

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 3 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).

Každý 1 ml v injekčnej liekovke s jednou dávkou obsahuje 3 mg topotekánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry svetložltý až oranžový roztok, pH <1,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Topotekán v kombinácii s cisplatinou je indikovaný pre pacientky s karcinómom cervixu recidivujúcim po rádioterapii a pre pacientky s ochorením stupňa IVB. U pacientok 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

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 po dobu vyše 30 minút denne počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Časový odstup od začiatku každej kúry má byť tri týždne. V liečbe, pokiaľ je dobre znášaná, sa môže pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časť 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 pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí 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 horúčkou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka sa má znížiť o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (alebo následne znížiť 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 pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov nižší ako $0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, v následných cykloch sa má dávka znížiť o 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (alebo následne znížiť až na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, pokiaľ je to nevyhnutné).

Dávky sa majú znížiť podobným spôsobom, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$.

Dávkovanie u pacientov s poškodenou funkciou 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 ťažko poškodenou funkciou obličiek sa dávka musí redukovať. Odporúčaná dávka topotekánu v monoterapii u pacientov s karcinómom ovária alebo 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 pacientok so sérovým kreatinínom nižším ako alebo rovnajúcim sa 1,5 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 pacientok s karcinómom cervixu.

Deti a dospievajúci

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

Spôsob podávania

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

Koncentrácia topotekánu v injekčnej liekovke s objemom 1 ml je vyššia (3 mg/ml) ako v prípade iných topotekánových produktov. Je dôležité, aby sa Topotecan Eagle pred použitím ďalej nariedil (pozri časť 6.6).

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

Topotecan Eagle obsahuje vyššiu dávkovú koncentráciu (3 mg/ml) ako iné topotekánové produkty na intravenóznú infúziu (zvyčajne 1 mg/ml). Topotecan Eagle sa musí nariediť na konečnú koncentráciu 25 µg/ml až 50 µg/ml (pokyny na riedenie sa nachádzajú v časti 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Topotekán je kontraindikovaný

- u pacientov, ktorí majú v anamnéze závažnú precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- u pacientok, ktoré dojčia (pozri časť 4.6),
- u pacientov, ktorí 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

Topotecan Eagle sa pred použitím musí náležite nariediť. Koncentrácia topotekánu v lieku Topotecan Eagle sa odlišuje od iných topotekánových produktov (ďalšie pokyny na riedenie sa nachádzajú v časti 6.6).

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

Topotecan Eagle obsahuje vyššiu dávkovú koncentráciu (3 mg/ml) ako iné topotekánové produkty na intravenóznú infúziu (zvyčajne 1 mg/ml). Topotecan Eagle sa musí nariediť na konečnú koncentráciu 25 µg/ml až 50 µg/ml (pokyny na riedenie sa nachádzajú v časti 6.6).

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, topotekán môže spôsobiť ťažkú myelosupresiu. U pacientov liečených topotekánom bola hlásená myelosupresia vedúca k sepe a prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.8).

Topotekánom vyvolaná neutropénia môže spôsobiť neutropenickú 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.

V súvislosti s liečbou topotekánom boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (interstitial lung disease, ILD), pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Základné rizikové faktory zahŕňajú anamnézu ILD, pľúcnej fibrózy, karcinómu pľúc, ožarovania hrudníka a používanie pneumotoxických liekov a/alebo rastových faktorov. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcny symptómom svedčiacim o ILD (napr. kašeľ, horúčka, dyspnoe a/alebo hypoxia) a podávanie topotekánu sa má prerušiť, ak sa potvrdí novodiagnostikovaná ILD.

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 poškodenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) alebo s ťažko poškodenou funkciou pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín ≥ 10 mg/dl). Preto skupiny pacientov sa preto podanie topotekánu neodporúča.

Malému počtu pacientov s poškodenou funkciou pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) sa podával intravenózný topotekán v dávke $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Topotekán neinterakuje s ľudskými enzýmami P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii s intravenóznym topotekánom sa nedokázalo, že by súčasné podávanie granisetronu, ondansetronu, morfinu 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 ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ počas 5 po sebe nasledujúcich dní) a cisplatina ($60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ v 1. deň) podávali 13 pacientkám 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 každej cytotoxickej chemoterapii, musia sa odporučiť účinné spôsoby antikoncepcie, keď sa jeden z partnerov lieči topotekánom.

Ženy v reprodukčnom veku

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že topotekán je embryotoxický aj fetotoxický (pozri časť 5.3). Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť poškodenie plodu, a preto sa má ženám vo fertilnom veku odporučiť, aby sa počas liečby topotekánom vyhli otehotneniu.

Gravidita

Ak sa topotekán používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby topotekánom, pacientka musí byť upozornená na možné riziká pre plod.

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 štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán je genotoxický a nie je možné vylúčiť jeho vplyv na fertilitu, vrátane mužskej fertility.

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

V štúdiách, ktoré sa zaoberali určovaním optimálneho dávkovania a zahŕňali 523 pacientok s recidivujúcim karcinómom ovárií a 631 pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom 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 pacientok 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.

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie (všetky hlásené udalosti). 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.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: febrilná neutropénia, neutropénia (pozri Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu), trombocytopenia, anémia, leukopénia

Časté: pancytopenia

Neznáme: závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopeniou)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: intersticiálna choroba pľúc (niektoré prípady boli smrteľné)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, dávanie a hnačka (všetky tieto nežiaduce udalosti môžu byť ťažké), zápcha, bolesť brucha¹, mukozitída

¹Bol hlásený výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácie topotekánom vyvolanej neutropénie (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: alopecia

Časté: pruritus

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: anorexia (ktorá môže byť ťažká)

Infekcie a nákazy

Veľmi časté: infekcia

Časté: sepsa²

²U pacientov liečených topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.4)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: pyrexia, asténia, únavy

Časté: malátnosť

Veľmi zriedkavé: extravazácia³

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

Poruchy imunitného systému

Časté: hypersenzitívna reakcia zahŕňajúca exantém

Zriedkavé: anafylaktická reakcia, angioedém, urtikária

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: hyperbilirubinémia

Vyššie uvedené nežiaduce účinky 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.

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). Priemerný čas

nástupu ťažkej neutropénie bol deväť dní a priemerná dĺžka 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).

Trombocytopenia: Ťažká trombocytopenia (počet trombocytov menej ako $25 \times 10^9/l$) sa objavila u 25 % pacientov (v 8 % cyklov), stredne ťažká (počet trombocytov medzi $25,0$ až $50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientov (v 15 % cyklov). Priemerný čas nástupu ťažkej trombocytopenie bol 15. deň, priemerná dĺžka trvania bola päť dní. Transfúzia trombocytov sa podala v 4 % cyklov. V súvislosti s výskytom trombocytopenie 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 21 % cyklov).

Nehematologické

Najčastejšie zaznamenané nehematologické nežiaduce účinky boli gastrointestinálne, ako napr. nauzea (52 %), dávenie (32 %), hnačka (18 %), zápcha (9 %) a mukozitída (14 %). Ťažké sa vyskytli ťažké prejavy (3. alebo 4. stupňa) nauzey (4 %), dávenia (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 4 % 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 exantém, urtikáriu, angioedém a anafylaktické reakcie boli hlásené zriedkavo. V klinických štúdiách bol exantém zaznamenaný u 4 % pacientov a pruritus u 1,5 % pacientov.

