

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Actavis 1 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).

Po rekonštitúcii, 1 ml koncentráту obsahuje 1 mg topotekánu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,52 mg (0,0225 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Žltý lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Topotekán je v monoterapii indikovaný na liečbu pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc (SCLC), u ktorých sa opakovaná liečba prvolíniovým režimom nepokladá za vhodnú (pozri časť 5.1).

Topotekán je v kombinácii s cisplatinou indikovaný u pacientov s karcinómom cervixu recidivujúcim po rádioterapii a u pacientov s ochorením stupňa IVB. U pacientov s predošlou expozíciou cisplatine je potrebné dlhotrvajúce obdobie bez liečby na odôvodnenie liečby touto kombináciou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Topotekán sa má používať len na pracoviskách špecializovaných na podávanie cytotoxickej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Pri použití v kombinácii s cisplatinou sa majú preštudovať kompletne preskripčné informácie pre cisplatinu.

Pred začiatkom prvého cyklu liečby topotekánom musia mať pacienti bazálnu hodnotu počtu neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladinu hemoglobínu ≥ 9 g/dl (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Malobunkový karcinóm pľúc

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ telesného povrchu/deň podávaná v intravenóznej infúzii počas vyše 30 minút denne počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Časový odstup od začiatku každej

kúry má byť 3 týždne. V liečbe, pokiaľ je dobre znášaná, sa môže pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Následné dávky

Topotekán sa nesmie podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu ≥ 9 g/dl (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup na liečbu neutropénie je buď podanie topotekánu s iným liekom (napr. GCSF), alebo podanie redukovanej dávky na udržanie počtu neutrofilov.

Ak je zvolené zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s teplotou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka musí byť znížená o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (alebo následne znížená až na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, pokiaľ je to nevyhnutné).

Dávky sa musia taktiež redukovať, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách sa podávanie topotekánu prerušilo, ak bola dávka redukovaná na $1,0 \text{ mg/m}^2$ a vzhľadom na nežiaduce účinky bolo potrebné jej ďalšie zníženie.

Karcinóm cervixu

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ podávaná formou 30-minútovej intravenózneho infúzie denne v 1., 2. a 3. deň. Cisplatina sa podáva formou intravenózneho infúzie v 1 deň v dávke $50 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ a po dávke topotekánu. Táto liečebná schéma sa opakuje každých 21 dní počas šiestich cyklov alebo až do progresie ochorenia.

Následné dávky

Topotekán sa nesmie podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov vyšší ako alebo rovnajúci sa $1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov vyšší ako alebo rovnajúci sa $100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu vyššia ako alebo rovnajúca sa 9 g/dl (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup na liečbu neutropénie je buď podanie topotekánu s iným liekom (napr. GCSF), alebo podanie redukovanej dávky na udržanie počtu neutrofilov.

Ak je zvolené zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s teplotou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka musí byť znížená o 25 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ pre následné cykly (alebo následne znížená až na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, pokiaľ je to nevyhnutné).

U pacientov, u ktorých počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$, sa odporúča redukovať dávku topotekánu podobným spôsobom.

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Monoterapia (malobunkový karcinóm pľúc)

U pacientov s klírensom kreatinínu $< 20 \text{ ml/min}$ nie sú k dispozícii dostatočné údaje pre stanovenie odporúčanej dávky. Obmedzené informácie udávajú, že u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa dávka musí redukovať. Odporúčaná dávka topotekánu v monoterapii u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc a s klírensom kreatinínu medzi 20 až 39 ml/min je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ počas piatich po sebe nasledujúcich dní.

Kombinovaná liečba (karcinóm cervixu)

V klinických štúdiách s topotekánom v kombinácii s cisplatinou na liečbu karcinómu cervixu sa liečba začala len u pacientov so sérovým kreatinínom nižším ako alebo rovnajúcim sa $1,5 \text{ mg/dl}$. Ak, počas

kombinovanej liečby topotekánom/cisplatinou, sérový kreatinín prekročí 1,5 mg/dl, odporúča sa preštudovať kompletne preskripčné informácie týkajúce sa redukcie dávky cisplatiny/pokračovania v podávaní cisplatiny.

Ak sa cisplatina vysadí, neexistujú dostatočné údaje týkajúce sa pokračovania v monoterapii topotekánom u pacientov s karcinómom cervixu.

Pediatrická populácia

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené, preto nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie pre liečbu pediatrických pacientov Topotecanom Actavis (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Topotecan Actavis je určený na intravenóznú infúziu po rekonštitúcii a riedení. Pred použitím sa musí rekonštituovať a ďalej riediť (pozri časť 6.6).

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Rekonštitúciu a riedenie lieku musí robiť školený personál. Príprava sa musí vykonať vo vyhradenom priestore za aseptických podmienok.

Musí sa používať zodpovedajúci ochranný odev, rukavice, okuliare a maska. Mali by sa vziať do úvahy opatrenia, aby sa predišlo náhodnému kontaktu lieku s očami. V prípade kontaktu s očami, je potrebné oči vypláchnuť veľkým množstvom vody. Potom je potrebné vyhľadať lekára. V prípade kontaktu s kožou, je potrebné postihnuté miesto opláchnuť veľkým množstvom vody. Po odstránení rukavíc je potrebné si vždy umyť ruky. Pozri časť 6.6.

Gravidné ženy nesmú zaobchádzať s cytotoxickými liekmi.

4.3 Kontraindikácie

Topotekán je kontraindikovaný u pacientov, ktorí:

- majú v anamnéze závažnú precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- dojčia (pozri časť 4.6)
- majú už pred začiatkom prvej kúry ťažký útlm kostnej drene, čoho dôkazom je bazálny počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita je závislá od dávky a pravidelne sa musí monitorovať kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov (pozri časť 4.2).

Tak ako iné cytotoxické lieky, aj topotekán môže spôsobiť ťažkú myelosupresiu. U pacientov liečených topotekánom bola hlásená ťažká myelosupresia vedúca k sepse (pozri časť 4.8).

Topotekánom vyvolaná neutropénia môže spôsobiť neutropenicкую kolitídu. V klinických štúdiách s topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku neutropenickej kolitídy. U pacientov, u ktorých sa prejavuje horúčka, neutropénia a zodpovedajúci typ bolesti brucha, sa má zvážiť možnosť neutropenickej kolitídy.

Topotekán bol spájaný s hláseniami intersticiálnej pľúcnej choroby (interstitial lung disease, ILD), z ktorých niektoré boli fatálne (pozri časť 4.8). K rizikovým faktorom patrí ILD v anamnéze, pľúcna fibróza, rakovina pľúc, vystavenie hrudníka rádiácii a používanie pneumotoxických látok a / alebo stimulujúce faktory kolónie. Pacienti musia byť sledovaní na pľúcne príznaky indukujúce ILD (napr. kašeľ, horúčka, dýchavičnosť a / alebo hypoxia) a ak je potvrdená nová diagnóza ILD, liečba topotekánom musí byť prerušená.

Topotekán v monoterapii a topotekán v kombinácii s cisplatinou je často spojený s klinicky významnou trombocytopéniou. Toto sa musí vziať do úvahy pri predpisovaní topotekánu, napr. v prípade, keď sa liečba zvažuje u pacientov vystavených zvýšenému riziku krvácania z nádoru.

U pacientov so slabým výkonnostným stavom ($VS > 1$) je možné očakávať nižší stupeň odpovede a vyšší výskyt komplikácií, ako napríklad horúčka, infekcia a sepsa (pozri časť 4.8). Je dôležité presne zhodnotiť výkonnostný stav v čase podávania liečby, aby sa zabezpečilo, že u pacientov nedošlo k zhoršeniu na výkonnostný stav 3.

Doposiaľ neexistujú dostatočné skúsenosti s podávaním topotekánu pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín ≥ 10 mg/dl). Pre tieto skupiny pacientov sa preto podanie topotekánu neodporúča.

Malý počet pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) dostával dávku topotekánu intravenózne 1,5 mg/m² počas 5 dní každé 3 týždne. Bola pozorovaná redukcia klírensu topotekánu, avšak pre stanovenie odporúčanej dávky pre túto skupinu pacientov nie je doposiaľ k dispozícii dostatočné množstvo údajov.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovej, t.j. je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne *in vivo* štúdie týkajúce sa farmakokinetických interakcií u človeka.

Topotekán neinhibuje humánne enzýmy P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii s intravenóznym topotekánom sa nedokázalo, že by súčasné podávanie gravisetrónu, ondansetrónu, morfínu alebo kortikosteroidov malo signifikantný vplyv na farmakokinetiku topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Ak sa topotekán kombinuje s inými chemoterapeutikami, môže byť potrebné znížiť dávkovanie každého z liekov, aby bola zabezpečená ich vzájomná znášanlivosť. V kombinácii s platinovými preparátmi avšak existuje interakcia závislá od poradia, a to, či sa platinový prípravok podáva v 1. alebo 5. deň podávania topotekánu. Ak sa cisplatina alebo karboplatina podáva v 1. deň aplikácie topotekánu, sú potrebné nižšie dávky každého jednotlivého lieku, aby sa zabezpečila ich znášanlivosť, na rozdiel od podania platinových prípravkov v 5. deň aplikácie topotekánu.

Keď sa topotekán (0,75 mg/m²/deň počas 5 po sebe nasledujúcich dní) a cisplatina (60 mg/m²/deň v 1. deň) podávali 13 pacientkam s karcinómom ovária, v 5. deň sa pozoroval mierny vzostup AUC (12%, n=9) a C_{max} (23%, n=11). Tento vzostup pravdepodobne nie je klinicky významný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Tak ako pri všetkých cytotoxických chemoterapiách musí byť odporučená účinná antikoncepcia, keď je ktorýkoľvek z partnerov liečený topotekánom.

Ženy v reprodukčnom veku

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že topotekán môže spôsobiť embryofetálnu letalitu a malformácie. Ženám vo fertilnom veku treba odporučiť, aby sa počas liečby topotekánom vyhli otehotneniu, keďže tak ako aj iné cytotoxické lieky môže aj topotekán spôsobiť poškodenie plodu.

Gravidita

Ak je topotekán používaný počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby topotekánom, musí byť upozornená na potenciálne ohrozenie plodu.

Laktácia

Topotekán je počas laktácie kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Dojčenie sa má prerušiť na začiatku terapie aj napriek skutočnosti, že nie je známe, či sa topotekán vylučuje do materského mlieka.

