leczenia powtarza się zazwyczaj co 3 tygodnie.

Rak szyjki macicy

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 0,75 mg leku na metr kwadratowy powierzchni ciała.
- Dawka ta jest podawana raz na dobę przez 3 dni.
- Taki cykl leczenia powtarza się zazwyczaj co 3 tygodnie.

W przypadku raka szyjki macicy lek Topotecan Eagle będzie stosowany wraz z innym lekiem o nazwie cisplatyna. Więcej informacji na temat cisplatyny znajduje się w ulotce informacyjnej tego leku.

Doświadczenie w stosowaniu leku Topotecan Eagle u dzieci jest ograniczone. Oznacza to, że nie zaleca się takiego rodzaju leczenia u dzieci

W razie dalszych wątpliwości dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub pielęgniarki.

Jak jest przygotowywany lek Topotecan Eagle

Lek Topotecan Eagle jest dostarczany w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Stężenie topotekanu w tym produkcie jest większe (3 mg/ml) niż w przypadku innych produktów zawierających topotekan. Przed podaniem koncentrat należy rozcieńczyć.

Jak podawany jest lek Topotecan Eagle

Lek Topotecan Eagle jest, w normalnych warunkach, podawany przez lekarza lub pielęgniarkę

- w postaci wlewu trwającego około 30 minut,
- zazwyczaj do żyły kończyny górnej.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością:

- | | |
|---------------------|---|
| - bardzo często | występują u więcej niż 1 pacjenta na 10 |
| - często | występują u od 1 do 10 pacjentów na 100 |
| - niezbyt często | występują u od 1 do 10 pacjentów na 1000 |
| - rzadko | występują u od 1 do 10 pacjentów na 10 000 |
| - bardzo rzadko | występują u mniej niż 1 pacjenta na 10 000 |
| - częstość nieznana | nie może być określona na podstawie dostępnych danych |

Ciężkie działania niepożądane

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią lub jeżelikolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych. Może być konieczne podjęcie pilnego leczenia:

- **Zakażenia** (bardzo często) - ponieważ lek Topotecan Eagle może zmniejszać zdolność do zwalczania zakażeń. Mogą występować następujące objawy:
 - gorączka
 - nagłe pogorszenie ogólnego stanu zdrowia
 - bóle gardła lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
 - silny ból brzucha, gorączka i ewentualnie biegunka (rzadko z domieszką krwi) – mogą to być objawy zapalenia jelita (neutropeniczne zapalenie okrężnicy).
- **Zapalenie płuc** (rzadko), z objawami takimi jak:
 - trudności w oddychaniu
 - kaszel
 - gorączka.

Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zaburzeń ze strony płuc (śródmiażdżowa choroba płuc) jest większe u pacjentów z wcześniej obecnymi chorobami płuc lub osób, u których występowały w przeszłości zaburzenia ze strony płuc wskutek stosowania innych leków lub radioterapii.

Inne działania niepożądane mogą być następujące:

Częste działania niepożądane

- uczucie ogólnego osłabienia i zmęczenia. Mogą to być objawy zmniejszenia liczby krwinek czerwonych (niedokrwistości). W niektórych przypadkach może być konieczne przetoczenie krwi.
- nietypowe siniaczenie lub krwawienie czasami o ciężkim nasileniu. Są skutkiem zmniejszenia liczby komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie (płytek krwi).
- nieprawidłowo mała liczba krwinek białych (neutropenia), której może towarzyszyć gorączka z objawami zakażenia (gorączka neutropeniczna)
- zmniejszenie masy ciała i utrata apetytu, zmęczenie, osłabienie
- nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zaparcia.
- stan zapalny i owrzodzenie jamy ustnej, gardła, języka lub dziąseł (zapalenie błon śluzowych).

- podwyższenie ciepłoty ciała (gorączka)
- zakażenia
- wypadanie włosów.

Częste działania niepożądane

- łagodne reakcje alergiczne (w tym wysypka)
- żółte zabarwienie skóry (żółtaczką) wywołana przez zaburzenia czynności wątroby
- świąd
- ciężkie zakażenie (posocznica)
- uczucie zmęczenia.