4.9 Predávkovanie

Antidotum použiteľné pri predávkovaní topotekánom nie je známe. Pri predávkovaní sa môže ako primárna komplikácia očakávať útlm kostnej drene a mukozitída.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastiká. 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 najlepšiu podpornú starostlivosť (Best Supportive Care, BSC) (n = 71) so samotnou BSC (n = 70) u pacientov s recidívou po prvolíniovej terapii (priemerný čas do progresie ochorenia [TTP] od prvolíniovej terapie: 84 dní u perorálneho topotekánu + BSC, 90 dní u BSC), a u ktorých sa opakovaná liečba intravenóznou chemoterapiou nepokladala za vhodnú. Skupina s perorálnym topotekánom plus BSC dosiahla štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní v porovnaní so skupinou so samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravené hazard ratio pre skupinu s perorálnym topotekánom + BSC oproti skupine so samotnou BSC bolo 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: 11,4; 18,6) u pacientov liečených samotnou BSC (p = 0,0104).

Hlásenia príznakov zo strany pacientov s použitím odslepeného hodnotenia ukázali konzistentný trend v prínose perorálneho topotekánu + BSC vzhľadom k príznakom.

Bola vykonaná jedna štúdia fázy 2 (štúdia 065) a jedna štúdia fázy 3 (štúdia 396), ktoré boli zamerané na hodnotenie účinnosti perorálneho topotekánu oproti intravenóznemu topotekánu u pacientov s recidívou po ≥ 90 dňoch po dokončení jedného predchádzajúceho chemoterapeutického režimu (pozri tabuľku 1). Perorálny a intravenózný topotekán bol spojený s podobným zmiernením príznakov u pacientov s recidivujúcim senzitívnym SCLC v hláseniach príznakov zo strany pacientov na odslepenej hodnotiacej škále v oboch týchto štúdiách.

Tabuľka 1. Súhrnné údaje o prežívaní, miere odpovede a čase do progresie ochorenia u pacientov so SCLC 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 prežívania (týždne) (95 % CI)	32,3 (26,6; 40,5)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (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)
Rozdiel v miere odpovede (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Medián času do progresie ochorenia (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)
Hazard ratio (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 intravenózný topotekán s cyklofosfamidom, Adriamycínom (doxorubicín) 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 pacientok (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m ² v 1. deň každých 21 dní	Cisplatina 50 mg/m ² v 1. deň topotekán 0,75 mg/m ² v prvých 3 dni každých 21 dní
Prežívanie (mesiace)	(n = 146)	(n = 147)
Stredná doba (95 % CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Pomer rizík (95 % CI)	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 % CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Pomer rizík (95 % CI)	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 pacientok (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: 2,6, 9,6) v skupine s cisplatinou s pomerom rizík 1,15 (0,59, 2,23). U pacientok (n = 102) s recidívou do 180 dní 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).

Deti a dospievajúci

Topotekán bol hodnotený aj v pediatickej populácii; 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 pediatických 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 pečene. 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. Po opakovanom každodennom podávaní sa topotekán kumuluje v malej miere alebo sa nekumuluje vôbec a po opakovaných dávkach sa nepreukázala zmena jeho farmakokinetiky. 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 intravenózne dávky. V moči sa vylúčilo približne 51 % vo forme celkového topotekánu a 3 % sa vylúčilo 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 vylúčenou 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 pečenevé 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 podaní 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 l/h/m² v porovnaní s 21,3 l/h/m² [n = 9]) (pozri časť 4.5).

Plazmatický klírens u pacientov s poškodenou funkciou pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) sa v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil asi o 67 %. Polčas topotekánu sa predlžil asi o 30 %, nedokázal sa však rozdiel v jeho distribučnom objeme. Plazmatický klírens topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy) sa u pacientov s poškodenou funkciou pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil len asi o 10 %.

Plazmatický klírens u pacientov s poškodenou funkciou 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 ťažko poškodenou funkciou 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).

Deti a dospievajúci

Farmakokinetika topotekánu podávaného formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní sa hodnotila v dvoch štúdiách. Jedna štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od 1,4 mg/m² do 2,4 mg/m² 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 mg/m² do 5,2 mg/m² 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, dospievajúcimi 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 štúdiách reprodukčnej toxicity s topotekánom podávaným potkanom sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu; u samíc však bola pozorovaná superovulácia a mierne zvýšený výskyt predimplantačných strát.

Karcinogénny účinok topotekánu sa nezisťoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina chlorovodíková (E-107) na úpravu pH)
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibilita

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

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky pred otvorením
18 mesiacov.

Nariedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím nesie zodpovednosť používateľ a za normálnych okolností by sa roztok nemal uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C pri osvetlení okolitého prostredia.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie otvoreného a nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Koncentrát s objemom 1 ml v injekčnej liekovke z číreho skla typu I so sivou butylovou gumovou zátkou, hliníkovou plombou, modrým polypropylénovým odklápacím uzáverom a žltou guľatou objímkou okolo injekčnej liekovky.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

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

- Rekonštitúciu lieku musí robiť len školený personál.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s týmto liekom počas rekonštitúcie musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- 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.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody.

Pokyny na riedenie

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

Topotecan Eagle koncentrát je číry, žltý až oranžovej farby a obsahuje 3 mg/ml topotekánu, čo je vyššia koncentrácia ako v iných topotekánových produktoch na intravenóznú infúziu.

Od používateľa sa vyžaduje, aby nahlásil akékoľvek chyby v medikácii.

Ako referencia sa môžu použiť tieto dávkovacie tabuľky:

Pokyny na prípravu intravenózneho podania lieku v prípade malobunkového pľúcneho karcinómu

Plocha povrchu tela (m ²)	Pre odporúčanú dávku 1,5 mg/m ²		Pre zníženú dávku 1,25 mg/m ²		Pre zníženú dávku 1,0 mg/m ²	
	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pokyny na prípravu intravenózneho podania lieku v prípade cervikálneho karcinómu

Plocha povrchu tela (m ²)	Pre odporúčanú dávku 0,75 mg/m ²		Pre zníženú dávku 0,60 mg/m ²		Pre zníženú dávku 0,45 mg/m ²	
	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Je potrebné ďalšie riedenie lieku Topotecan Eagle buď pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % w/v) alebo injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 % w/v) na dosiahnutie konečnej koncentrácie topotekánu 25 µg/ml až 50 µg/ml v infúznom roztoku pre pacienta. Riedenie sa má uskutočniť za prísnych aseptických podmienok (napr. LAF bench).

Likvidácia

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml je určený na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/744/01

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22/12/2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 3 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).

Každá injekčná liekovka s objemom 5 ml s viacerými dávkami obsahuje 154 mg topotekánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry svetložltý až oranžový roztok, pH<1,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pri použití v kombinácii s cisplatinou sa majú preštudovať kompletne informácie týkajúce sa predpisovania 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 po dobu vyše 30 minút denne počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Časový odstup od začiatku každej kúry má byť tri týždne. V liečbe, pokiaľ je dobre znášaná, sa môže pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časť 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 pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí 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 horúčkou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka sa má znížiť o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (alebo následne znížiť 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 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 pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí zníženie dávky u pacientok, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov nižší ako $0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, prípadne u pacientok, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, v následných cykloch sa má dávka znížiť o 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (alebo následne znížiť až na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, pokiaľ je to nevyhnutné).

Dávky sa majú znížiť podobným spôsobom, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$.