Fertilita

V reprodukčných štúdiách toxicity na potkanoch neboli pozorované žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak, tak ako aj iné cytotoxické lieky je topotekán genotoxický a účinky na fertilitu, vrátane samčej fertility, nemožno vylúčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas vedenia vozidiel a pri obsluhu strojov sa však má zachovávať opatrnosť najmä pri pretrvávajúcej únave a asténii.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V štúdiách, ktoré sa zaoberali určovaním optimálneho dávkovania a zahŕňali 573 pacientov s relapsom rakoviny vaječníkov a 631 pacientov s relapsom malobunkového karcinómu pľúc, boli limitujúcim faktorom monoterapie topotekánom prejavy hematologickej toxicity. Táto toxicita bola predvídateľná a reverzibilná. Nezistili sa žiadne príznaky kumulatívnej hematologickej alebo nehematologickej toxicity.

Profil nežiaducich účinkov topotekánu podávaného v kombinácii s cisplatinou v klinických štúdiách karcinómu cervixu sa zhoduje s profilom nežiaducich účinkov pozorovaným pri monoterapii topotekánom. Celková hematologická toxicita je nižšia u pacientov liečených topotekánom v kombinácii s cisplatinou v porovnaní s monoterapiou topotekánom, ale vyššia ako u samotnej cisplatiny.

Pri podávaní topotekánu v kombinácii s cisplatinou sa pozorovali ďalšie nežiaduce účinky, avšak tieto nežiaduce účinky sa pozorovali pri monoterapii cisplatinou a nepripisujú sa topotekánu. Kompletný zoznam nežiaducich účinkov spojených s použitím cisplatiny sa má preštudovať v preskripčných informáciách pre cisplatinu.

Nižšie sú uvedené integrované údaje o bezpečnosti monoterapie topotekánom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie (všetky hlásené nežiaduce účinky). Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), vrátane izolovaných prípadov a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie nákazy

Veľmi časté: infekcia

Časté: sepsa¹

¹ U pacientov liečených topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.4).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: febrilná neutropénia

neutropénia (pozri nižšie poruchy gastrointestinálneho traktu)
trombocytopénia
anémia
leukopénia

Časté: pancytopénia

Neznáme: závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopéniou)

Poruchy imunitného systému

Časté: hypersenzitívna reakcia vrátane vyrážky

Zriedkavé: anafylaktická reakcia
angioedém
urtikária

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: anorexia (ktorá môže byť závažná)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: intersticiálna pľúcna choroba (niektoré prípady boli fatálne)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, vracanie a hnačka (všetky tieto nežiaduce udalosti môžu byť ťažké)
zápcha
bolesť brucha²
mukozitída

² Bol hlásený výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácie topotekánom vyvolanej neutropénie (pozri časť 4.4).

Poruchy pečene a žľazových ciest

Časté: hyperbilirubínémia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: alopecia

Časté: pruritus

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: pyrexia
asténia
únava

Časté: malátnosť

Veľmi zriedkavé: extravazácia³.

³ Extravazácia bola hlásená veľmi zriedkavo. Reakcie boli mierne a zvyčajne nevyžadovali špecifickú liečbu.

Vyššie uvedené nežiaduce reakcie sa môžu vyskytovať s vyššou frekvenciou u pacientov, ktorí majú slabý výkonnostný stav (pozri časť 4.4).

Nižšie uvedené frekvencie spojené s hematologickými a nehematologickými nežiaducimi účinkami predstavujú hlásenia nežiaducich účinkov považované za súvisiace/možno súvisiace s liečbou topotekánom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické

Neutropénia: Ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) bola počas 1. cyklu pozorovaná u 55% pacientov, z toho u 20% pretrvávala $\geq$ sedem dní a celkovo bola zaznamenaná u 77% pacientov (v 39% cyklov). V súvislosti s ťažkou neutropéniou sa objavila teplota alebo infekcia u 16% pacientov počas prvého cyklu a celkovo u 23% pacientov (v 6% cyklov). Priemerná doba nástupu ťažkej neutropénie bola deväť dní a priemerná doba trvania sedem dní. Ťažká neutropénia trvajúca dlhšie ako sedem dní sa objavila celkovo v 11% cyklov. V skupine všetkých pacientov liečených v klinických štúdiách (vrátane pacientov s ťažkou neutropéniou a tých, u ktorých sa ťažká neutropénia nevyvinula) sa u 11% pacientov (v 4% cyklov) vyskytli teploty a u 26% pacientov (v 9% cyklov) sa vyskytli infekcie. Okrem toho u 5% všetkých liečených pacientov (v 1% cyklov) došlo k rozvoju sepsy (pozri časť 4.4).

Trombocytopénia: Ťažká trombocytopénia (počet trombocytov menej ako $25 \times 10^9/l$) sa objavila u 25% pacientov (v 8% cyklov), stredne ťažká (počet trombocytov medzi $25,0$ a $50,0 \times 10^9/l$) u 25% pacientov (v 15% cyklov). Priemernou dobou nástupu ťažkej trombocytopénie bol 15. deň, priemerná doba trvania bola 5 dní. Transfúzia trombocytov sa podala v 4% cyklov. V súvislosti s výskytom trombocytopénie boli signifikantné následky zahŕňajúce úmrtia v dôsledku krvácania z nádoru hlásené menej často.

Anémia: Stredne ťažká až ťažká anémia ($Hb \leq 8,0$ g/dl) sa vyskytla u 37% pacientov (v 14% cyklov). Transfúzia erytrocytov sa podávala u 52% pacientov (v 11% cyklov).

Nehematologické

Najčastejšie zaznamenané nehematologické nežiaduce účinky boli gastrointestinálne, ako napr. nauzea (52%), vracanie (32%), hnačka (18%), zápcha (9%) a mukozitída (14%). Ďalej sa vyskytli ťažké prejavy (3. alebo 4. stupňa) nauzey (4%), vracania (3%), hnačky (2%) a mukozitídy (1%).

U 4% pacientov bola hlásená mierna bolesť brucha.

Únava bola pozorovaná asi u 25% pacientov, asténia u 16% pacientov liečených topotekánom. Ťažké prejavy únavy (3. a 4. stupňa) sa vyskytli u 3% a asténie u 3% pacientov.

Celková alebo výrazná alopecia bola pozorovaná u 30% pacientov a čiastočná alopecia u 15% pacientov.

Ďalšie závažné nežiaduce účinky vyskytujúce sa u pacientov, ktoré boli zaznamenané ako súvisiace alebo možno súvisiace s liečbou topotekánom, boli anorexia (12%), malátnosť (3%) a hyperbilirubinémia (1%).

Reakcie precitlivenosti zahŕňajúce vyrážku, urtikáriu, angioedém a anafylaktické reakcie boli hlásené zriedkavo. V klinických štúdiách bol exantém zaznamenaný u 4% pacientov a pruritus u 1,5% pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U pacientov liečených intravenóznym topotekánom (až 10-násobkom odporúčanej dávky) a kapsulami topotekánu (až 5-násobkom odporúčanej dávky) boli hlásené prípady predávkovania. Pozorované prejavy a príznaky predávkovania sa zhodovali so známymi nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s topotekánom (pozri časť 4.8). Primárnymi komplikáciami predávkovania sú útlm kostnej drene a mukozitída. Pri predávkovaní intravenóznym topotekánom boli okrem toho hlásené zvýšené hladiny pečenej enzýmov.

Nie je známe antidotum pri predávkovaní topotekánom. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XX17.

Protinádorová aktivita topotekánu zahŕňa inhibíciu enzýmu topoizomerázy I, enzýmu, ktorý je priamo zapojený do replikácie DNA tým, že uvoľňuje torzné napätie vznikajúce bezprostredne pred začiatkom replikácie. Topotekán inhibuje topoizomerázu I tým, že stabilizuje kovalentný komplex medzi enzýmom a štiepeným vláknom DNA, ktorý je sprostredkovateľom katalytického mechanizmu. Inhibícia topoizomerázy I topotekánom vedie v bunke k indukcii s proteínmi spojených jednovláknových zlomov DNA.

Recidivujúci SCLC

Štúdia fázy III (štúdia 478) porovnala perorálny topotekán plus Best Supportive Care (BSC) (n=71) so samotnou BSC (n=70) u pacientov s recidívou po prvylíniovej terapii (priemerný čas do progresie ochorenia [TTP] od prvylíniovej terapie: 84 dní u perorálneho topotekánu + BSC, 90 dní u BSC), a u ktorých sa opakovaná liečba intravenózne podávanou chemoterapiou nepokladala za vhodnú. Skupina s perorálne podávaným topotekánom + BSC zaznamenala štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v porovnaní so skupinou so samotným BSC (Log rank p=0,0104). Neupravený pomer nebezpečenstva u skupiny s perorálne podávaným topotekánom + BSC v pomere k skupine so samotným BSC bol 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Medián prežívania u pacientov liečených topotekánom + BSC bol 25,9 týždňov [interval spoľahlivosti (CI) je 95%: 18,3, 31,6] oproti 13,9 týždňom (95% CI: 11,1, 18,6) u pacientov liečených samotnou ASC (p = 0,0104).

Hlásenia pacientov pri nezaslepenom hodnotení preukázali trend zlepšovania príznakov pre perorálny topotekán + BSC.

Jedna štúdia fázy II (štúdia 065) a jedna štúdia fázy III (štúdia 396) boli vykonané na vyhodnotenie účinnosti perorálne a intravenózne podaného topotekánu u pacientov s relapsom ≥ 90 dní po ukončení jedného režimu chemoterapie (pozri tabuľku 1). Perorálny a intravenózný topotekán bol spojený s podobným zmiernením príznakov u pacientov s recidivujúcim senzitivným SCLC v hláseniach pacientov na nezaslepenej stupnici hodnotenia príznakov v každej zo štúdií.

Tabuľka 1. Zhrnutie prežitia, miery odpovede a doby k progresii u SCLC pacientov liečených perorálnym alebo intravenóznym topotekánom

	Štúdia 065		Štúdia 396	
	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medián prežitia (týždne) (95% CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Pomer rizika (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Miera odpovede (%) (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)
Rozdiely v miere odpovede (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Priemerný čas k progresii (týždne) (95% CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (12,3, 18,9)
Pomer rizika (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = celkový počet liečených pacientov.

CI = Interval spoľahlivosti.

