

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 1 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry, žltý až žltozelený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Topotekán v monoterapii je indikovaný na liečbu:

- pacientok s metastázujúcim karcinómom ovária v prípade zlyhania prvolíniovej alebo následnej terapie.
- pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc (SCLC), u ktorých sa opakovaná liečba prvolíniovým režimom nepokladá 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 IVB. stupňa. U pacientok po predošlej expozícii cisplatinou sa vyžaduje dlhotrvajúce obdobie bez liečby na odôvodnenie liečby touto kombináciou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

Pred podaním prvého cyklu liečby topotekánom musia mať pacienti východiskový počet 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).

Karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ plochy telesného povrchu/deň podávaná vo forme 30-minútovej intravenózneho infúzie počas piatich po sebe nasledujúcich dní s časovým odstupom 3 týždne od začiatku každého cyklu. V liečbe, pokiaľ je dobre znášaná, sa môže pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Následné dávky

Topotekán sa nemá 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 závažná neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní alebo závažná neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou alebo 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 majú znížiť podobným spôsobom aj vtedy, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách sa podávanie topotekánu prerušilo, ak sa dávka znížila na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ 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 vo forme 30-minútovej intravenózne infúzie denne v 1., 2. a 3. deň. Cisplatina sa podáva vo forme intravenózne infúzie v 1. deň v dávke $50 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ a nasleduje po dávke topotekánu. Táto liečebná schéma sa opakuje každých 21 dní počas šiestich cyklov alebo až do progresie ochorenia.

Následné dávky

Topotekán sa nemá podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, 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 závažná neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní alebo závažná neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou alebo 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 $25 \times 10^9/l$.

Osobitné skupiny populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Monoterapia (karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc)

Nie sú k dispozícii dostatočné skúsenosti s použitím topotekánu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $< 20 \text{ ml/min}$). Použitie topotekánu u tejto skupiny pacientov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Obmedzené údaje naznačujú, že u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má dávka znížiť. Odporúčaná dávka topotekánu v monoterapii u pacientok s karcinómom ovária alebo u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc a s klírensom kreatinínu medzi 20 a 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 podávaným v kombinácii s cisplatinou na liečbu karcinómu cervixu sa liečba začala len u pacientok s hodnotou sérového kreatinínu nižšou alebo rovnajúcou sa $1,5 \text{ mg/dl}$. Ak počas kombinovanej liečby topotekánom/cisplatinou hodnota sérového kreatinínu

prekročí 1,5 mg/dl, odporúča sa preštudovať kompletne preskripčné informácie týkajúce sa zníženia dávky cisplatiny/pokračovania v podávaní cisplatiny. Ak sa podávanie cisplatiny preruší, nie sú dostatočné údaje týkajúce sa pokračovania v monoterapii topotekánom u pacientok s karcinómom cervixu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (hodnota sérového kreatinínu medzi 1,5 a 10 mg/dl) sa podával intravenózne topotekán v dávke 1,5 mg/ m²/deň počas piatich dní každé tri týždne. Pozorovalo sa zníženie klirensu topotekánu. Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje, aby bolo možné stanoviť odporúčanú dávku pre túto skupinu pacientov (pozri časť 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné skúsenosti s použitím topotekánu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota sérového bilirubínu ≥ 10 mg/dl) spôsobenou cirhózou. Topotekán sa neodporúča používať v tejto skupine pacientov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1 a 5.2, ale na základe týchto údajov sa nedajú určiť žiadne odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Topotekán sa musí pred použitím rekonštituovať a ďalej nariediť (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- závažná precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- dojčenie (pozri časť 4.6)
- závažný útlm kostnej drene pred začatím prvého cyklu, čoho dôkazom je východiskový počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť závažnú 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), niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Základné rizikové faktory zahŕňajú anamnézu ILD, pľúcnej fibrózy, karcinómu pľúc, ožarovania hrudníka a používanie pneumotoxických látok a/alebo rastových faktorov. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcny príznakom 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 má vziať do úvahy, ak sa predpíše Topotecan Hospira, napr. v prípade, keď sa uvažuje o liečbe pacientov vystavených zvýšenému riziku krvácania z nádoru.