Rzadkie działania niepożądane

- Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaktyczne) wywołujące obrzęk ust, twarzy lub szyi będący przyczyną poważnych trudności w oddychaniu, wysypki skórne lub pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny (poważne obniżenie ciśnienia tętniczego, błądność, pobudzenie, osłabienie tętna, zaburzenia świadomości)
- nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (np. gardła i języka) wywołany przez nagromadzenie płynu (obrzęk naczynioruchowy)
- swędząca wysypka (lub pokrzywka).

Bardzo rzadkie działania niepożądane

- łagodny ból i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia z powodu przypadkowego podania produktu leczniczego do otaczających tkanek (poza żyłę) np. wskutek przecieku.

Jeśli nasili się którykolwiek z działań niepożądanych lub pojawi się jakiekolwiek działanie niepożądane niewymienione w tej ulotce informacyjnej należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę.

U pacjentek leczonych z powodu raka szyjki macicy mogą wystąpić działania niepożądane związane ze stosowaniem innego leku (cisplatyny), który jest podawany jednocześnie z lekiem Topotecan Eagle.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TOPOTECAN EAGLE

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Topotecan Eagle po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu tekturowym i fiolce po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony roztwór

Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek należy zużyć bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania przygotowanego leku przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik i zazwyczaj takie przechowywanie nie powinno być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 20°C–25°C przy normalnym oświetleniu.

Nie stosować leku Topotecan Eagle, jeśli zauważy się cząstki stałe lub jeśli roztwór jest nieklarowny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Lekarz powinien usunąć lek, który nie jest już potrzebny. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Topotecan Eagle

- Substancją czynną leku jest topotekan.
- Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).
- Każda 1 ml fiolka z dawką pojedynczą zawiera 3 mg topotekanu.
- Ponadto lek zawiera: kwas solny (E507) (w celu dostosowania pH) i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Topotecan Eagle i co zawiera opakowanie

Lek Topotecan Eagle jest przejrzystym płynem barwy żółtej do pomarańczowej w przezroczystej szklanej fiolce z korkiem butylowym, aluminiowym uszczelnieniem i niebieskim zamknięciem typu snap-cap oraz żółtą otoczką na fiolce.

Lek Topotecan Eagle jest dostarczany w opakowaniu tekturowym zawierającym jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny:

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Wielka Brytania.

Wytwórca:

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego:

Instrukcje dotyczące rozcieńczania, przechowywania i usuwania pozostałości leku Topotecan Eagle

Ogólne środki ostrożności

Ponieważ w produkcie Topotecan Eagle stężenie topotekanu jest większe niż w przypadku innych produktów topotekanu, należy zachować ostrożność i zapewnić, że lek został odpowiednio rozcieńczony. Przed podaniem leku pacjentowi należy sprawdzić, czy uzyskano zamierzoną dawkę.

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego postępowania z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i usuwania ich pozostałości:

- Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rozpuszczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- 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.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym razie może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania.

Lek Topotecan Eagle to przejrzysty koncentrat o barwie żółtej do pomarańczowej zawierający 3 mg/ml topotekanu, co jest stężeniem wyższym niż w przypadku innych produktów topotekanu do wlewów dożylnych.

Użytkownik jest proszony o zgłaszanie błędów medycznych.

Poniżej przedstawiono tabele dawkowania, które należy stosować jako odniesienie:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcja przygotowania roztworu do podania dożylnego w drobnokomórkowym raku płuc

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka zalecana „1,5 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „1,25 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „1,0 mg/m ² ”	
	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcja przygotowania roztworu do podania dożylnego w raku szyjki macicy

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka zalecana „0,75 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „0,60 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „0,45 mg/m ² ”	
	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,68
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,28	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Potrzebne jest dalsze rozcieńczenie produktu Topotecan Eagle albo w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0.9 % w/v), albo w roztworze glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5 % w/v), tak aby uzyskać ostateczne stężenie topotekanu od 25 µg/ml do 50 µg/ml w roztworze do infuzji dla pacjenta. Rozcieńczenia należy dokonywać w ścisłych warunkach aseptycznych (np. linia LAF).

Przechowywanie rozcieńzonego roztworu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór powinien być zużyty bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania przygotowanego leku przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik i zazwyczaj takie przechowywanie nie powinno być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 20°C–25°C przy normalnym oświetleniu.