V ďalšej randomizovanej štúdii fázy III, ktorá porovnávala i.v. topotekán s cyklofosfamidom, doxorubicínom a vinkristínom (CAV) u pacientov s recidivujúcim, senzitívnym SCLC, bol celkový stupeň terapeutických odpovedí 24,3% u topotekánu oproti 18,3% u skupiny CAV. Priemerná doba do progresie ochorenia bola v oboch skupinách podobná (13,3 týždňov a 12,3 týždňov). Stredná doba prežívania bola 25,0 týždňov u topotekánu a 24,7 týždňov u skupiny CAV. Pomer rizík pre prežívanie u i.v. topotekánu oproti CAV bol 1,04 (95% CI: 0,78-1,40).

Stupeň terapeutických odpovedí na topotekán v kombinovanom programe zameranom na malobunkový karcinóm pľúc [n=480] u pacientov s recidivujúcim ochorením senzitívnym na prvolíniovú terapiu bol 20,2%. Stredná doba prežívania bola 30,3 týždňov (95% CI: 27,6, 33,4).

U populácie pacientov s SCLC nereagujúcim na terapiu (pacienti, ktorí nereagovali na prvolíniovú liečbu) bol stupeň terapeutických odpovedí na topotekán 4,0%.

Karcinóm cervixu

V randomizovanej, porovnávacej štúdii fázy III vykonanej Gynekologickou onkologickou skupinou („Gynaecological Oncology Group“, GOG 0179) bol topotekán plus cisplatina (n=147) porovnaný so samotnou cisplatinou (n=146) na liečbu histologicky potvrdeného perzistujúceho, recidivujúceho karcinómu cervixu alebo karcinómu cervixu stupňa IVB v prípade, keď sa kuratívna liečba chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou nepokladala za vhodnú. Topotekán plus cisplatina mali štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní v porovnaní s monoterapiou cisplatinou po úprave na priebežné analýzy (Log-rank p =0,033).

Tabuľka 2. Výsledky zo štúdie GOG-0179

Populácia všetkých randomizovaných pacientov (ITT)		
	Cisplatina 50mg/m ² v 1. deň každých 21 dní	Cisplatina 50mg/m ² 1. deň + topotekán 0,75mg/m ² prvé 3 dni každých 21 dní
Prežívanie (mesiace)	(n = 146)	(n = 147)
Stredná doba (95% C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Pomer rizík (95% C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez predošlej chemorádioterapie založenej na cisplatine		

	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 46)	(n = 44)
Stredná doba (95% C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Pomer rizík (95% C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Pacientky s predošlou chemorádioterapiou založenou na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 72)	(n = 69)
Stredná doba (95% CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Pomer rizík (95% CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

U pacientov (n=39) s recidívou do 180 dní po chemorádioterapii založenej na cisplatine bola stredná doba prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 4,6 mesiacov (95%CI: 2,6, 6,1) oproti 4,5 mesiacom (95% CI: 2,9, 9,6) v skupine s cisplatinou s pomerom rizík 1,15 (0,59, 2,23). U pacientov (n=102) s recidívou po 180 dňoch bola stredná doba prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 9,9 mesiacov (95% CI: 7, 12,6) oproti 6,3 mesiacom (95% CI: 4,9, 9,5) v skupine s cisplatinou s pomerom rizík 0,75 (0,49, 1,16).

Pediatická populácia

Topotekán bol hodnotený aj u detí a dospievajúcich; sú však dostupné len obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

V otvorenej štúdii zahŕňajúcej deti (n = 108, vekové rozmedzie: deti do 16 rokov) s recidivujúcimi alebo progresívnymi solidnými nádormi bol topotekán podávaný v počiatočnej dávke 2,0 mg/m² formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní, pričom táto liečebná schéma sa opakovala každé 3 týždne počas až jedného roka v závislosti od odpovede na liečbu. Typy nádorov zahŕňali Ewingov sarkóm/primitívny neuroektodermálny nádor, neuroblastóm, osteoblastóm a rabdomyosarkóm. Protinádorová aktivita sa preukázala predovšetkým u pacientov s neuroblastómom. Toxické účinky topotekánu u pediatrických pacientov s recidivujúcimi a refraktérnymi solidnými nádormi boli podobné ako účinky historicky pozorované u dospelých pacientov. V tejto štúdii dostávalo štyridsaťšesť (43%) pacientov G-CSF počas viac ako 192 (42,1%) cyklov; šesťdesiatpäť (60%) dostávalo transfúzie erytrocytového koncentrátu počas viac ako 139 cyklov (30,5%) a päťdesiat (46%) dostávalo trombocyty počas viac ako 159 cyklov (34,9%). Vo farmakokinetickej štúdii u pediatrických pacientov s refraktérnymi solidnými nádormi (pozri časť 5.2) sa na základe toxicity limitujúcej dávku prejavujúcej sa vo forme myelosupresie stanovila maximálna tolerovaná dávka (MTD) 2,0 mg/m²/deň spolu s G-CSF a 1,4 mg/m²/deň bez G-CSF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní topotekánu v denných dávkach 0,5 až 1,5 mg/m² v 30 minútovej infúzii po dobu 5 dní, preukázal topotekán vysoký plazmatický klírens 62 l/hod (SD 22), zodpovedajúci približne 2/3 prietoku krvi pečou. Topotekán mal taktiež veľký distribučný objem, okolo 132 l (SD 57) a relatívne krátky polčas, asi 2 až 3 hodiny. Porovnanie farmakokinetických parametrov nepreukázalo žiadnu zmenu vo farmakokinetike počas podávania po dobu 5 dní. Plocha pod krivkou rástla približne proporcionálne so zvyšujúcou sa dávkou. Je len malá alebo žiadna akumulácia topotekánu pri opakovaných denných dávkach a neexistuje dôkaz o zmene PK po viacnásobnej dávke. Predklinické štúdie svedčia o tom, že väzba topotekánu na plazmatické bielkoviny je nízka (35%) a distribúcia medzi krvnými bunkami a plazmou bola výrazne homogénna.

Eliminácia topotekánu u človeka bola preskúmaná len čiastočne. Hlavnou cestou klírensu topotekánu bola hydrolýza laktónového kruhu za vzniku karboxylátu s otvoreným kruhom.

Metabolizmus je zodpovedný za <10% elimináciu topotekánu. N-demetylovaný metabolit, u ktorého sa v bunkovej analýze dokázala podobná alebo nižšia účinnosť ako u pôvodnej zložky, sa zistil v moči, plazme a stolici. Priemerný pomer AUC medzi metabolitom a pôvodnou zložkou bol nižší ako 10% u celkového topotekánu aj laktónového kruhu topotekánu. V moči bol zistený metabolit topotekánu vznikajúci O-glukuronidáciou a N-demetylovaný topotekán.

Celkové vylúčené množstvo látky súvisiacej s liekom po piatich denných dávkach topotekánu bolo 71 až 76% podanej i.v. dávky. V moči sa vylúčilo približne 51% vo forme celkového topotekánu a 3% sa vylúčili vo forme N-demetylovaného topotekánu. Eliminácia celkového topotekánu stolicou predstavovala 18%, zatiaľ čo eliminácia N-demetylovaného topotekánu stolicou bola 1,7%. Celkovo sa N-demetylovaný metabolit podieľal v priemere menej ako 7% (rozsah 4-9%) na celkovej látke súvisiacej s liekom vylúčenej v moči a stolici. Topotekán-O-glukuronid a N-demetylovaný topotekán-O-glukuronid v moči predstavovali menej ako 2,0%.

Údaje zo štúdií *in vitro*, v ktorých boli použité ľudské pečňové mikrozómy naznačujú tvorbu menších množstiev N-demetylovaného topotekánu. *In vitro* topotekán neinhiboval humánne P450 enzýmy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A alebo CYP4A, neinhiboval humánne cytozolové enzýmy, a to ani dihydropyrimidín alebo xantínoxidázu.

Pri podávaní v kombinácii s cisplatinou (cisplatina v 1. deň, topotekán v 1. až 5. deň) sa klírens topotekánu v 5. deň znížil v porovnaní s 1. dňom ($19,1 \text{ l/h/m}^2$ v porovnaní s $21,3 \text{ l/h/m}^2$ ($n=3$)) (pozri časť 4.5).

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi $1,5 \text{ mg/dl}$ a 10 mg/dl) sa v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil asi o 67%. Polčas topotekánu sa predĺžil asi o 30%, nedokázal sa však rozdiel v jeho distribučnom objeme. Plazmatický klírens topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy) sa u pacientov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil len asi o 10%.

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 41 až 60 ml/min) sa znížil asi o 67% v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov. Distribučný objem sa mierne znížil a polčas sa zvýšil len o 14%. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa plazmatický klírens topotekánu znížil na 34% hodnoty kontrolnej skupiny. Priemerný polčas vzrástol z $1,9$ hodín na $4,9$ hodín.

Niekoľko faktorov, vrátane veku, telesnej hmotnosti a prítomnosti ascitu nemalo v populačnej štúdii žiadny významný vplyv na celkový klírens topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika topotekánu podávaného formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní sa hodnotila v dvoch štúdiách. Jedna štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od $1,4 \text{ mg/m}^2$ do $2,4 \text{ mg/m}^2$ u detí (vo veku 2 až 12 rokov, $n = 18$), dospievajúcich (vo veku 12 až 16 rokov, $n = 9$) a mladých dospelých (vo veku 16 až 21 rokov, $n = 9$) s refraktérnymi solidnými nádormi. Druhá štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od $2,0 \text{ mg/m}^2$ do $5,2 \text{ mg/m}^2$ u detí ($n = 8$), dospievajúcich ($n = 3$) a mladých dospelých ($n = 3$) s leukémiou. V týchto štúdiách neboli žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetike topotekánu medzi deťmi, mladistvými a mladými dospelými pacientmi so solidnými nádormi alebo leukémiou, ale údaje sú príliš obmedzené na vyvodenie jednoznačných záverov.

5.3 Preklinické údaje o bezpečnosti

Vyplyvajúci z mechanizmu účinku pôsobí topotekán genotoxicky *in vitro* na bunky cicavcov (bunky lymfómu myši a ľudské lymfocyty) a *in vivo* na bunky kostnej drene myši. Topotekán spôsobil u potkanov a u králikov taktiež embryofetálnu letalitu.

V reprodukčných štúdiách toxicity na potkanoch neboli pozorované žiadne účinky na samčiu alebo samčiu fertilitu (pozri časť 5.3). avšak, u samíc bola pozorovaná super-ovulácia a mierny nárast strát pred uhnieszením plodu.