Dávkovanie u pacientov s poškodenou funkciou obličiek

Monoterapia (malobunkový karcinóm pľúc)

U pacientov s klinickým kreatinínom $< 20 \text{ ml/min}$ nie sú k dispozícii dostatočné údaje pre stanovenie odporúčanej dávky. Obmedzené informácie udávajú, že u pacientov so stredne ťažko poškodenou funkciou obličiek sa dávka musí redukovať. Odporúčaná dávka topotekánu v monoterapii u pacientok s karcinómom ovária alebo 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 pacientok so sérovým kreatinínom nižším ako alebo rovnajúcim sa $1,5 \text{ mg/dl}$. Ak, počas kombinovanej liečby topotekánom/cisplatinou, sérový kreatinín prekročí $1,5 \text{ mg/dl}$, 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 pacientok s karcinómom cervixu.

Deti a dospievajúci

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

Spôsob podania

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

Koncentrácia topotekánu v injekčnej liekovke s objemom 5 ml je vyššia (3 mg/ml) ako v prípade iných topotekánových produktov. Je dôležité, aby sa Topotecan Eagle pred použitím ďalej nariedil (pozri časť 6.6).

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

Topotecan Eagle obsahuje vyššiu dávkovú koncentráciu (3 mg/ml) ako iné topotekánové produkty na intravenóznú infúziu (zvyčajne 1 mg/ml). Topotecan Eagle sa musí nariediť na konečnú koncentráciu 25 µg/ml až 50 µg/ml (pokyny na riedenie sa nachádzajú v časti 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Topotekán je kontraindikovaný

- u pacientov, ktorí majú v anamnéze závažnú precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- u pacientok, ktoré dojčia (pozri časť 4.6),
- u pacientov, ktorí majú už pred začiatkom prvej kúry rakky 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

Topotecan Eagle sa pred použitím musí náležite nariediť. Koncentrácia topotekánu v lieku Topotecan Eagle sa odlišuje od iných topotekánových produktov (ďalšie pokyny na riedenie sa nachádzajú v časti 6.6).

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

Topotecan Eagle obsahuje vyššiu dávkovú koncentráciu (3 mg/ml) ako iné topotekánové produkty na intravenóznú infúziu (zvyčajne 1 mg/ml). Topotecan Eagle sa musí nariediť na konečnú koncentráciu 25 µg/ml až 50 µg/ml (pokyny na riedenie sa nachádzajú v časti 6.6).

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, topotekán môže spôsobiť ťažkú myelosupresiu. U pacientov liečených topotekánom bola hlásená myelosupresia vedúca k sepe a prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.8).

Topotekánom vyvolaná neutropénia môže spôsobiť neutropenickú 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.

V súvislosti s liečbou topotekánom boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (interstitial lung disease, ILD), pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Základné rizikové faktory zahŕňajú anamnézu ILD, pľúcnej fibrózy, karcinómu pľúc, ožarovania hrudníka a používanie

pneumotoxických liekov a/alebo rastových faktorov. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcny symptómom svedčiacim o ILD (napr. kašeľ, horúčka, dyspnoe a/alebo hypoxia) a podávanie topotekánu sa má prerušiť, ak sa potvrdí novodiagnostikovaná ILD.

Topotekán v monoterapii a topotekán v kombinácii s cisplatinou je často spojený s klinicky významnou trombocytopeniou. 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 poškodenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) alebo s ťažko poškodenou funkciou pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín ≥ 10 mg/dl). Pre tieto skupiny pacientov sa preto podávanie topotekánu neodporúča.

Malému počtu pacientov s poškodenou funkciou pečene (sérový bilirubín medzi $4,5$ mg/dl a 10 mg/dl) sa podával intravenózný topotekán v dávke $1,5$ 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Topotekán neinhibuje humánne enzýmy P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii s intravenóznym topotekánom sa nedokázalo, že by súčasné podávanie granisetronu, ondansetronu, 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 pacientkám 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

Antikonцепcia u mužov a žien

Tak ako pri každej cytotoxickej chemoterapii, musia sa odporučiť účinné spôsoby antikoncepcie, keď sa jeden z partnerov lieči topotekánom.

Ženy v reprodukčnom veku

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že topotekán je embryotoxický aj fetotoxický (pozri časť 5.3). Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť poškodenie plodu, a preto sa má ženám vo fertilnom veku odporučiť, aby sa počas liečby topotekánom vyhli otehotneniu.

Gravidita

Ak sa topotekán používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby topotekánom, pacientka musí byť upozornená na možné riziká pre plod.

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 štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán je genotoxický a nie je možné vylúčiť jeho vplyv na fertilitu, vrátane mužskej fertility.

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 prechádzajúcej únave a asténii.

4.8 Nežiaduce účinky

V štúdiách, ktoré sa zaoberali určovaním optimálneho dávkovania a zahŕňali 523 pacientok s recidivujúcim karcinómom ovária a 631 pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom 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 pacientok 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.

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie (všetky hlásené udalosti). 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.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: febrilná neutropénia, neutropénia (pozri Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu), trombocytopénia, anémia, leukopénia

Časté: pancytopénia

Neznáme: závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopéniou)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: intersticiálna choroba pľúc (niektoré prípady boli smrteľné)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, dávenie a hnačka (všetky tieto nežiaduce udalosti môžu byť ťažké), zápcha, bolesť brucha¹, mukozitída

¹Bol hlásený výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácie topotekánom vyvolanej neutropénie (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: alopecia

Časté: pruritus

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: anorexia (ktorá môže byť ťažká)

Infekcie a nákazy

Veľmi časté: infekcia

Časté: sepsa²

²U pacientov liečených topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.4)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: pyrexia, asténia, únava

Časté: malátnosť

Veľmi zriedkavé: extravazácia³

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

Poruchy imunitného systému

Časté: hypersenzitívna reakcia zahŕňajúca exantém

Zriedkavé: anafylaktická reakcia, angioedém, urtikária

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Časté: hyperbilirubinémia

Vyššie uvedené nežiaduce účinky sa môžu vyskytovať s vyššou frekvenciou u pacientov, ktorí majú slabý výkonostný 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.

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). Priemerný čas nástupu ťažkej neutropénie bol deväť dní a priemerná dĺžka 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).

Trombocytopenia: Ťažká trombocytopenia (počet trombocytov menej ako $25 \times 10^9/l$) sa objavila u 25 % pacientov (v 8 % cyklov), stredne ťažká (počet trombocytov medzi $25,0$ až $50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientov (v 15 % cyklov). Priemerný čas nástupu ťažkej trombocytopenie bol 15. deň, priemerná dĺžka trvania bola päť dní. Transfúzia trombocytov sa podala v 4 % cyklov. V súvislosti s výskytom trombocytopenie 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 21 % cyklov).

Nehematologické

Najčastejšie zaznamenané nehematologické nežiaduce účinky boli gastrointestinálne, ako napr. nauzea (52 %), dávenie (32 %), hnačka (18 %), zápcha (9 %) a mukozitída (14 %). Ďalej sa vyskytli ťažké prejavy (3. alebo 4. stupňa) nauzey (4 %), dávania (3 %), hnačky (2 %) a mukozitída (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 exantém, urtikáriu, angioedém a anafylaktické reakcie boli hlásené zriedkavo. V klinických štúdiách boli exantém zaznamenaný u 4 % pacientov a pruritus u 1,5 % pacientov.

4.9 Predávkovanie

Antidotum použiteľné pri predávkovaní topotekánom nie je známe. Pri predávkovaní sa môže ako primárna komplikácia očakávať útlm kostnej drene a mukozitída.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antineoplastiká. 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 najlepšiu podpornú starostlivosť (Best Supportive Care, BSC) (n = 71) so samotnou BSC (n = 70) u pacientov s recidívou po prvolíniovej terapii (priemerný čas do progresie ochorenia [TTP] od prvolíniovej terapie: 84 dní u perorálneho topotekánu + BSC, 90 dní u BSC), a u ktorých sa opakovaná liečba intravenóznou chemoterapiou nepokladala za vhodnú. Skupina s perorálnym topotekánom plus BSC dosiahla štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní v porovnaní so skupinou so samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravené hazard ratio pre skupinu s perorálnym topotekánom + BSC oproti skupine so samotnou BSC bolo 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 BSC (p = 0,0104).