Usuwanie

Produkt Topotecan Eagle 3 mg/1 ml służy do jednokrotnego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji topotekan

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

4. Co to jest lek Topotecan Eagle i w jakim celu się go stosuje
5. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Topotecan Eagle
6. Jak stosować lek Topotecan Eagle
5. Możliwe działania niepożądane
7. Jak przechowywać lek Topotecan Eagle
8. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TOPOTECAN EAGLE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Topotecan Eagle jest używany w leczeniu:

- **drobnokomórkowego raka płuc** w przypadku wystąpienia nawrotu po chemioterapii
- **zaawansowanego raka szyjki macicy** w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie chirurgiczne i (lub) radioterapia. W tym przypadku jest on stosowany z innym lekiem zwanym cisplatyną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TOPOTECAN EAGLE

Kiedy nie stosować leku Topotecan Eagle

- **jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na topotekan lub którykolwiek z pozostałych składników leku** wymienionych w punkcie 6.
- **jeśli pacjentka karmi piersią.** Należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem stosowania leku Topotecan Eagle.
- **jeśli liczba krwinek jest zbyt mała,** sprawdzi to lekarz.

Nie należy stosować leku Topotecan Eagle w przypadku występowania tych okoliczności. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki przed rozpoczęciem stosowania leku.

Kiedy stosować szczególną ostrożność stosując lek Topotecan Eagle

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę:

- **jeśli u pacjenta występują choroby nerek.** Może zachodzić potrzeba dostosowania dawki leku Topotecan Eagle. Nie zaleca się stosowania tego leku w ciężkich zaburzeniach czynności nerek,
- **jeśli u pacjenta występują choroby wątroby.** Może zachodzić potrzeba dostosowania dawki leku Topotecan Eagle. Nie zaleca się stosowania tego leku w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby,
- **jeśli u pacjenta występują choroby płuc lub w przeszłości występowały zaburzenia ze strony płuc** wywołane stosowaniem innych leków lub radioterapii. Powodem tego jest większe prawdopodobieństwo rozwoju ciężkich zaburzeń płuc (śródmiaższowe zapalenie płuc) podczas stosowania leku Topotecan Eagle,
- **jeśli u pacjenta występują nietypowe zasinienia lub krwawienia,**
- **jeśli pacjent bardzo źle się czuje.**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o występowaniu tych okoliczności (lub w przypadku wątpliwości dotyczących ich występowania) przed rozpoczęciem stosowania leku Topotecan Eagle.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty i preparatach ziołowych. Powodem tego jest możliwość wpływu leku na sposób działania innych leków. Także inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Topotecan Eagle.

Ciąża i karmienie piersią

- Nie należy stosować leku Topotecan Eagle w ciąży z wyjątkiem przypadków, kiedy jest to wyraźnie konieczne. W przypadku ciąży lub podejrzenia ciąży należy niezwłocznie poinformować lekarza
- Kobiety, które mogą zajść w ciążę powinny stosować środki antykoncepcyjne, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę w czasie leczenia.
- Mężczyźni leczeni preparatem Topotecan Eagle planujący ojcostwo powinni zwrócić się do lekarza w celu uzyskania porady dotyczącej planowania rodziny
- Podczas stosowania leku Topotecan Eagle nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Topotecan Eagle może wywoływać zmęczenie lub osłabienie. W tych przypadkach nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TOPOTECAN EAGLE

Jaka dawka leku zostanie podana

Dawka leku Topotecan Eagle zależy od:

- leczonej choroby
- wielkości ciała pacjenta (poła powierzchni mierzonego w metrach kwadratowych)
- wyników badań krwi przeprowadzanych przed rozpoczęciem leczenia i w czasie jego trwania
- stopnia odpowiedzi na leczenie

Drobnokomórkowy rak płuc

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1,5 mg leku na metr kwadratowy powierzchni ciała.
- Dawka ta jest podawana raz na dobę przez 5 dni.
- Taki cykl leczenia powtarza się zazwyczaj co 3 tygodnie.

Rak szyjki macicy

- Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 0,75 mg leku na metr kwadratowy powierzchni ciała.
- Dawka ta jest podawana raz na dobę przez 3 dni.
- Taki cykl leczenia powtarza się zazwyczaj co 3 tygodnie.

W przypadku raka szyjki macicy lek Topotecan Eagle będzie stosowany wraz z innym lekiem o nazwie cisplatyna. Więcej informacji na temat cisplatyny znajduje się w ulotce informacyjnej tego leku.