Karcinogénny účinok topotekánu sa nezistoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)
Kyselina vínna (E334)
Hydroxid sodný
Kyselina chlorovodíková (E507)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky
3 roky

Rekonštituované a nariedené roztoky

Chemická a fyzikálna stabilita koncentráta bola dokázaná počas 24 hodín pri teplote 25 ± 2 °C pri normálnych svetelných podmienkach a 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C chránená pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku **po rozriedení** koncentráta v infúznom roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného alebo v infúznom roztoku 50 mg/ml (5%) glukózy bola dokázaná počas 4 hodín pri teplote 25 ± 2 °C pri normálnych svetelných podmienkach. Testované koncentráty boli uchovávané pri teplote 25 ± 2 °C počas 12 hodín a 24 hodín po rekonštitúcii a následne rozriedené.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych podmienok čas použitia nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie uskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania rekonštituovaného alebo zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná injekčná liekovka typu I (5 ml), sivá brómbutylová zátka a hliníkové viečko s plastovým ochranným krytom obsahujúca 1 mg topotekánu. Každá injekčná liekovka je balená v ochrannom plastovom obale.

Topotecan Actavis je dostupný v škatuľkách obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 5 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky s Topotecanom Actavis 1 mg sa musia rekonštituovať pridaním 1,1 ml vody na injekciu. Číry koncentrát je bledožltej farby a poskytuje 1 mg na ml topotekánu, pretože Topotecan Actavis 1 mg obsahuje 10% prebytok. Na dosiahnutie požadovanej výslednej koncentrácie 25- 50 mikrogram/ml je potrebné ďalšie nariedenie príslušného objemu rekonštituovaného roztoku buď s infúznym roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%), alebo s infúznym roztokom 50 mg/ml (5%) glukózy.

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre zaobchádzanie s antikancerogénnymi liekmi a ich likvidáciu, predovšetkým:

1. Rekonštitúciu a riedenie lieku musí robiť len školený personál.
2. Príprava musí prebiehať vo vyhradených priestoroch za aseptických podmienok.
3. Personál manipulujúci s týmto liekom počas rekonštitúcie musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
4. Je potrebné vykonať opatrenia na zabránenie náhodného kontaktu s očami. V prípade kontaktu s očami ich vypláchnite veľkým množstvom vody a vyhľadajte odbornú pomoc.
5. Pri náhodnom kontakte s kožou dôkladne opláchnite postihnuté miesto veľkým množstvom vody. Vždy si umyte ruky po vyzlečení rukavíc.
6. Gravidné ženy nesmú pracovať s cytotoxickými látkami.
7. Je potrebné venovať primeranú starostlivosť a vykonať primerané opatrenia pri likvidácii pomôcok (injekčné striekačky, ihly atď.) použitých pri rekonštitúcii a/alebo rozriedení cytotoxických liekov. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami. Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vysoko-rizikových, odpadových vriec určených na spálenie pri vysokej teplote. Tekutý odpad sa musí spláchnuť veľkým množstvom vody.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júl 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. jún 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Actavis 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).

Po rekonštitúcii, 1 ml koncentráту obsahuje 1 mg topotekánu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,07 mg sodíka (0,09 mmol).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Žltý lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Topotekán je v monoterapii indikovaný na liečbu pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc [SCLC], u ktorých sa opakovaná liečba prvolíniovým režimom nepokladá za vhodnú (pozri časť 5.1).

Topotekán je v kombinácii s cisplatinou indikovaný u pacientov s karcinómom cervixu recidivujúcim po rádioterapii a u pacientov s ochorením stupňa IVB. U pacientov s predošlou expozíciou cisplatine je potrebné dlhotrvajúce obdobie bez liečby na odôvodnenie liečby touto kombináciou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Topotekán sa má používať len na pracoviskách špecializovaných na podávanie cytotoxickej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Pri použití v kombinácii s cisplatinou sa majú preštudovať kompletne preskripčné informácie pre cisplatinu.

Pred začiatkom prvého cyklu liečby topotekánom musia mať pacienti bazálnu hodnotu počtu neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladinu hemoglobínu ≥ 9 g/dl (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Malobunkový karcinóm pľúc

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ telesného povrchu/deň podávaná v intravenóznej infúzii počas vyše 30 minút denne počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Časový odstup od začiatku každej

kúry má byť 3 týždne. V liečbe, pokiaľ je dobre znášaná, sa môže pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Následné dávky

Topotekán sa nesmie podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup na liečbu neutropénie je buď podanie topotekánu s iným liekom (napr. GCSF), alebo podanie redukovanej dávky na udržanie počtu neutrofilov.

Ak je zvolené zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s teplotou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka musí byť znížená o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (alebo následne znížená až na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, pokiaľ je to nevyhnutné).

Dávky sa musia taktiež redukovať, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách sa podávanie topotekánu prerušilo, ak bola dávka redukovaná na $1,0 \text{ mg/m}^2$ a vzhľadom na nežiaduce účinky bolo potrebné jej ďalšie zníženie.

Karcinóm cervixu

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ podávaná formou 30-minútovej intravenózneho infúzie denne v 1., 2. a 3. deň. Cisplatina sa podáva formou intravenózneho infúzie v 1 deň v dávke $50 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ a po dávke topotekánu. Táto liečebná schéma sa opakuje každých 21 dní počas šiestich cyklov alebo až do progresie ochorenia.

Následné dávky

Topotekán sa nesmie podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov vyšší ako alebo rovnajúci sa $1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov vyšší ako alebo rovnajúci sa $100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu vyššia ako alebo rovnajúca sa 9 g/dl (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup na liečbu neutropénie je buď podanie topotekánu s iným liekom (napr. GCSF), alebo podanie redukovanej dávky na udržanie počtu neutrofilov.

Ak je zvolené zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s teplotou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka musí byť znížená o 20% na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ pre následné cykly (alebo následne znížená až na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, pokiaľ je to nevyhnutné).

U pacientov, u ktorých počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$, sa odporúča redukovať dávku topotekánu podobným spôsobom.

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Monoterapia (malobunkový karcinóm pľúc)

U pacientov s klírensom kreatinínu $< 20 \text{ ml/min}$ nie sú k dispozícii dostatočné údaje pre stanovenie odporúčanej dávky. Obmedzené informácie udávajú, že u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa dávka musí redukovať. Odporúčaná dávka topotekánu v monoterapii u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc a s klírensom kreatinínu medzi 20 až 39 ml/min je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ počas piatich po sebe nasledujúcich dní.

Kombinovaná liečba (karcinóm cervixu)

V klinických štúdiách s topotekánom v kombinácii s cisplatinou na liečbu karcinómu cervixu sa liečba začala len u pacientov so sérovým kreatinínom nižším ako alebo rovnajúcim sa $1,5 \text{ mg/dl}$. Ak, počas

kombinovanej liečby topotekánom/cisplatinou, sérový kreatinín prekročí 1,5 mg/dl, odporúča sa preštudovať kompletne preskripčné informácie týkajúce sa redukcie dávky cisplatiny/pokračovania v podávaní cisplatiny.

Ak sa cisplatina vysadí, neexistujú dostatočné údaje týkajúce sa pokračovania v monoterapii topotekánom u pacientov s karcinómom cervixu.

Pediatrická populácia

Skúsenosti s použitím u detí sú obmedzené, preto nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie pre liečbu pediatrických pacientov Topotecanom Actavis (pozri časť 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Topotecan Actavis je určený na intravenóznú infúziu po rekonštitúcii a riedení. Pred použitím sa musí rekonštituovať a ďalej riediť (pozri časť 6.6).

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Rekonštitúciu a riedenie lieku musí robiť školený personál. Príprava sa musí vykonať vo vyhradenom priestore za aseptických podmienok.

Musí sa používať zodpovedajúci ochranný odev, rukavice, okuliare a maska. Mali by sa vziať do úvahy opatrenia, aby sa predišlo náhodnému kontaktu lieku s očami. V prípade kontaktu s očami, je potrebné oči vypláchnuť veľkým množstvom vody. Potom je potrebné vyhľadať lekára. V prípade kontaktu s kožou, je potrebné postihnuté miesto opláchnuť veľkým množstvom vody. Po odstránení rukavíc je potrebné si vždy umyť ruky. Pozri časť 6.6.

Gravidné ženy nesmú zaobchádzať s cytotoxickými liekmi

4.3 Kontraindikácie

Topotekán je kontraindikovaný u pacientov, ktorí:

- majú v anamnéze závažnú precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- dojčia (pozri časť 4.6)
- majú už pred začiatkom prvej kúry ťažký útlm kostnej drene, čoho dôkazom je bazálny počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita je závislá od dávky a pravidelne sa musí monitorovať kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov (pozri časť 4.2).

Tak ako iné cytotoxické lieky, aj topotekán môže spôsobiť ťažkú myelosupresiu. U pacientov liečených topotekánom bola hlásená ťažká myelosupresia vedúca k sepe (pozri časť 4.8).

Topotekánom vyvolaná neutropénia môže spôsobiť neutropenicкую kolitídu. V klinických štúdiách s topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku neutropenickej kolitídy. U pacientov, u ktorých sa prejavuje horúčka, neutropénia a zodpovedajúci typ bolesti brucha, sa má zvážiť možnosť neutropenickej kolitídy.

Topotekán bol spájaný s hláseniami intersticiálnej pľúcnej choroby (ILD), z ktorých niektoré boli fatálne (pozri časť 4.8). K rizikovým faktorom patrí ILD v anamnéze, pľúcna fibróza, rakovina pľúc, vystavenie hrudníka rádiácii a používanie pneumotoxických látok a / alebo stimulujúce faktory kolónie. Pacienti musia byť sledovaní na pľúcne príznaky indikujúce ILD (napr. kašeľ, horúčka, dýchavičnosť a / alebo hypoxia) a ak je potvrdená nová diagnóza ILD, liečba topotekánom musí byť prerušená.

Topotekán v monoterapii a topotekán v kombinácii s cisplatinou je často spojený s klinicky významnou trombocytopéniou. Toto sa musí vziať do úvahy pri predpisovaní topotekánu, napr. v prípade, keď sa liečba zvažuje u pacientov vystavených zvýšenému riziku krvácania z nádoru.

U pacientov so slabým výkonnostným stavom ($VS > 1$) je možné očakávať nižší stupeň odpovede a vyšší výskyt komplikácií, ako napríklad horúčka, infekcia a sepsa (pozri časť 4.8). Je dôležité presne zhodnotiť výkonnostný stav v čase podávania liečby, aby sa zabezpečilo, že u pacientov nedošlo k zhoršeniu na výkonnostný stav 3.