Hlásenia príznakov zo strany pacientov s použitím odslepeného hodnotenia ukázali konzistentný trend v prínose perorálneho topotekánu + BSC vzhľadom k príznakom.

Bola vykonaná jedna štúdia fázy 2 (štúdia 065) a jedna štúdia fázy 3 (štúdia 396), ktoré boli zamerané na hodnotenie účinnosti perorálneho topotekánu oproti intravenóznemu topotekánu u pacientov s recidívou po ≥ 90 dňoch po dokončení jedného predchádzajúceho chemoterapeutického režimu (pozri tabuľku 1). Perorálny a intravenózný topotekán bol spojený s podobným zmiernením príznakov u pacientov s recidivujúcim senzitívnym SCLC v hláseniach príznakov zo strany pacientov na odslepenej hodnotiacej škále v oboch týchto štúdiách.

Tabuľka 1. Súhrnné údaje o prežívaní, miere odpovede a čase do progresie ochorenia u pacientov so SCLC 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 prežívania (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)
Hazard ratio (95 % CI)	0,68 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Miera odpovede (%) (95 % CI)	23,1 (1,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdiel v miere odpovede (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Medián času do progresie ochorenia (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)
Hazard ratio (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 intravenózný topotekán s cyklofosfamidom, Adriamycínom (doxorubicín) 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 %.

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 pacientok (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m ² v 1. deň každých 21 dní	Cisplatina 50 mg/m ² v 1. deň + topotekán 0,75 mg/m ² v prvé 3 dni každých 21 dní
Prežívanie (mesiace)	(n = 146)	(n = 147)
Stredná doba (95 % CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,5, 11,9)
Pomer rizík (95 % CI)	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 % CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Pomer rizík (95 % CI)	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 pacientok (n = 39) s recidívou po 180 dňoch 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, 5,6) v skupine s cisplatinou s pomerom rizík 1,15 (0,59, 2,23). U pacientok (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).

Deti a dospievajúci

Topotekán bol hodnotený aj v pediatrickej populácii; 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 pečeňou. 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. Po opakovanom každodennom podávaní sa topotekán kumuluje v malej miere alebo sa nekumuluje vôbec a po opakovaných dávkach sa nepreukázala zmena jeho farmakokinetiky. 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 intravenózne 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 pečeňové 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 dihydroypyrimidín 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 l/h/m² v porovnaní s 21,3 l/h/m² [n = 9]) (pozri časť 4.5).

Plazmatický klírens u pacientov s poškodenou funkciou pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 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 poškodenou funkciou pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil len asi o 10 %.

Plazmatický klírens u pacientov s poškodenou funkciou 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 ťažko poškodenou funkciou 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).

Deti a dospelí

Farmakokinetika topotekánu podávaného formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní sa hodnotila v dvoch štúdiách. Jedna štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od 1,4 mg/m² do 2,4 mg/m² 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 mg/m² do 5,2 mg/m² 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, dospievajúcimi a mladými dospelými pacientmi so solidnými nádormi alebo leukémiou, ale údaje sú príliš obmedzené na vyvodenie jednoznačných záverov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vyplývajú z mechanizmu účinku pôsobí topotekán genotoxicky *in vitro* na bunky čičavcov (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 štúdiách reprodukčnej toxicity s topotekánom podávaným potkanom sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu; u samíc však bola pozorovaná superovulácia a mierne zvýšený výskyt predimplantačných strát.

Karcinogénny účinok topotekánu sa nezistoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina chlorovodíková (E 507) (na úpravu pH)
Voda na injekciu

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 pred otvorením
3 roky.

Injekčná liekovka po prvom otvorení

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita trvajúca 14 dní pri teplote 20° C – 25° C, keď sa liek uchovával vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa produkt po otvorení môže uchovávať maximálne 14 dní pri teplote 20° C – 25° C. Za iný čas a podmienky uchovávania nesie zodpovednosť používateľ.

Nariedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa roztok musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím nesie zodpovednosť používateľ a za normálnych okolností by sa roztok nemal uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 20° C – 25° C pri osvetlení okolitého prostredia.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajújte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie otvoreného a nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Koncentrát s objemom 5 ml v injekčnej liekovke z číreho skla typu I so sivou butylovou gumovou zátkou, hliníkovou plombou, žltým polypropylénovým odklápacím uzáverom a žltou guľatou objímkou okolo injekčnej liekovky.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

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

- Rekonštitúciu lieku musí robiť len školený personál.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s týmto liekom počas rekonštitúcie musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- 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.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody.

Pokyny na riedenie

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

Topotecan Eagle koncentrát je číry, žltej až oranžovej farby a obsahuje 3 mg/ml topotekánu, čo je vyššia koncentrácia ako v iných topotekánových produktoch na intravenóznú infúziu.

Od používateľa sa vyžaduje, aby nahlásil akékoľvek chyby v medikácii.

Ako referencia sa môžu použiť tieto dávkovacie tabuľky:

Pokyny na prípravu intravenózneho podania lieku v prípade malobunkového pľúcneho karcinómu

Plocha povrchu tela (m ²)	Pre odporúčanú dávku 1,5 mg/m ²		Pre zníženú dávku 1,25 mg/m ²		Pre zníženú dávku 1,0 mg/m ²	
	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pokyny na prípravu intravenózneho podania lieku v prípade cervikálneho karcinómu

Plocha povrchu tela (m ²)	Pre odporúčanú dávku 0,75 mg/m ²		Pre zníženú dávku 0,60 mg/m ²		Pre zníženú dávku 0,45 mg/m ²	
	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Je potrebné ďalšie riedenie lieku Topotecan Eagle buď pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % w/v) alebo injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 % w/v) na dosiahnutie konečnej koncentrácie topotekánu 25 µg/ml až 50 µg/ml v infúznom roztoku pre pacienta. Riedenie by sa malo uskutočniť za prísnych aseptických podmienok (napr. LAF bench).

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/744/02

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22/12/2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. INÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Spojené kráľovstvo

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi, predloženom v rámci modulu 1.8.1. registrácie, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočňuje aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v pláne riadenia rizík (RMP) predloženom v rámci modulu 1.8.2. povolenia na uvedenie na trh a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík odsúhlaseného Výborom pre lieky na humánne použitie (CHMP).

Pokiaľ ide o usmernenie výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Navyše, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť

- Ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika
- Ak sa v rámci 60 dní dosiahne dôležitý medzník (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácia rizika
- Na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.

PSUR

Správy PSUR o lieku sa majú podávať v polročných intervaloch, kým výbor CHMP nerozhodne inak.

• PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU

Pred uvedením lieku v každom členskom štáte sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh dohodne s príslušným vnútroštátnym orgánom o obsahu a forme oznámenia informácií o bezpečnosti vrátane potreby a načasovania akéhokoľvek nadväzujúceho oznámenia informácií o bezpečnosti, ako aj o distribučnom zozname takýchto informácií.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má zabezpečiť, aby pri uvedení na trh bolo všetkým zdravotníckym pracovníkom, o ktorých sa predpokladá, že budú používať a/alebo predpisovať liek Topotecan Eagle, poskytnuté oznámenie informácií o bezpečnosti.