Doświadczenia w stosowaniu leku Topotecan Eagle u dzieci są ograniczone. Oznacza to, że nie zaleca się takiego rodzaju leczenia u dzieci

W razie dalszych wątpliwości dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub pielęgniarki.

Jak przygotowywany jest lek Topotecan Eagle

Lek Topotecan Eagle jest dostarczany w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Stężenie topotekanu w tym preparacie jest wyższe (3 mg/ml) niż w przypadku innych produktów zawierających topotecan. Przed podaniem koncentrat należy rozcieńczyć.

Jak podawany jest lek Topotecan Eagle

Lek Topotecan Eagle jest, w normalnych warunkach, podawany przez lekarza lub pielęgniarkę

- w postaci wlewu trwającego około 30 minut,
- zazwyczaj do żyły kończyny górnej.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Topotecan Eagle może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Działania niepożądane mogą pojawiać się z następującą częstością:

- bardzo często występują u więcej niż 1 pacjenta na 10
- często występują u od 1 do 10 pacjentów na 100
- niezbyt często występują u od 1 do 10 pacjentów na 1000
- rzadko występują u od 1 do 10 pacjentów na 10 000
- bardzo rzadko występują u mniej niż 1 pacjentów na 10 000
- nieznana częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Ciężkie działania niepożądane

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych. Może wystąpić konieczność podjęcia pilnego leczenia:

- **Zakażenia** (bardzo często) - ponieważ lek Topotecan Eagle może zmniejszać zdolność do zwalczania zakażeń. Mogą występować następujące objawy:
 - gorączka
 - nagłe pogorszenie ogólnego stanu zdrowia
 - bóle gardła lub uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
 - silny ból brzucha, gorączka i ewentualnie biegunka (rzadko z domieszką krwi) – mogą to być objawy zapalenia jelita i neutropenicznego zapalenia okrężnicy).
- **Zapalenie płuc** (rzadko), z objawami takimi jak:
 - trudności w oddychaniu
 - kaszel
 - gorączka.

Prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zaburzeń ze strony płuc (śródmiażdżowa choroba płuc) jest większe u pacjentów z wcześniej obecnymi chorobami płuc lub osób, u których występowały w przeszłości zaburzenia ze strony płuc wskutek stosowania innych leków lub radioterapii.

Inne działania niepożądane mogą być następujące:

Częste działania niepożądane

- uczucie ogólnego osłabienia i zmęczenia. Mogą to być objawy spadku liczby krwinek czerwonych (niedokrwistości). W niektórych przypadkach może być konieczne przetoczenie krwi.
- nietypowe siniaczenie lub krwawienie czasami o ciężkim nasileniu. Są skutkiem zmniejszenia liczby komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie (płytek krwi).
- nieprawidłowo niska liczba krwinek białych (neutropenia), której może towarzyszyć gorączka z objawami zakażenia (gorączka neutropeniczna)
- zmniejszenie masy ciała i utrata apetytu, zmęczenie, osłabienie
- nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zaparcia.
- stan zapalny i owrzodzenie jamy ustnej, gardła, języka lub dziąseł (zapalenie błon śluzowych).
- podwyższenie ciepłoty ciała (gorączka)
- zakażenia
- wypadanie włosów.

Częste działania niepożądane

- łagodne reakcje alergiczne (w tym wysypka)
- żółte zabarwienie skóry (żółtaczka) wywołana przez zaburzenia czynności wątroby
- świąd
- ciężkie zakażenie (posocznica)
- uczucie zmęczenia.

Rzadkie działania niepożądane

- Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaktyczne) wywołujące obrzęk ust, twarzy lub szyi będący przyczyną poważnych trudności w oddychaniu, wysypki skórne lub pokrzywkę, wstrząs anafilaktyczny (poważny spadek ciśnienia tętniczego, błądność, pobudzenie, osłabienie tętna, zaburzenia świadomości)
- nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (np. gardła i języka) wywołany przez nagromadzenie płynu (obrzęk naczynioruchowy)
- swędząca wysypka (lub pokrzywka).

Bardzo rzadkie działania niepożądane

- Łagodny ból i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia z powodu przypadkowego podania produktu leczniczego do otaczających tkanek (poza żyłę) np. wskutek przecieku.

Jeśli nasili się którykolwiek z działań niepożądanych lub pojawi się jakiegokolwiek działanie niepożądane nie wymienione w tej ulotce informacyjnej należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce.