Doposiaľ neexistujú dostatočné skúsenosti s podávaním topotekánu pacientom s ťažko poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín ≥ 10 mg/dl). Pre tieto skupiny pacientov sa preto podanie topotekánu neodporúča.

Malý počet pacientov s poruchou funkciou pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) dostával dávku topotekánu intravenózne 1,5 mg/m² počas 5 dní každé 3 týždne. Bola pozorovaná redukcia klírensu topotekánu, avšak pre stanovenie odporúčanej dávky pre túto skupinu pacientov nie je doposiaľ k dispozícii dostatočné množstvo údajov.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovej, t.j. je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne *in vivo* štúdie týkajúce sa farmakokinetických interakcií u človeka.

Topotekán neinhibuje humánne enzýmy P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii s intravenóznym topotekánom sa nedokázalo, že by súčasné podávanie gravisetrónu, ondansetrónu, morfínu alebo kortikosteroidov malo významný vplyv na farmakokinetiku topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Ak sa topotekán kombinuje s inými chemoterapeutikami, môže byť potrebné znížiť dávkovanie každého z liekov, aby bola zabezpečená ich vzájomná znášanlivosť. V kombinácii s platinovými preparátmi avšak existuje interakcia závislá od poradia, a to, či sa platinový prípravok podáva v 1. alebo 5. deň podávania topotekánu. Ak sa cisplatina alebo karboplatina podáva v 1. deň aplikácie topotekánu, sú potrebné nižšie dávky každého jednotlivého lieku, aby sa zabezpečila ich znášanlivosť, na rozdiel od podania platinových prípravkov v 5. deň aplikácie topotekánu.

Keď sa topotekán (0,75 mg/m²/deň počas 5 po sebe nasledujúcich dní) a cisplatina (60 mg/m²/deň v 1. deň) podávali 13 pacientkam s karcinómom ovária, v 5. deň sa pozoroval mierny vzostup AUC (12%, n=9) a C_{max} (23%, n=11). Tento vzostup pravdepodobne nie je klinicky významný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Tak ako pri všetkých cytotoxických chemoterapiách musí byť odporučená účinná antikoncepcia, keď je ktorýkoľvek z partnerov liečený topotekánom.

Ženy v reprodukčnom veku

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že topotekán môže spôsobiť embryofetálnu letalitu a malformácie. Ženám vo fertilnom veku treba odporučiť, aby sa počas liečby topotekánom vyhli otehotneniu, keďže tak ako aj iné cytotoxické lieky môže aj topotekán spôsobiť poškodenie plodu.

Gravidita

Ak je topotekán používaný počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby topotekánom, musí byť upozornená na potenciálne ohrozenie plodu.

Laktácia

Topotekán je počas laktácie kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Dojčenie sa má prerušiť na začiatku terapie aj napriek skutočnosti, že nie je známe, či sa topotekán vylučuje do materského mlieka.

Fertilita

V reprodukčných štúdiách toxicity na potkanoch neboli pozorované žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak, tak ako aj iné cytotoxické lieky je topotekán genotoxický a účinky na fertilitu, vrátane samčej fertility, nemožno vylúčiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas vedenia vozidiel a pri obsluhu strojov sa však má zachovávať opatrnosť najmä pri pretrvávajúcej únave a asténii.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V štúdiách, ktoré sa zaoberali určovaním optimálneho dávkovania a zahŕňali 573 pacientov s relapsom rakoviny vaječníkov a 631 pacientov s relapsom malobunkového karcinómu pľúc, boli limitujúcim faktorom monoterapie topotekánom prejavy hematologickej toxicity. Táto toxicita bola predvídateľná a reverzibilná. Nezistili sa žiadne príznaky kumulatívnej hematologickej alebo nehematologickej toxicity.

Profil nežiaducich účinkov topotekánu podávaného v kombinácii s cisplatinou v klinických štúdiách karcinómu cervixu sa zhoduje s profilom nežiaducich účinkov pozorovaným pri monoterapii topotekánom. Celková hematologická toxicita je nižšia u pacientov liečených topotekánom v kombinácii s cisplatinou v porovnaní s monoterapiou topotekánom, ale vyššia ako u samotnej cisplatiny.

Pri podávaní topotekánu v kombinácii s cisplatinou sa pozorovali ďalšie nežiaduce účinky, avšak tieto nežiaduce účinky sa pozorovali pri monoterapii cisplatinou a nepripisujú sa topotekánu. Kompletný zoznam nežiaducich účinkov spojených s použitím cisplatiny sa má preštudovať v preskripčných informáciách pre cisplatinu.

Nižšie sú uvedené integrované údaje o bezpečnosti monoterapie topotekánom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie (všetky hlásené nežiaduce účinky). Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), vrátane izolovaných prípadov a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Veľmi časté: infekcia

Časté: sepsa¹

¹ U pacientov liečených topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.4).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: febrilná neutropénia

neutropénia (pozri nižšie poruchy gastrointestinálneho traktu)
trombocytopénia
anémia
leukopénia

Časté: pancytopénia

Neznáme: závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopéniou)

Poruchy imunitného systému

Časté: hypersenzitívna reakcia vrátane vyrážky

Zriedkavé: anafylaktická reakcia
angioedém
urtikária

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: anorexia (ktorá môže byť závažná)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: intersticiálna pľúcna choroba (niektoré prípady boli fatálne)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, vracanie a hnačka (všetky tieto nežiaduce udalosti môžu byť ťažké)
zápcha
bolesť brucha²
mukozitída

² Bol hlásený výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácie topotekánom vyvolanej neutropénie (pozri časť 4.4)

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: Hyperbilirubinémia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: alopecia

Časté: pruritus

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: pyrexia
asténia
únava

Časté: malátnosť

Veľmi zriedkavé: extravazácia³.

³ Extravazácia bola hlásená veľmi zriedkavo. Reakcie boli mierne a zvyčajne nevyžadovali špecifickú liečbu.

Vyššie uvedené nežiaduce reakcie sa môžu vyskytovať s vyššou frekvenciou u pacientov, ktorí majú slabý výkonnostný stav (pozri časť 4.4).

Nižšie uvedené frekvencie spojené s hematologickými a nehematologickými nežiaducimi účinkami predstavujú hlásenia nežiaducich účinkov považované za súvisiace/možno súvisiace s liečbou topotekánom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické

Neutropénia: Ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) bola počas 1. cyklu pozorovaná u 55% pacientov, z toho u 20% pretrvávala $\geq$ sedem dní a celkovo bola zaznamenaná u 77% pacientov (v 39% cyklov). V súvislosti s ťažkou neutropéniou sa objavila teplota alebo infekcia u 16% pacientov počas prvého cyklu a celkovo u 23% pacientov (v 6% cyklov). Priemerná doba nástupu ťažkej neutropénie bola deväť dní a priemerná doba trvania sedem dní. Ťažká neutropénia trvajúca dlhšie ako sedem dní sa objavila celkovo v 11% cyklov. V skupine všetkých pacientov liečených v klinických štúdiách (vrátane pacientov s ťažkou neutropéniou a tých, u ktorých sa ťažká neutropénia nevyvinula) sa u 11% pacientov (v 4% cyklov) vyskytli teploty a u 26% pacientov (v 9% cyklov) sa vyskytli infekcie. Okrem toho u 5% všetkých liečených pacientov (v 1% cyklov) došlo k rozvoju sepsy (pozri časť 4.4).

Trombocytopénia: Ťažká trombocytopénia (počet trombocytov menej ako $25 \times 10^9/l$) sa objavila u 25% pacientov (v 8% cyklov), stredne ťažká (počet trombocytov medzi $25,0$ a $50,0 \times 10^9/l$) u 25% pacientov (v 15% cyklov). Priemernou dobou nástupu ťažkej trombocytopénie bol 15. deň, priemerná doba trvania bola 5 dní. Transfúzia trombocytov sa podala v 4% cyklov. V súvislosti s výskytom trombocytopénie boli významné následky zahŕňajúce úmrtia v dôsledku krvácania z nádoru hlásené menej často.

Anémia: Stredne ťažká až ťažká anémia ($Hb \leq 8,0$ g/dl) sa vyskytla u 37% pacientov (v 14% cyklov). Transfúzia erytrocytov sa podávala u 52% pacientov (v 11% cyklov).

Nehematologické

Najčastejšie zaznamenané nehematologické nežiaduce účinky boli gastrointestinálne, ako napr. nauzea (52%), vracanie (32%), hnačka (18%), zápcha (9%) a mukozitída (14%). Ďalej sa vyskytli ťažké prejavy (3. alebo 4. stupňa) nauzey (4%), vracania (3%), hnačky (2%) a mukozitídy (1%).

U 4% pacientov bola hlásená mierna bolesť brucha.

Únava bola pozorovaná asi u 25% pacientov, asténia u 16% pacientov liečených topotekánom. Ťažké prejavy únavy (3. a 4. stupňa) sa vyskytli u 3% a asténie u 3% pacientov.

Celková alebo výrazná alopecia bola pozorovaná u 30% pacientov a čiastočná alopecia u 15% pacientov.

Ďalšie závažné nežiaduce účinky vyskytujúce sa u pacientov, ktoré boli zaznamenané ako súvisiace alebo možno súvisiace s liečbou topotekánom, boli anorexia (12%), malátnosť (3%) a hyperbilirubinémia (1%).

Reakcie precitlivenosti zahŕňajúce vyrážku, urtikáriu, angioedém a anafylaktické reakcie boli hlásené zriedkavo. V klinických štúdiách bol exantém zaznamenaný u 4% pacientov a pruritus u 1,5% pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U pacientov liečených intravenóznym topotekánom (až 10-násobkom odporúčanej dávky) a kapsulami topotekánu (až 5-násobkom odporúčanej dávky) boli hlásené prípady predávkovania. Pozorované prejavy a príznaky predávkovania sa zhodovali so známymi nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s topotekánom (pozri časť 4.8). Primárnymi komplikáciami predávkovania sú útlm kostnej drene a mukozitída. Pri predávkovaní intravenóznym topotekánom boli okrem toho hlásené zvýšené hladiny pečenej enzýmov.

Nie je známe antidotum pri predávkovaní topotekánom. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú k dispozícii..

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XX17.