Toto oznámenie informácií o bezpečnosti má obsahovať:

- Riziko týkajúce sa chyby medikácie v dôsledku vyššej koncentrácie, ako je koncentrácia riedenia pôvodného lieku, s potenciálnymi dôsledkami ohrozujúcimi život.
- Upozornenie na objímku na liekovke s vizuálnym upozornením na tento rozdiel a pokyn, že objímka sa nikdy nesmie odstrániť.
- Predpokladané účinky predávkovania (napr. supresia kostnej drene).
- Podnet na podávanie hlásení o aktuálnych chybách v medikácii a akýchkoľvek udalosti týkajúcich sa bezpečnosti, ktoré by mohli nastať v dôsledku chyby v medikácii.
- Formulár na hlásenie chýb v medikácii.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL
1 ml injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát na infúzny roztok
topotekán

2. LIEČIVO

Jeden ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 3 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).
Každá injekčná liekovka obsahuje 3 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu) v 1 ml koncentráту.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina chlorovodíková (E 507)
Voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Intravenózne použitie. Pred použitím sa musí nariediť.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÉ
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov, kde je uvedený čas použiteľnosti nariedeného produktu.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

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 miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/744/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku 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 ml
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát na infúzny roztok
Topotekán
I.v.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím sa musí nariediť.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1 ml

6. INÉ

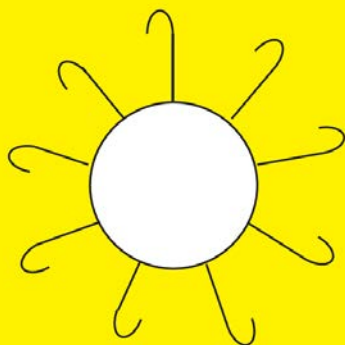
Cytotoxické

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Upozornenie:
venujte pozornosť koncentrácii

3 mg/ml



3 mg/ml

Upozornenie:
venujte pozornosť koncentrácii

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL 5 ml s viacerými dávkami
injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrát na infúzny roztok
topotekán

2. LIEČIVO

Jeden ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 3 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).
Každá injekčná liekovka obsahuje 15 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu) v 5 ml koncentráту.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina chlorovodíková (E 507)
Voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
3 mg/ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Intravenózne použitie. Pred použitím sa musí nariediť.

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

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Viacdávková injekčná liekovka: po otvorení uchovávať maximálne 14 dní pri teplote 20° C – 25° C.
Otvorené dňa: DD/MM/RR

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov, kde je uvedený čas použiteľnosti nariedeného produktu.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRACII

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/744/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku 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 5 ml
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrát na infúzny roztok
Topotekán
I.v.

2. SPÔSOB PODANIA

Pred použitím sa musí nariediť.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Viacdávková injekčná liekovka: po otvorení uchovávať maximálne 14 dní pri teplote 20° C – 25° C.
Otvorené dňa: DD/MM/RR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

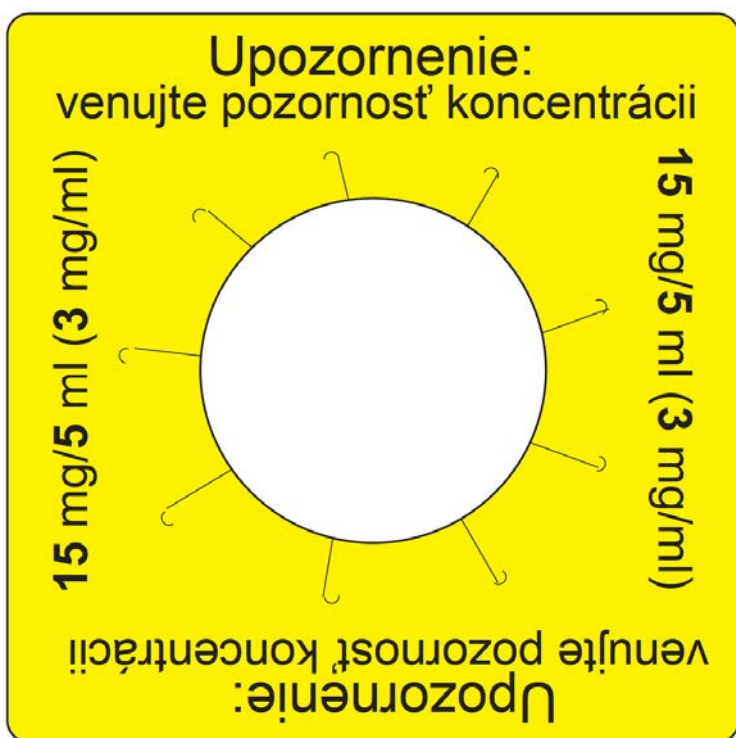
5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

5 ml
3 mg/ml

6. INÉ

CYTOTOXICKÉ

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrožujúce život.



Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrát na infúzny roztok

topotekán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- 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.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. **Čo je Topotecan Eagle a na čo sa používa**
2. **Skôr ako Vám podajú Topotecan Eagle**
3. **Ako používať Topotecan Eagle**
4. **Možné vedľajšie účinky**
5. **Ako uchovávať Topotecan Eagle**
6. **Ďalšie informácie**

1. ČO JE TOPOTECAN EAGLE A NA ČO SA POUŽÍVA

Liek Topotecan Eagle sa používa na liečbu:

- malobunkových nádorov pľúc, ktoré sa vrátia po chemoterapii
 - pokročilého nádoru krčka maternice, keď chirurgický zákrok alebo rádioterapia nie sú možné.
- V tomto prípade sa liek používa s ďalším liekom nazývaným cisplatina.

2. SKÔR AKO VÁM PODAJÚ TOPOTECAN EAGLE

Nesmiete dostať liek Topotecan Eagle

- keď ste alergicky (precitlivení) na topotekán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6.
- keď dojčíte. Pred začatím liečby liekom Topotecan Eagle by ste mali prestať dojčiť.
- keď máte príliš nízky počet krviniek. Váš lekár to skontroluje.

Neužívajte liek Topotecan Eagle, ak sa Vás týka niektorá z uvedených skutočností. Ak si nie ste istý, pred použitím tohto lieku sa porozprávajte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní lieku Topotecan Eagle

Pred použitím tohto lieku skontrolujte spolu s Vaším lekárom alebo zdravotnou sestrou:

- či máte nejaké problémy s obličkami. Vaša dávka lieku Topotecan Eagle sa možno bude musieť upraviť. Tento liek sa neodporúča, ak máte závažné problémy s obličkami.
- či máte problémy s pečťou. Vaša dávka lieku Topotecan Eagle sa možno bude musieť upraviť. Tento liek sa neodporúča, ak máte závažné problémy s pečťou.
- či máte problémy s pľúcami alebo či ste mali problémy s pľúcami v minulosti v dôsledku užívania iných liekov alebo ožarovania, pretože pri používaní lieku Topotecan Eagle by ste pravdepodobne mohli mať závažné problémy s pľúcami (intersticiálne pľúcne ochorenie).
- či máte nezvyčajné modriny alebo krvácanie.
- či sa cítite veľmi zle.

Ak sa na Vás vzťahuje niektorá z uvedených skutočností, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre pred použitím lieku Topotecan Eagle.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinných liekov, oznámte to svojmu lekárovi, pretože liek Topotecan Eagle môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré lieky účinkujú. Niektoré iné lieky môžu rovnako ovplyvniť spôsob, akým účinkuje liek Topotecan Eagle.