U pacientov so slabým výkonnostným stavom ($VS > 1$) je možné očakávať nižšiu mieru odpovede a vyšší výskyt komplikácií ako sú 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.

Nie sú k dispozícii dostatočné skúsenosti s použitím topotekánu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) alebo so závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota sérového bilirubínu $\geq$ 10 mg/dl) spôsobenou cirhózou. Podávanie topotekánu v týchto skupinách pacientov sa neodporúča (pozri časť 4.2).

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (hodnota sérového bilirubínu medzi 1,5 a 10 mg/dl) sa podával intravenózne topotekán v dávke 1,5 mg/m²/deň počas piatich dní každé tri týždne. Pozorovalo sa zníženie klírensu topotekánu. Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje, aby bolo možné stanoviť odporúčanú dávku pre túto skupinu pacientov (pozri časť 4.2).

Informácie o pomocnej látke

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa však na zriedenie Topotecanu Hospira pred podaním použije roztok soli (0,9 % m/V roztok chloridu sodného), dávka prijateľného sodíka by bola vyššia.

4.5 Liekové a iné interakcie

U ľudí sa neuskutočnili žiadne štúdie farmakokinetických interakcií *in vivo*.

Topotekán neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii s intravenóznym podaním topotekánu sa preukázalo, že súbežné podávanie granisetronu, ondansetronu, morfinu alebo kortikosteroidov nemá významný vplyv na farmakokinetiku celkového 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 však existuje interakcia závislá od poradia, a to, či sa platinový prípravok podáva v 1. alebo 5. deň podávania topotekánu. Ak sa cisplatina alebo karboplatina podáva v 1. deň aplikácie topotekánu, sú potrebné nižšie dávky každého jednotlivého lieku, aby sa zabezpečila ich znášanlivosť, na rozdiel od podania platinových prípravkov v 5. deň aplikácie topotekánu.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

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.

Tak ako pri každej cytotoxickej chemoterapii, sa pacientom liečeným topotekánom a ich partnerom musí odporučiť, aby používali účinné metódy antikoncepcie.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby topotekánom a až do 6 mesiacov po liečbe.

Mužom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a nesplodiť dieťa počas liečby topotekánom a až do 3 mesiacov po liečbe.

Gravidita

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

Dojčenie

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 slabosti.

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 sa zistilo, že toxicita limitujúca dávku topotekánu v monoterapii bola hematologická. Toxicita bola predvídateľná a reverzibilná. Nezistili sa žiadne prejavy kumulatívnej hematologickej alebo nehematologickej toxicity.

V klinických štúdiách karcinómu cervixu sa bezpečnostný profil topotekánu v kombinácii s cisplatinou zhoduje s bezpečnostným profilom topotekánu v monoterapii. Celková hematologická toxicita je u pacientok liečených topotekánom v kombinácii s cisplatinou nižšia ako pri podávaní topotekánu v monoterapii, ale vyššia ako pri podávaní samotnej cisplatiny.

Pri podávaní topotekánu v kombinácii s cisplatinou sa pozorovali ďalšie nežiaduce udalosti, ale tieto nežiaduce udalosti sa pozorovali aj pri podávaní cisplatiny v monoterapii 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 podávania topotekánu v monoterapii.

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie (všetky hlásené nežiaduce udalosti). Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) zahrňujúce ojedinelé prípady a neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

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

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcia
Časté	sepsa ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	febrilná neutropénia, neutropénia (pozri Poruchy gastrointestinálneho traktu),