U pacjentek leczonych z powodu raka szyjki macicy mogą pojawiać się działania niepożądane związane ze stosowaniem innego leku (cisplatyny), który jest podawany jednocześnie z lekiem Topotecan Eagle.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TOPOTECAN EAGLE

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Topotecan Eagle po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu tekturowym i fiolce po skrócie E. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony roztwór

Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek powinien być zużyty bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania przygotowanego leku przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik i zazwyczaj takie przechowywanie nie powinno być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 20°C–25°C przy normalnym oświetleniu.

Nie stosować leku Topotecan Eagle, jeśli zauważy się cząstki materii lub, jeśli roztwór nie jest nieklarowny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Lekarz powinien usunąć lek, który nie jest już potrzebny. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Topotecan Eagle

- Substancją czynną leku jest topotekan.
- Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 3 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).
- Każda 1 ml fiolka z dawką pojedynczą zawiera 3 mg topotekanu.
- Ponadto lek zawiera: kwas solny (E507) (w celu dostosowania pH) i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Topotecan Eagle i co zawiera opakowanie

Lek Topotecan Eagle występuje w postaci przejrzystego płynu barwy żółtej do pomarańczowej w przezroczystej szklanej fiolce z korkiem butylowym, kapsłem aluminiowym i niebieskim zamknięciem typu snap-cap oraz żółtą otoczką na fiolce.

Lek Topotecan Eagle jest dostarczany w opakowaniu tekturowym zawierającym jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny:

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Wielka Brytania.

Wytwórca:

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego:

Instrukcje dotyczące rozcieńczania, przechowywania i usuwania pozostałości leku Topotecan Eagle

Ogólne środki ostrożności

Stężenie topotekanu w preparacie Topotecan Eagle jest inne niż w przypadku innych produktów topotekanu i należy zachować ostrożność, aby zapewnić, że lek został odpowiednio rozcieńczony w celu uzyskania zamierzonej dawki, co należy sprawdzić przed podaniem leku pacjentowi

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego postępowania z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i usuwania ich pozostałości:

- Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rozpuszczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- 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.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Należy zwrócić uwagę na stężenie, w przeciwnym przypadku może dojść do zagrażającego życiu przedawkowania.

Lek Topotecan Eagle to przejrzysty koncentrat o barwie żółtej do pomarańczowej zawierający 3 mg/ml topotekanu, co jest stężeniem wyższym niż w przypadku innych produktów topotekanu do wlewów dożylnych.

Użytkownik jest proszony o zgłaszanie błędów w leczeniu.

Poniżej przedstawiono tabele dawkowania, które należy stosować jako odniesienie:

Instrukcja przygotowania roztworu do podania dożylnego w drobnokomórkowym raku płuc

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka zalecana „1,5 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „1,25 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „1,0 mg/m ² ”	
	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcja przygotowania roztworu do podania dożylnego w raku szyjki macicy

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka zalecana „0,75 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „0,60 mg/m ² ”		Dawka zredukowana „0,45 mg/m ² ”	
	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)	Potrzebna objętość roztworu (ml)	Dawka całkowita (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,68
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Potrzebne jest dalsze rozcieńczenie produktu Topotecan Eagle albo w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0.9 % w/v), albo w roztworze glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5 % w/v) tak, aby uzyskać ostateczne stężenie topotekanu 0,3 mg/ml do 50 µg/ml w roztworze do infuzji dla pacjenta. Rozcieńczenia należy dokonywać w ściśle określonych warunkach aseptycznych (np. linia LAF).

Przechowywanie rozcieńzonego roztworu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór powinien zostać natychmiastowo zużyty. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik. Zaleca się przechowywanie roztworu w temperaturze 20°C–25°C, w świetle otoczenia i zużycie go w ciągu 24 godzin.

Fiolka po pierwszym otwarciu

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną po otwarciu utrzymującą się przez 14 dni przy przechowywaniu w temperaturze 20°C–25°C w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu zabezpieczenia przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po otwarciu produkt może być przechowywany przez maksymalnie 14 dni w temperaturze 20°C–25°C. Za odmienny czas i warunki przechowywania po otwarciu odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Usuwanie

Produkt Topotecan Eagle 3 mg/1 ml służy do jednokrotnego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.