Protinádorová aktivita topotekánu zahŕňa inhibíciu enzýmu topoizomerázy I, enzýmu, ktorý je priamo zapojený do replikácie DNA tým, že uvoľňuje torzné napätie vznikajúce bezprostredne pred začiatkom replikácie. Topotekán inhibuje topoizomerázu I tým, že stabilizuje kovalentný komplex medzi enzýmom a štiepeným vláknom DNA, ktorý je sprostredkovateľom katalytického mechanizmu. Inhibícia topoizomerázy I topotekánom vedie v bunke k indukcii s proteínmi spojených jednovláknových zlomov DNA.

Recidivujúci SCLC

Štúdia fázy III (štúdia 478) porovnala perorálny topotekán plus Best Supportive Care (BSC) (n=71) so samotnou BSC (n=70) u pacientov s recidívou po prvoliniovej terapii (priemerný čas do progresie ochorenia [TTP] od prvoliniovej terapie: 84 dní u perorálneho topotekánu + BSC, 90 dní u BSC), a u ktorých sa opakovaná liečba intravenózne podávanou chemoterapiou nepokladala za vhodnú. Skupina s perorálne podávaným topotekánom + BSC zaznamenala štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v porovnaní so skupinou so samotným BSC (Log rank p=0,0104). Neupravený pomer nebezpečenstva u skupiny s perorálne podávaným topotekánom + BSC v pomere k skupine so samotným BSC bol 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Medián prežívania u pacientov liečených topotekánom + BSC bol 25,9 týždňov [interval spoľahlivosti (CI) je 95%: 18,3, 31,6] oproti 13,9 týždňom (95% CI: 11,1, 18,6) u pacientov liečených samotnou ASC (p = 0,0104).

Hlásenia pacientov pri nezaslepenom hodnotení preukázali trend zlepšovania príznakov pre perorálny topotekán + BSC.

Jedna štúdia fázy II (štúdia 065) a jedna štúdia fázy III (štúdia 396) boli vykonané na vyhodnotenie účinnosť perorálne a intravenózne podaného topotekánu u pacientov s relapsom ≥ 90 dní po ukončení jedného režimu chemoterapie (pozri tabuľku 1). Perorálny a intravenózný topotekán bol spojený s podobným zmiernením príznakov u pacientov s recidivujúcim senzitívnym SCLC v hláseniach pacientov na nezaslepenej stupnici hodnotenia príznakov v každej zo štúdií.

Tabuľka 1. Zhrnutie prežitia, miery odpovede a doby k progresii u SCLC pacientov liečených perorálnym alebo intravenóznym topotekánom

	Štúdia 065		Štúdia 396	
	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medián prežitia (týždne) (95% CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Pomer rizika (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Miera odpovede (%) (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)
Rozdiely v miere odpovede (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Priemerný čas k progresii (týždne) (95% CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Pomer rizika (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = celkový počet liečených pacientov.

CI = Interval spoľahlivosti.

V ďalšej randomizovanej štúdii fázy III, ktorá porovnala i.v. topotekán s cyklofosfamidom, doxorubicínom a vinkristínom (CAV) u pacientov s recidivujúcim, senzitívnym SCLC, bol celkový stupeň terapeutických odpovedí 24,3% u topotekánu oproti 18,3% u skupiny CAV. Priemerná doba do progresie ochorenia bola v oboch skupinách podobná (13,3 týždňov a 12,3 týždňov). Stredná doba prežívania bola 25,0 týždňov u topotekánu a 24,7 týždňov u skupiny CAV. Pomer rizík pre prežívanie u i.v. topotekánu oproti CAV bol 1,04 (95% CI: 0,78-1,40).

Stupeň terapeutických odpovedí na topotekán v kombinovanom programe zameranom na malobunkový karcinóm pľúc [n=480] u pacientov s recidivujúcim ochorením senzitívnym na prvolíniovú terapiu bol 20,2%. Stredná doba prežívania bola 30,3 týždňov (95% CI: 27,6, 33,4).

U populácie pacientov s SCLC nereagujúcim na terapiu (pacienti, ktorí nereagovali na prvolíniovú liečbu) bol stupeň terapeutických odpovedí na topotekán 4,0%.

Karcinóm cervixu

V randomizovanej, porovnávacej štúdii fázy III vykonanej Gynekologickou onkologickou skupinou („Gynaecological Oncology Group“, GOG 0179) bol topotekán plus cisplatina (n=147) porovnaný so samotnou cisplatinou (n=146) na liečbu histologicky potvrdeného perzistujúceho, recidivujúceho karcinómu cervixu alebo karcinómu cervixu stupňa IVB v prípade, keď sa kuratívna liečba chirurgickým zákrokom a/alebo rádioterapiou nepokladala za vhodnú. Topotekán plus cisplatina mali štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní v porovnaní s monoterapiou cisplatinou po úprave na priebežné analýzy (Log-rank p =0,033).

Tabuľka 2. Výsledky zo štúdie GOG-0179

Populácia všetkých randomizovaných pacientov (ITT)		
	Cisplatina 50mg/m ² v 1. deň každých 21 dní	Cisplatina 50mg/m ² 1. deň + topotekán 0,75mg/m ² prvé 3 dni každých 21 dní
Prežívanie (mesiace)	(n = 146)	(n = 147)
Stredná doba (95% C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Pomer rizík (95% C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	

Pacientky bez predošlej chemorádioterapie založenej na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 46)	(n = 44)
Stredná doba (95% C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Pomer rizík (95% C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Pacientky s predošlou chemorádioterapiou založenou na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 72)	(n = 69)
Stredná doba (95% CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Pomer rizík (95% CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

U pacientov (n=39) s recidívou do 180 dní po chemorádioterapii založenej na cisplatine bola stredná doba prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 4,6 mesiacov (95%CI: 2,6, 6,1) oproti 4,5 mesiacom (95% CI: 2,9, 9,6) v skupine s cisplatinou s pomerom rizík 1,15 (0,59, 2,23). U pacientov (n=102) s recidívou po 180 dňoch bola stredná doba prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 9,9 mesiacov (95% CI: 7, 12,6) oproti 6,3 mesiacom (95% CI: 4,9, 9,5) v skupine s cisplatinou s pomerom rizík 0,75 (0,49, 1,16).

Pediatrická populácia

Topotekán bol hodnotený aj u detí a dospelých; sú však dostupné len obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

V otvorenej štúdii zahŕňajúcej deti (n = 108, vekové rozmedzie: deti do 16 rokov) s recidivujúcimi alebo progresívnymi solidnými nádormi bol topotekán podávaný v počiatočnej dávke 2,0 mg/m² formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní, pričom táto liečebná schéma sa opakovala každé 3 týždne počas až jedného roka v závislosti od odpovede na liečbu. Typy nádorov zahŕňali Ewingov sarkóm/primitívny neuroektodermálny nádor, neuroblastóm, osteoblastóm a rhabdomyosarkóm. Protinádorová aktivita sa preukázala predovšetkým u pacientov s neuroblastómom. Toxické účinky topotekánu u pediatrických pacientov s recidivujúcimi a refraktérnymi solidnými nádormi boli podobné ako účinky historicky pozorované u dospelých pacientov. V tejto štúdii dostávalo štyridsaťšesť (43%) pacientov G-CSF počas viac ako 192 (42,1%) cyklov; šesťdesiatpäť (60%) dostávalo transfúzie erytrocytového koncentrátu počas viac ako 139 cyklov (30,5%) a päťdesiat (46%) dostávalo trombocyty počas viac ako 159 cyklov (34,9%). Vo farmakokinetickej štúdii u pediatrických pacientov s refraktérnymi solidnými nádormi (pozri časť 5.2) sa na základe toxicity limitujúcej dávku prejavujúcej sa vo forme myelosupresie stanovila maximálna tolerovaná dávka (MTD) 2,0 mg/m²/deň spolu s G-CSF a 1,4 mg/m²/deň bez G-CSF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní topotekánu v denných dávkach 0,5 až 1,5 mg/m² v 30 minútovej infúzii po dobu 5 dní, preukázal topotekán vysoký plazmatický klírens 62 l/hod (SD 22), zodpovedajúci približne 2/3 prietoku krvi pečenu. Topotekán mal taktiež veľký distribučný objem, okolo 132 l (SD 57) a relatívne krátky polčas, asi 2 až 3 hodiny. Porovnanie farmakokinetických parametrov nepreukázalo žiadnu zmenu vo farmakokinetike počas podávania po dobu 5 dní. Plocha pod krivkou rástla približne proporcionálne so zvyšujúcou sa dávkou. Je len malá alebo žiadna akumulácia topotekánu pri opakovaných denných dávkach a neexistuje dôkaz o zmene PK po viacnásobnej dávke. Predklinické štúdie svedčia o tom, že väzba topotekánu na plazmatické bielkoviny je nízka (35%) a distribúcia medzi krvnými bunkami a plazmou bola výrazne homogénna.

Eliminácia topotekánu u človeka bola preskúmaná len čiastočne. Hlavnou cestou klírensu topotekánu bola hydrolýza laktónového kruhu za vzniku karboxylátu s otvoreným kruhom.

Metabolizmus je zodpovedný za <10% elimináciu topotekánu. N-demetylovaný metabolit, u ktorého sa v bunkovej analýze dokázala podobná alebo nižšia účinnosť ako u pôvodnej zložky, sa zistil v moči, plazme a stolici. Priemerný pomer AUC medzi metabolitom a pôvodnou zložkou bol nižší ako

10% u celkového topotekánu aj laktónového kruhu topotekánu. V moči bol zistený metabolit topotekánu vznikajúci O-glukuronidáciou a N-demetylovaný topotekán.

Celkové vylúčené množstvo látky súvisiacej s liekom po piatich denných dávkach topotekánu bolo 71 až 76% podanej i.v. dávky. V moči sa vylúčilo približne 51% vo forme celkového topotekánu a 3% sa vylúčili vo forme N-demetylovaného topotekánu. Eliminácia celkového topotekánu stolicou predstavovala 18%, zatiaľ čo eliminácia N-demetylovaného topotekánu stolicou bola 1,7%. Celkovo sa N-demetylovaný metabolit podieľal v priemere menej ako 7% (rozsah 4-9%) na celkovej látke súvisiacej s liekom vylúčenej v moči a stolici. Topotekán-O-glukuronid a N-demetylovaný topotekán-O-glukuronid v moči predstavovali menej ako 2,0%.