Tehotenstvo a dojčenie

- liek Topotecan Eagle by sa nemal používať počas tehotenstva, ak to nie je zjavne nevyhnutné. Ak ste tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Ženy, ktoré by mohli otehotnieť, by mali používať antikoncepciu na zabránenie otehotnenia počas liečby.
- Muži, ktorí chcú splodiť dieťa a používajú liek Topotecan Eagle, by sa mali o plánovaní rodičovstva poradiť so svojím lekárom.
- Nedočíte, keď používate liek Topotecan Eagle.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Liek Topotecan Eagle môže zapríčiniť únavu alebo slabosť. Ak je to Váš prípad, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte nástroje alebo stroje.

3. AKO POUŽÍVAŤ TOPOTECAN EAGLE

Akú dávku dostanete

Vaša dávka lieku Topotecan Eagle bude závisieť od:

- liečeného ochorenia,
- veľkosti Vášho tela (meria sa v metroch štvorcových alebo m²),
- výsledkov krvných testov pred liečbou a počas liečby,
- funkcie Vášho tela na liek.

Malobunkový pľúcny karcinóm

- Zvyčajná dávka je 1,5 mg lieku na štvorcový meter tela.
- Liek sa podáva raz denne počas 5 dní.
- Tento liečebný cyklus sa bude za normálnych okolností opakovať každé 3 týždne.

Cervikálny karcinóm

- Zvyčajná dávka je 0,75 mg lieku na štvorcový meter tela.
- Liek sa podáva raz denne počas 3 dní.
- Tento liečebný cyklus sa bude za normálnych okolností opakovať každé 3 týždne.

V prípade cervikálneho karcinómu sa liek Topotecan Eagle bude používať spolu s ďalším liekom nazývaným cisplatina. Viac informácií o cisplatine sa nachádza v písomnej informácii pre používateľov.

Skúsenosti s použitím lieku Topotecan Eagle v prípade detí sú obmedzené. To znamená, že liečba sa neodporúča.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Ako sa Topotecan Eagle pripravuje

Topotecan Eagle sa dodáva ako koncentrát na infúzny roztok. Koncentrácia topotekánu je vyššia (3 mg/ml) ako v prípade iných topotekánových produktov. Koncentrát sa pred podaním musí nariediť.

Ako sa Topotecan Eagle podáva

Topotecan Eagle za normálnych okolností podáva lekár alebo zdravotná sestra:

- ako infúziu (kvapkaním do žily) v trvaní asi 30 minút,
- zvyčajne do ramena.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

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

Ďalej sa uvádza, s akou pravdepodobnosťou sa tieto vedľajšie účinky môžu vyskytnúť:

- veľmi časté postihujú viac ako 1 používateľa z 10
- časté postihujú 1 až 10 používateľov z 100
- menej časté postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000
- zriedkavé postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000
- veľmi zriedkavé postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000
- neznáme frekvencia sa nemôže odhadnúť z dostupných údajov.

Závažné vedľajšie účinky

Ak si všimnete niektorý z týchto závažných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Je možné, že budete potrebovať okamžitú liečbu:

- **Infekcie** (veľmi časté) – pretože liek Topotecan Eagle môže znížiť schopnosť bojovať proti infekciám. K príznakom patrí:
 - horúčka
 - náhle zhoršenie zdravotného stavu
 - bolesť hrdla alebo pocit pálenia pri pití
 - závažná bolesť žalúdka, horúčka a možná hnačka (zriedkavo s prímесou krvi) – môžu to byť príznaky zápalu čriev (neutropenická kolitída).
- **Zápal pľúc** (zriedkavé) s príznakmi ako:
 - ťažkosti pri dýchaní
 - kašeľ
 - horúčka.

Ak už máte problémy s pľúcami alebo ste mali problémy s pľúcami v minulosti v dôsledku užívania iných liekov alebo ožarovania, je vyššia pravdepodobnosť, že môžete mať závažné problémy s pľúcami (intersticiálne ochorenie pľúc).

K iným vedľajším účinkom môže patriť:

Veľmi časté

- celkový pocit slabosti a únavy. Môžu to byť príznaky poklesu počtu červených krviniek (anémia). V niektorých prípadoch možno budete potrebovať transfúziu krvi.

- nezvyčajné modriny alebo krvácanie, niekedy závažné. Je to zapríčinené poklesom počtu buniek zrážajúcich krv (krvné doštičky).
- abnormálne nízky počet bielych krviniek (neutropénia), čo môže byť sprevádzané horúčkou a príznakmi infekcie (febrilná neutropénia)
- úbytok hmotnosti a strata chuti do jedla, pocit únavy alebo slabosti
- pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť, hnačka, bolesť žalúdka, zápcha
- zápal a vredy v ústach, hrdle, na jazyku alebo dŕasnách (mukozitída)
- vysoká telesná teplota (horúčka)
- infekcie
- vypadávanie vlasov.

Časté

- mierne alergické reakcie (vrátane vyrážky)
- žltá koža (žltáčka) zapríčinená problémami s pečeňou
- svrbenie (pruritus)
- závažná infekcia (sepsa)
- pocit choroby (nevoľnosť).

Zriedkavé

- závažné alergické (anafylaktické) reakcie spôsobujúce opuch pier, tváre alebo krku vedúce k závažným ťažkostiam pri dýchaní, kožná vyrážka alebo žihľavka, anafylaktický šok (závažné zníženie krvného tlaku, bledosť, nepokoj, slabý tep, znížená úroveň vedomia)
- náhly opuch kože a slizníc (napr. hrdla alebo jazyka) v dôsledku zadržiavania tekutín (angioedém)
- svrbíaca vyrážka (alebo žihľavka).

Veľmi zriedkavé

- Mierne bolesť a zápal na mieste podania injekcie v dôsledku náhodného podania lieku do okolitého tkaniva (extravazácia), napr. pri presalovaní.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa liečite na cervikálny karcinóm, môžete mať vedľajšie účinky v dôsledku iného lieku (cisplatina), ktorý budete dostávať spolu s liekom Topotecan Eagle.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TOPOTECAN EAGLE

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte liek Topotecan Eagle po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nariedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím nesie zodpovednosť používateľ a za normálnych okolností by sa roztok nemal uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C pri osvetlení okolitého prostredia.

Nepoužívajte liek Topotecan Eagle, ak si všimnete akékoľvek viditeľné častice alebo ak roztok nie je číry.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Váš lekár by mal zlikvidovať lieky, ktoré už nie sú potrebné. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Topotecan Eagle obsahuje

- Účinná látka je topotekán.
- Jeden ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 3 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).
- Každý 1 ml injekčnej liekovky s jednou dávkou obsahuje 3 mg topotekánu.
- Ďalšie zložky sú: kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH) a voda na injekciu.

Ako vyzerá Topotecan Eagle a obsah balenia

- Liek Topotecan Eagle je číra žltá až oranžová kvapalina v bezfarebnej sklenenej injekčnej liekovke s butylovou gumovou zátkou, hliníkovou plombou, modrým odklapacím uzáverom a žltou guľatou objímkou okolo injekčnej liekovky.
- Liek Topotecan Eagle sa dodáva v škatuliach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Spojené kráľovstvo

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Tieto informácie sú určené len pre lekárov a zdravotníckych odborníkov:

Pokyny ako riediť, uchovávať a likvidovať liek Topotecan Eagle

Všeobecné opatrenia

Koncentrácia topotekánu v lieku Topotecan Eagle sa odlišuje od iných topotekánových produktov a je potrebná opatrnosť pri zabezpečení príslušného riedenia a dosiahnutie určenej dávky, čo treba skontrolovať pred podaním lieku pacientovi.