Údaje zo štúdií *in vitro*, v ktorých boli použité ľudské pečňové mikrozómy naznačujú tvorbu menších množstiev N-demetylovaného topotekánu. *In vitro* topotekán neinhiboval humánne P450 enzýmy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A alebo CYP4A, neinhiboval humánne cytozolové enzýmy, a to ani dihydropyrimidín alebo xantínoxidázu.

Pri podávaní v kombinácii s cisplatinou (cisplatina v 1. deň, topotekán v 1. až 5. deň) sa klírens topotekánu v 5. deň znížil v porovnaní s 1. dňom ($19,1 \text{ l/h/m}^2$ v porovnaní s $21,3 \text{ l/h/m}^2$ [n=9] (pozri časť 4.5).

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi $1,5 \text{ mg/dl}$ a 10 mg/dl) sa v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil asi o 67%. Počas topotekánu sa predĺžil asi o 30%, nedokázal sa však rozdiel v jeho distribučnom objeme. Plazmatický klírens topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy) sa u pacientov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil len asi o 10%.

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 41 až 60 ml/min) sa znížil asi o 67% v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov. Distribučný objem sa mierne znížil a polčas sa zvýšil len o 14%. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa plazmatický klírens topotekánu znížil na 34% hodnoty kontrolnej skupiny. Priemerný polčas vzrástol z 1,9 hodín na 4,9 hodín.

Niekoľko faktorov, vrátane veku, telesnej hmotnosti a prítomnosti ascitu nemalo v populačnej štúdii žiadny signifikantný vplyv na celkový klírens topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika topotekánu podávaného formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní sa hodnotila v dvoch štúdiách. Jedna štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od $1,4 \text{ mg/m}^2$ do $2,4 \text{ mg/m}^2$ u detí (vo veku 2 až 12 rokov, n = 18), dospievajúcich (vo veku 12 až 16 rokov, n = 9) a mladých dospelých (vo veku 16 až 21 rokov, n = 9), s refraktérnymi solidnými nádormi. Druhá štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od $2,0 \text{ mg/m}^2$ do $5,2 \text{ mg/m}^2$ u detí (n = 8), dospievajúcich (n = 3) a mladých dospelých (n = 3) s leukémiou. V týchto štúdiách neboli žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetike topotekánu medzi deťmi, mladistvými a mladými dospelými pacientmi so solidnými nádormi alebo leukémiou, ale údaje sú príliš obmedzené na vyvodenie jednoznačných záverov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vyplývajúci z mechanizmu účinku pôsobí topotekán genotoxicky *in vitro* na bunky cicavcov (bunky lymfómu myši a ľudské lymfocyty) a *in vivo* na bunky kostnej drene myši. Topotekán spôsobil u potkanov a u králikov taktiež embryofetálnu letalitu.

V reprodukčných štúdiách toxicity na potkanoch neboli pozorované žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3). avšak, u samíc bola pozorovaná super-ovulácia a mierny nárast strát pred uhnieszením plodu.

Karcinogénny účinok topotekánu sa nezistoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)
Kyselina vínna (E334)
Hydroxid sodný
Kyselina chlorovodíková (E507)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky
3 roky

Rekonštituované a nariadené roztoky

Chemická a fyzikálna stabilita koncentráta bola dokázaná počas 24 hodín pri teplote $25 \pm 2^\circ\text{C}$ pri normálnych svetelných podmienkach a 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C chránená pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku **po rozriedení** koncentráta v infúznom roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného alebo v infúznom roztoku 50 mg/ml (5%) glukózy bola dokázaná počas 4 hodín pri teplote $25 \pm 2^\circ\text{C}$ pri normálnych svetelných podmienkach. Testované koncentráty boli uchovávané pri teplote $25 \pm 2^\circ\text{C}$ počas 12 hodín a 24 hodín po rekonštitúcii a následne rozriedené.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych podmienok čas použitia nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C , pokiaľ sa riedenie uskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania rekonštituovaného alebo zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná injekčná liekovka typu I (8 ml), sivá brómbutylová zátk a hliníkové viečko s plastovým ochranným krytom obsahujúca 1 mg topotekánu. Každá injekčná liekovka je balená v ochrannom plastovom obale.

Topotecan Actavis je dostupný v škatuľkách obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 5 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky s Topotecanom Actavis 4 mg sa musia rekonštituovať pridaním 4 ml vody na injekciu. Číry koncentrát je bledožltej farby a poskytuje 1 mg na ml topotekánu. Na dosiahnutie požadovanej výslednej koncentrácie 25 – 50 mikrogram/ml je potrebné ďalšie nariadenie príslušného objemu rekonštituovaného roztoku buď s infúznym roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%), alebo s infúznym roztokom 50 mg/ml (5%) glukózy.

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre zaobchádzanie s antikancerogénnymi liekmi a ich likvidáciu, predovšetkým:

1. Rekonštitúciu a riedenie lieku musí robiť len školený personál.
2. Príprava musí prebiehať vo vyhradených priestoroch za aseptických podmienok.
3. Personál manipulujúci s týmto liekom počas rekonštitúcie musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
4. Je potrebné vykonať opatrenia na zabránenie náhodného kontaktu s očami. V prípade kontaktu s očami ich vypláchnite veľkým množstvom vody a vyhľadajte odbornú pomoc.
5. Pri náhodnom kontakte s kožou dôkladne opláchnite postihnuté miesto veľkým množstvom vody. Vždy si umyte ruky po vyzlečení rukavíc.
6. Gravidné ženy nesmú pracovať s cytotoxickými látkami.
7. Je potrebné venovať primeranú starostlivosť a vykonať primerané opatrenia pri likvidácii pomôcok (injekčné striekačky, ihly atď.) použitých pri rekonštitúcii a/alebo rozriedení cytotoxických liekov. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami. Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vysoko-rizikových, odpadových vriec určených na spaľenie pri vysokej teplote. Tekutý odpad sa musí spláchnuť veľkým množstvom vody.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júl 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. jún 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bukurešť
Rumunsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Vonkajšia škatuľka****1. NÁZOV LIEKU**

Topotecan Actavis 1 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
topotekán

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).
Po rekonštitúcii, 1 ml koncentráту obsahuje 1 mg topotekánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje manitol (E421), kyselinu vínnu (E334), kyselinu chlorovodíkovú (E507) a hydroxid sodný.
Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 x 1mg injekčná liekovka
5 x 1 mg injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (A), AK JE TO POTREBNÉ

Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie s liekom (pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa).
Cytotoxická látka

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzat' informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Topotecan Actavis 1 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
topotekán
i.v.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 mg

6. INÉ

Cytotoxická látka

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Actavis 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
topotekán

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).
Po rekonštitúcii, 1 ml koncentrátu obsahuje 1 mg topotekánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje manitol (E421), kyselinu vínnu (E334), kyselinu chlorovodíkovú (E507) a hydroxid sodný.
Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 x 4 mg injekčná liekovka

5 x 4 mg injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

6. OSOBITNÉ UPOZORNENIE, ŽE LIEK MUSÍ BYŤ UCHOVÁVANÝ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ZVLÁŠTNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Špeciálne opatrenia na zaobchádzanie s liekom (pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa).

Cytotoxická látka

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná liekovka****1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Topotecan Actavis 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
topotekán

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

4 mg

6. INÉ

Cytotoxická látka

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Topotecan Actavis 1 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
Topotecan Actavis 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
topotekán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo Topotecan Actavis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Topotecan Actavis
3. Ako používať Topotecan Actavis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Topotecan Actavis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Topotecan Actavis a na čo sa používa

Topotecan Actavis obsahuje liečivo topotekán, ktorý pomáha ničiť nádorové bunky.

Topotecan Actavis sa používa na liečbu:

- malobunkových nádorov pľúc, ktoré sa vrátia po chemoterapii alebo
- pokročilého nádoru krčka maternice, ak liečba chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou nie je možná. Pri liečbe nádoru krčka maternice sa Topotecan Actavis kombinuje s ďalšími liekmi obsahujúcimi cisplatinu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Topotecan Actavis

Nepoužívajte Topotecan Actavis

- ak ste alergický na topotekán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak dojčíte. Dojčenie musíte prerušiť pred začatím liečby Topotecanom Actavis;
- ak máte príliš nízky počet krviniek.

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Topotecan Actavis, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte akékoľvek problémy s obličkami. Je možné, že vašu dávku Topotecanu Actavis bude potrebné upraviť. Topotecan Actavis sa neodporúča pri ťažkej poruche funkcie obličiek.
- ak máte akékoľvek problémy s pečeňou. Topotecan Actavis sa neodporúča pri ťažkej poruche funkcie pečene.
- ak máte zápal pľúc s príznakmi ako je kašeľ, horúčka a ťažkosti s dýchaním, pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Topotecan Actavis môže spôsobiť zníženie počtu krvných doštičiek. To môže viesť k závažnému krvácaniu aj z pomerne malých rán, ako je malé porezanie. Zriedkavo to môže viesť k závažnejšiemu krvácaniu (hemorágii). Požiadať vášho lekára o radu ako minimalizovať riziko krvácania.

Výskyt vedľajších účinkov je častejší u pacientov s celkovo oslabeným zdravotným stavom. Lekár zhodnotí váš zdravotný stav počas liečby. Je potrebné povedať lekárovi, ak máte horúčku, infekciu alebo sa z akéhokoľvek dôvodu necítite dobre.

Použitie u detí a dospievajúcich

Skúsenosť u detí a dospievajúcich je obmedzená, preto sa liečba neodporúča.

Iné lieky a Topotecan Actavis

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotné ženy nesmú užívať Topotecan Actavis, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné. Ak otehotníte, alebo si myslíte že ste tehotná, okamžite informujte svojho lekára.

Musíte používať účinný spôsob antikoncepcie, aby ste sa vyhli otehotneniu/splodeniu dieťaťa počas liečby. Poradte sa so svojím lekárom.

Pacienti, ktorí majú obavy o svoju plodnosť, sa majú poradiť s lekárom ohľadom plodnosti a plánovania rodiny.

Počas liečby Topotecanom Actavis nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po použití Topotecanu Actavis sa môžete cítiť unavený a slabý. Ak máte tieto pocity, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje.

Topotecan Actavis obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. je v podstate „bez sodíka“.

3. Ako používať Topotecan Actavis

Vaša dávka Topotecanu Actavis bude závisieť na:

- liečenom ochorení,
- veľkosti vášho telesného povrchu (m^2),
- výsledkov krvných testov vykonaných pred a počas liečby,
- znášaní liečby.