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

Rekonštitúciu lieku musí robiť len školený personál.

Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.

Personál manipulujúci s týmto liekom počas rekonštitúcie musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.

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.

Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody veľkým množstvom vody.

Pokyny na riedenie

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

Topotecan Eagle koncentrát je číry, žltej až oranžovej farby a obsahuje 3 mg/ml topotekánu, čo je vyššia koncentrácia ako v iných topotekánových produktoch na intravenóznú infúziu.

Od používateľa sa vyžaduje, aby nahlásil akékoľvek chyby v medikácii.

Ako referencia sa môžu použiť tieto dávkovacie tabuľky:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pokyny na prípravu intravenózneho podania lieku v prípade malobunkového pľúcneho karcinómu

Plocha povrchu tela (m ²)	Pre odporúčanú dávku 1,5 mg/m ²		Pre zníženú dávku 1,25 mg/m ²		Pre zníženú dávku 1,0 mg/m ²	
	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pokyny na prípravu intravenózneho podania lieku v prípade cervikálneho karcinómu

Plocha povrchu tela (m ²)	Pre odporúčanú dávku 0,75 mg/m ²		Pre zníženú dávku 0,60 mg/m ²		Pre zníženú dávku 0,45 mg/m ²	
	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Je potrebné ďalšie riedenie lieku Topotecan Eagle buď pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % w/v) alebo injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 % w/v) na dosiahnutie konečnej koncentrácie topotekánu 25 µg/ml až 50 µg/ml v infúznom roztoku pre pacienta. Riedenie by sa malo uskutočniť za prísnych aseptických podmienok (napr. LAF bench).

Uchovávanie nariedeného roztoku

Z mikrobiologického hľadiska by sa roztok mal použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím nesie zodpovednosť používateľ a za normálnych okolností by sa roztok nemal uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C pri osvetlení okolitého prostredia.

Likvidácia

Liek Topotecan Eagle 3 mg/1 ml je len na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrát na infúzny roztok

topotekán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- 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.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to svojmu lekárovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Topotecan Eagle a na čo sa používa
2. Skôr ako Vám podajú Topotecan Eagle
3. Ako používať Topotecan Eagle
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Topotecan Eagle
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE TOPOTECAN EAGLE A NA ČO SA POUŽÍVA

Liek Topotecan Eagle sa používa na liečbu:

- malobunkových nádorov pľúc, ktoré sa vrátia po chemoterapii
 - pokročilého nádoru krčka maternice, keď chirurgický zákrok alebo rádioterapia nie sú možné.
- V tomto prípade sa liek používa s ďalším liekom nazývaným cisplatina.

2. SKÔR AKO VÁM PODAJÚ TOPOTECAN EAGLE

Nesmiete dostať liek Topotecan Eagle

- keď ste alergický (necitlivý) na topotekán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6.
- keď dojdete. Pred začatím liečby liekom Topotecan Eagle by ste mali prestať dojčiť.
- keď máte príliš nízky počet krviniek. Váš lekár to skontroluje.

Neužívajte Topotecan Eagle, ak sa na Vás vzťahuje niektorá z uvedených skutočností. Ak si nie ste istý, pred použitím tohto lieku sa porozprávajte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Buďte zvlášť opatrní pri používaní lieku Topotecan Eagle

Pred použitím tohto lieku skontrolujte spolu s Vaším lekárom alebo zdravotnou sestrou:

- či máte nejaké problémy s obličkami. Vaša dávka lieku Topotecan Eagle sa možno bude musieť upraviť. Tento liek sa neodporúča, ak máte závažné problémy s obličkami.
- či máte problémy s pečťou. Vaša dávka lieku Topotecan Eagle sa možno bude musieť upraviť. Tento liek sa neodporúča, ak máte závažné problémy s pečťou.
- či máte problémy s pľúcami alebo či ste mali problémy s pľúcami v minulosti v dôsledku užívania iných liekov alebo ožarovania, pretože pri používaní lieku Topotecan Eagle by ste pravdepodobne mohli mať závažné problémy s pľúcami (intersticiálne pľúcne ochorenie).
- či máte nezvyčajné modriny alebo krvácanie.
- či sa cítite veľmi zle.

Ak sa na Vás vzťahuje niektorá z uvedených skutočností (alebo si nie ste istý), povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre pred použitím lieku Topotecan Eagle.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinných liekov, oznámte to svojmu lekárovi. Liek Topotecan Eagle môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré lieky účinkujú. Niektoré iné lieky môžu takisto tiež ovplyvniť spôsob, akým účinkuje liek Topotecan Eagle.

Tehotenstvo a dojčenie

- Liek Topotecan Eagle by sa nemal používať počas tehotenstva, ak to nie je zjavne nevyhnutné. Ak ste tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Ženy, ktoré by mohli otehotnieť, by mali používať antikoncepciu na zabránenie otehotnenia počas liečby.
- Muži, ktorí chcú splodiť dieťa a používajú liek Topotecan Eagle, by sa mali o plánovaní rodičovstva poradiť so svojím lekárom.
- Nedočíte, keď užívate Topotecan Eagle.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Liek Topotecan Eagle môže zapríčiniť únavu alebo slabosť. Ak je to Váš prípad, nevedzte vozidlo ani nepoužívajte nástroje alebo stroje.

3. AKO POUŽÍVAŤ TOPOTECAN EAGLE

Akú dávku dostanete

Vaša dávka lieku Topotecan Eagle bude závisieť od:

- liečeného ochorenia,
- veľkosti Vášho tela (meria sa v metroch štvorcových alebo m²),
- výsledkov krvných testov pred liečbou a počas liečby,
- funkcie Vášho tela na liek.

Malobunkový pľúcny karcinóm

- Zvyčajná dávka je 1,5 mg lieku na štvorcový meter tela.
- Liek sa podáva raz denne počas 5 dní.
- Tento liečebný cyklus sa bude za normálnych okolností opakovať každé 3 týždne.

Cervikálny karcinóm

- Zvyčajná dávka je 0,75 mg lieku na štvorcový meter tela.
- Liek sa podáva raz denne počas 3 dní.
- Tento liečebný cyklus sa bude za normálnych okolností opakovať každé 3 týždne.

V prípade cervikálneho karcinómu sa Topotecan Eagle bude používať spolu s ďalším liekom nazývaným cisplatina. Viac informácií o cisplatine sa nachádza v písomnej informácii pre používateľov.

Skúsenosti s použitím lieku Topotecan Eagle v prípade detí sú obmedzené. To znamená, že liečba sa neodporúča.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Ako sa Topotecan Eagle pripravuje

Liek Topotecan Eagle sa dodáva ako koncentrát na infúzny roztok. Koncentrácia topotekánu je vyššia (3 mg/ml) ako v prípade iných topotekánových produktov. Koncentrát sa pred podaním musí nariediť.

Ako sa Topotecan Eagle podáva

Liek Topotecan Eagle za normálnych okolností podáva lekár alebo zdravotná sestra:

- ako infúziu (kvapkaním do žily) v trvaní asi 30 minút,
- zvyčajne do ramena.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

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

Ďalej sa uvádza, s akou pravdepodobnosťou sa tieto vedľajšie účinky môžu vyskytnúť:

- veľmi časté postihujú viac ako 1 používateľa z 10
- časté postihujú 1 až 10 používateľov z 100
- menej časté postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000
- zriedkavé postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000
- veľmi zriedkavé postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000
- neznáme frekvencia sa nemôže odhadnúť z dostupných údajov.

Závažné vedľajšie účinky

Ak si všimnete niektorý z týchto závažných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Je možné, že budete potrebovať okamžitú liečbu:

- **Infekcie** (veľmi časté) – pretože Topotecan Eagle môže znížiť schopnosť bojovať proti infekciám. K príznakom patrí:
 - horúčka
 - náhle zhoršenie zdravotného stavu
 - bolesť hrdla alebo pocit pálenia pri pití
 - závažná bolesť žalúdka, horúčka a možná hnačka (zriedkavo s prímiesou krvi) – môžu to byť príznaky zápalu čriev (neutropenická kolitída).
- **Zápal pľúc** (zriedkavé) s príznakmi ako sú:
 - ťažkosti pri dýchaní
 - kašeľ
 - horúčka.

Ak už máte problémy s pľúcami alebo ste mali problémy s pľúcami v minulosti v dôsledku užívania iných liekov alebo ožarovania, je vyššia pravdepodobnosť, že môžete mať závažné problémy s pľúcami (intersticiálne ochorenie pľúc).

K iným vedľajším účinkom môže patriť:

Veľmi časté

- celkový pocit slabosti a únavy. Môžu to byť príznaky poklesu počtu červených krviniek (anémia). V niektorých prípadoch možno budete potrebovať transfúziu krvi.

- nezvyčajné modriny alebo krvácanie, niekedy závažné. To je zapríčinené poklesom počtu buniek zrážajúcich krv (krvné doštičky).
- abnormálne nízky počet bielych krviniek (neutropénia), čo môže byť sprevádzané horúčkou a príznakmi infekcie (febrilná neutropénia)
- úbytok hmotnosti a strata chuti do jedla, pocit únavy alebo slabosti
- pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť, hnačka, bolesť žalúdka, zápcha
- zápal a vredy v ústach, hrdle, na jazyku alebo dŕasnách (mukozitída)
- vysoká telesná teplota (horúčka)
- infekcie
- vypadávanie vlasov.

Časté

- mierne alergické reakcie (vrátane vyrážky)
- žltá koža (žltáčka) zapríčinená problémami s pečeňou
- svrbenie (pruritus)
- závažná infekcia (sepsa)
- pocit choroby (nevoľnosť).

Zriedkavé

- závažné alergické (anafylaktické) reakcie spôsobujúce opuch pier, tváre alebo krku vedúce k závažným ťažkostiam pri dýchaní, kožná vyrážka alebo žihľavka, anafylaktický šok (závažné zníženie krvného tlaku, bledosť, nepokoj, slabý tep, znížená úroveň vedomia)
- náhly opuch kože a slizníc (napr. hrdla alebo jazyka) v dôsledku zadržiavania tekutín (angioedém)
- svrbíaca vyrážka (alebo žihľavka).

Veľmi zriedkavé

- Mierne bolesť a zápal na mieste podania injekcie v dôsledku náhodného podania lieku do okolitého tkaniva (extravazácia), napr. pri presalovaní.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak sa liečite na cervikálny karcinóm, môžete mať vedľajšie účinky v dôsledku iného lieku (cisplatina), ktorý budete dostávať spolu s liekom Topotecan Eagle.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TOPOTECAN EAGLE

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte liek Topotecan Eagle po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Injekčné liekovky po prvom otvorení

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita trvajúca 14 dní pri teplote 20° C – 25° C, keď sa liek uchovával vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa produkt po otvorení môže uchovávať maximálne 14 dní pri teplote 20° C – 25° C. Za iný čas a podmienky uchovávania nesie zodpovednosť používateľ.

Nariedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím nesie zodpovednosť používateľ a za normálnych okolností by sa roztok nemal uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C pri osvetlení okolitého prostredia.

Nepoužívajte Topotecan Eagle, ak si všimnete akékoľvek viditeľné častice alebo ak roztok nie je číry.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Váš lekár by mal zlikvidovať lieky, ktoré už nie sú potrebné. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Topotecan Eagle obsahuje

Účinná látka je topotekán.

- Jeden ml koncentráту na infúzny roztok obsahuje 3 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).
- Každých 5 ml injekčnej liekovky s viacerými dávkami obsahuje 15 mg topotekánu.
- Ďalšie zložky sú: kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Topotecan Eagle a obsah balenia

- Liek Topotecan Eagle je číra žltá až oranžová kvapalina v bezfarebnej sklenenej injekčnej liekovke s butylovou gumovou zátkou, hliníkovou plombou, žltým odklápacím uzáverom a žltou guľatou objímkou okolo injekčnej liekovky.
- Liek Topotecan Eagle sa dodáva v škatuliach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Spojené kráľovstvo

Výrobca

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LN
Spojené kráľovstvo

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

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

Tieto informácie sú určené len pre lekárov a zdravotníckych odborníkov:

Pokyny ako riediť, uchovávať a likvidovať liek Topotecan Eagle

Všeobecné opatrenia

Koncentrácia topotekánu v lieku Topotecan Eagle sa odlišuje od iných topotekánových produktov a je potrebná opatrnosť pri zabezpečení príslušného riedenia a dosiahnutie určenej dávky, čo treba skontrolovať pred podaním lieku pacientovi.

Musia sa dodržiavať bežné postupy na zaobchádzanie s protirakovinovými liekmi a ich likvidáciu, predovšetkým:

- Rekonštitúciu lieku musí robiť len školený personál.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s týmto liekom počas rekonštitúcie musí používať ochranný odev vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- 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.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody veľkým množstvom vody.

Pokyny na riedenie

Je nevyhnutné dávať pozor na koncentráciu, pretože sa môže vyskytnúť predávkovanie ohrozujúce život.

Topotecan Eagle koncentrát je číry, žltej až oranžovej farby a obsahuje 3 mg/ml topotekánu, čo je vyššia koncentrácia ako v iných topotekánových produktoch na intravenóznú infúziu.

Od používateľa sa vyžaduje, aby nahlásil akékoľvek chyby v medikácii.

Ako referencia sa môžu použiť tieto dávkovacie tabuľky:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pokyny na prípravu intravenózneho podania lieku v prípade malobunkového pľúcneho karcinómu

Plocha povrchu tela (m ²)	Pre odporúčanú dávku 1,5 mg/m ²		Pre zníženú dávku 1,25 mg/m ²		Pre zníženú dávku 1,0 mg/m ²	
	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pokyny na prípravu intravenózneho podania lieku v prípade cervikálneho karcinómu

Plocha povrchu tela (m ²)	Pre odporúčanú dávku 0,75 mg/m ²		Pre zníženú dávku 0,60 mg/m ²		Pre zníženú dávku 0,45 mg/m ²	
	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadované ho roztoku (ml)	Celková dávka (mg)	Objem požadovanéh o roztoku (ml)	Celková dávka (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Je potrebné ďalšie riedenie lieku Topotecan Eagle buď pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % w/v) alebo injekčného roztoku glukózy 50 mg/ml (5 % w/v) na dosiahnutie konečnej koncentrácie topotecanu 25 µg/ml až 50 µg/ml v infúznom roztoku pre pacienta. Riedenie by sa malo uskutočniť za prísnych aseptických podmienok (napr. LAF bench).

Uchovávanie nariedeného roztoku

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím nesie zodpovednosť používateľ a za normálnych okolností by sa roztok nemal uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 20 °C – 25 °C pri osvetlení okolitého prostredia.

Injekčné liekovky po prvom otvorení

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita trvajúca 14 dní pri teplote 20° C – 25° C, keď sa liek uchováva vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa produkt po otvorení môže uchovávať maximálne 14 dní pri teplote 20° C – 25° C. Za iný čas a podmienky uchovávania nesie zodpovednosť používateľ.

Likvidácia

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