Dospelí

Malobunkový nádor pľúc

Zvyčajná dávka je 1,5 mg na m^2 telesného povrchu denne po dobu 5 dní. Tento liečebný cyklus sa zvyčajne opakuje každé tri týždne.

Nádor krčka maternice

Zvyčajná dávka je 0,75 mg na m^2 telesného povrchu denne po dobu 3 dní. Tento liečebný cyklus sa zvyčajne opakuje každé tri týždne.

Pri liečbe nádoru krčka maternice sa Topotecan Actavis kombinuje s ďalším liekom nazývaným cisplatina. Ďalšie informácie o cisplatine si, prosím, prečítajte v písomnej informácii pre používateľa daného lieku.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Váš lekár vám môže znížiť dávku na základe funkcie vašich obličiek.

Ako sa Topotecan Actavis pripravuje

Topotekán sa dodáva vo forme prášku na koncentrát na infúzny roztok. Prášok sa musí rozpustiť a vzniknutý roztok následne pred podaním rozriediť.

Ako sa Topotecan Actavis podáva

Lekár alebo zdravotná sestra vám podá vhodnú dávku Topotecanu Actavis formou infúzie. Zvyčajne do hornej končatiny, infúziou trvajúcou približne 30 minút.

Ak vám podajú viac Topotecanu Actavis, ako máte dostať

Pretože vám tento liek podáva lekár alebo zdravotná sestra, je nepravdepodobné, že dostanete príliš vysokú dávku. Pri nepravdepodobnej udalosti predávkovania, bude lekár u vás sledovať vedľajšie účinky. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek obavy o množstve lieku, ktorý dostávate.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov **ihneď** informujte svojho lekára. Možno bude potrebná hospitalizácia a môžu byť život ohrozujúce.

- **Infekcie** (veľmi časté; môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) s príznakmi, ako sú:
 - horúčka
 - závažné zhoršenie vášho celkového stavu
 - lokálne príznaky, ako sú bolesť v hrdle alebo pocit pálenia pri močení
 - silná bolesť brucha, horúčka a prípadne aj hnačka (zriedkavo s krvou) môžu byť príznakmi zápalu čriev (*neutropenická kolitída*)

Topotecan Actavis môže znížiť vašu odolnosť voči infekciám.

- **Zápal pľúc** (zriedkavé; môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí) s príznakmi, ako sú:
 - ťažkosti s dýchaním
 - kašeľ
 - horúčka

Riziko vzniku závažného stavu (intersticiálnej pľúcnej choroby) je vyššie, ak súčasne trpíte ochorením pľúc alebo ste sa nedávno podrobili rádioterapii, alebo užívate lieky, ktoré majú vplyv na pľúca, pozri časť 2. Upozornenia a opatrenia. Tento stav môže byť smrteľný.

- **Závažné alergické (anafylaktické) reakcie** (zriedkavé; môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí) s prejavmi, ako sú:
 - opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním, nízky tlak krvi, závrat a svrbivá vyrážka.

Ďalšie vedľajšie účinky Topotecanu Actavis zahŕňajú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- Pocit celkovej slabosti a únavy, čo môže byť príznakom poklesu počtu červených krviniek (anémia). V niektorých prípadoch môžete potrebovať transfúziu krvi.
- Zníženie počtu bielych krviniek (leukocytov) v krvi. Neobvykle nízky počet neutrofilných granulocytov (druh bielych krviniek) v krvi s horúčkou alebo bez nej.
- Neobvyklá tvorba modrín alebo krvácanie, niekedy závažné, ktoré sú spôsobené znížením počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi (krvných doštičiek).
- Chudnutie a nechutenstvo (anorexia), únava, slabosť.
- Pocit na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka, bolesť žalúdka, zápcha.
- Zápal ústnej dutiny a tráviaceho traktu.
- Horúčka.
- Infekcie.
- Vypadávanie vlasov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)

- Alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti (vrátane kožnej vyrážky).
- Neobvykle vysoká hladina bilirubínu, odpadového produktu pečene počas rozpadu červených krviniek. Príznaky môžu zahŕňať zožltnutie kože (žltacka).
- Zníženie počtu všetkých krvných buniek (pancytopénia).
- Pocit nevoľnosti.
- Závažná infekcie krvi, ktorá môže byť smrteľná.
- Svrbenie (pruritus).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- Opuch spôsobený nahromadením tekutiny (angioedém), napr. okolo očí a pier, ako aj rúk, nôh a hrdla. V závažnom prípade môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním.
- Svrbiaca vyrážka (alebo žihľavka).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 000 ľudí)

- Mierna bolesť a zápal v mieste vpichu v dôsledku náhodného podania lieku do okolitého tkaniva (extravazácia).

Ak sa liečite na nádor krčka maternice, môžu sa u vás prejaviť vedľajšie účinky ďalšieho lieku (cisplatiny) podávaného spolu s Topotecanom Actavis.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Topotecan Actavis

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a injekčnej liekovke.

Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávanie po rekonštitúcii a riedení

Chemická a fyzikálna stabilita koncentráту bola dokázaná počas 24 hodín pri 25 ± 2 °C pri normálnych svetelných podmienkach a 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C chránená pred svetlom,

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku lieku získaná po rozriedení v infúzných roztokoch (0,9 % NaCl a 5% glukoza) bola dokázaná počas 4 hodín pri izbovej teplote pri normálnych svetelných podmienkach, na vzorkách rekonštituovaných a uchovávaných počas 12 a 24 hodín pri teplote 25 ± 2 °C a následne rozriedených.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych podmienok čas použitia nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Topotecan Actavis obsahuje

- Liečivo je topotekán. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg alebo 4 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu). Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml koncentrátu 1 mg topotekánu.
- Ďalšie zložky sú: manitol (E421), kyselina vínna (E334), kyselina chlorovodíková (E507) a hydroxid sodný.

Ako vyzerá Topotecan Actavis a obsah balenia

Topotecan Actavis sa dodáva v bezfarebných injekčných liekovkách typu I so sivou brómbutylovou zátkou a hliníkovým viečkom s plastovým ochranným krytom. Každá injekčná liekovka je balená v ochrannom plastovom obale.

Veľkosti balenia:

1 x 1 mg injekčná liekovka; 5 x 1 mg injekčných liekoviek

1 x 4 mg injekčná liekovka; 5 x 4 mg injekčných liekoviek

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

Hafnarfjörður

Island

Výrobca

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bukurešť

Rumunsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

ALL-in-1 bvba

Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"

Tel: +370 5 260 9615

България

Актавис ЕАД

Тел.: +359 2 9321 680

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Česká republika

Actavis CZ a.s.

Tel: +420 251 413 002

Magyarország

Actavis Hungary Kft.

Tel.: +36 1 501 7001

Danmark

Actavis A/S

Tlf: +45 72 22 30 00

Malta

Actavis Ltd.

Tel: +35621693533

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG

Telefon: +49 (0)89 558909 0

Nederland

Actavis B.V.

Tel: +31 35 54 299 33

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal

Tel: +372 6100 565

Norge

Actavis Norway AS

Tlf: +47 815 22 099

Ελλάδα

Österreich

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

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

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvija
Tel: +371 67067873

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

Polska

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

Portugal

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

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

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

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3235 3800

Suomi/Finland

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

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Následujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Topotecan Actavis

POKYNY NA POUŽITIE

Pokyny na bezpečné zaobchádzanie s antineoplastickými látkami

1. Rekonštitúciu a riedenie lieku musí robiť len školený personál.
2. Príprava musí prebiehať vo vyhradených priestoroch za aseptických podmienok.

3. Personál manipulujúci s týmto liekom musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
4. Je potrebné vykonať opatrenia na zabránenie náhodného kontaktu s očami. V prípade kontaktu s očami ich vypláchnite veľkým množstvom vody a vyhľadajte odbornú pomoc.
5. Pri náhodnom kontakte s kožou dôkladne opláchnite postihnuté miesto veľkým množstvom vody. Vždy si umyte ruky po vyzlečení rukavíc.
6. Gravidné ženy nesmú pracovať s cytotoxickými látkami.
7. Je potrebné venovať primeranú starostlivosť a vykonať primerané opatrenia pri likvidácii pomôcok (injekčné striekačky, ihly atď.) použitých pri rekonštitúcii a/alebo rozriedení cytotoxických liekov. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Rekonštitúcia a rozriedenie pred podaním

Topotecan Actavis prášok na koncentrát na infúzny roztok sa má rekonštituovať pred podaním pridaním primeraného množstva vody na injekciu nasledovne:

- Topotecan Actavis 1 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok sa má rekonštituovať pridaním 1,1 ml vody na injekciu (keďže obsahuje 10% prebytok).
- Topotecan Actavis 4 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok sa má rekonštituovať pridaním 4 ml vody na injekciu.

Rekonštitúciou sa dosiahne koncentrát obsahujúci 1 mg topotekánu v 1 ml. Tento koncentrát (1mg/1ml) sa musí pred podaním rozriediť.

Na dosiahnutie požadovanej výslednej koncentrácie v rozmedzí 25 – 50 mikrogramov/ml je potrebné ďalšie nariadenie príslušného objemu rekonštituovaného roztoku, buď s infúznym roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%), alebo s infúznym roztokom 50 mg/ml (5%) glukózy. napr:

	Objem pre 25 mikrogramov/ml roztoku	Objem pre 50 mikrogramov/ml roztoku
1 ml 1 mg/ml roztoku topotekánu	pridajte 39 ml na získanie 40 ml	pridajte 19 ml získanie 20 ml
4 ml 1 mg/ml roztoku topotekánu	pridajte 156 ml na získanie 160 ml	pridajte 76 ml získanie 80 ml

Uchovávanie pripraveného roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita koncentráty bola dokázaná počas 24 hodín pri teplote 25 ± 2 °C pri normálnych svetelných podmienkach a 24 hodín pri teplote 2 °C až 8°C chránená pred svetlom

Chemická a fyzikálna stabilita roztoku po rozriedení koncentráty v infúznom roztoku 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného alebo v infúznom roztoku 50 mg/ml (5%) glukózy bola dokázaná po dobu 4 hodín pri teplote 25 ± 2 °C, pri normálnych svetelných podmienkach. Testované koncentráty boli uchovávané pri 25 ± 2 °C počas 12 hodín a 24 hodín po rekonštitúcii a následne rozriedené.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych podmienok čas použitia nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie uskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami. Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vysoko rizikových, odpadových vriec určených na spálenie pri vysokej teplote. Tekutý odpad sa musí spláchnuť veľkým množstvom vody.