Infekcie a nákazy	
	trombocytopénia, anémia, leukopénia
Časté	pancytopénia
Neznáme	závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopéniou)
Poruchy imunitného systému	
Časté	hypersenzitívna reakcia zahŕňajúca vyrážku
Zriedkavé	anafylaktická reakcia, angioedém, urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	anorexia (ktorá môže byť závažná)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc (niektoré prípady boli smrteľné)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nauzea, vracanie a hnačka (všetky tieto nežiaduce udalosti môžu byť závažné), zápcha, bolesť brucha ² a mukozitída
Neznáme	gastrointestinálna perforácia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	alopécia
Časté	pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	pyrexia, asténia, únava
Časté	nepokoj
Veľmi zriedkavé	extravazácia ³
Neznáme	zápal slizníc
¹ Úmrtia v dôsledku sepsy boli hlásené u pacientov liečených topotekánom (pozri časť 4.4).	
² Hlásený bol výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácia topotekánom vyvolanej neutropénie (pozri časť 4.4).	
³ Reakcie boli mierne a zvyčajne nevyžadovali špecifickú terapiu.	

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

Nižšie uvedené frekvencie spojené s hematologickými a nehematologickými nežiaducimi udalosťami sa týkajú nežiaducich udalostí považovaných za súvisiace/možno súvisiace s liečbou topotekánom.

Hematologické

Neutropénia

Závažná (počet neutrofilov < 0,5 x 10⁹/l) bola počas 1. cyklu pozorovaná u 55 % pacientov, z toho u 20 % trvala ≥ sedem dní a celkovo bola zaznamenaná u 77 % pacientov (v 39 % cyklov). V súvislosti so závažnou neutropéniou sa horúčka alebo infekcia vyskytla u 16 % pacientov počas 1. cyklu a celkovo u 23 % pacientov (v 6 % cyklov). Priemerný čas nástupu závažnej neutropénie bol deväť dní a priemerná dĺžka trvania bol sedem dní. Závažná neutropénia trvajúca dlhšie ako sedem dní sa vyskytla celkovo v 11 % cyklov. V skupine všetkých pacientov liečených v klinických štúdiách (vrátane pacientov so závažnou neutropéniou a tých, u ktorých sa závažná neutropénia nevyvinula) sa u 11 % pacientov (v 4 % cyklov) vyskytla horúčka a u 26 % pacientov (v 9 % cyklov) sa vyskytla infekcia. Najviac u 5 % všetkých liečených pacientov (v 1 % cyklov) došlo k rozvoju sepsy (pozri časť 4.4)

Trombocytopénia

Závažná (počet trombocytov nižší ako 25 x 10⁹/l) sa vyskytla u 25 % pacientov (v 8 % cyklov, stredne závažná (počet trombocytov medzi 25,0 a 50,0 x 10⁹/l) u 25 % pacientov (v 15 % cyklov). Priemerný čas nástupu závažnej trombocytopénie bol 15. deň a priemerná dĺžka trvania bola päť dní. Transfúzia trombocytov sa podala v 4 % cyklov. Významné následky súvisiace s trombocytopéniou, vrátane prípadov úmrtia v dôsledku krvácania z nádoru boli hlásené ojedinelé.

Anémia

Stredne závažná až závažná ($Hb \leq 8,0$ g/dl) u 37 % pacientov (v 14 % cyklov). Transfúzia erytrocytov bola podaná 52 % pacientov (v 21 % cyklov).

Nehematologické

Často hlásené nehematologické nežiaduce účinky boli gastrointestinálne príznaky, ako sú nauzea (52 %), vracanie (32 %) a hnačka (18 %), zápcha (9 %) a mukozitída (14 %). Silné prejavy nauzey (3. alebo 4. stupňa) sa vyskytli u 4 %, vracania u 3 %, hnačky u 2 % a mukozitídy u 1 % pacientov.

U 4 % pacientov bola hlásená aj mierna bolesť brucha.

Únava bola pozorovaná približne u 25 % pacientov a slabosť u 16 % pacientov liečených topotekánom. Závažné prejavy únavy a asténie (3. alebo 4. stupňa) sa vyskytli u 3 % pacientov.

Kompletná alebo výrazná alopecia sa pozorovala u 30 % pacientov a čiastočná alopecia u 15 % pacientov.

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

Hypersenzitívne reakcie zahŕňajúce vyrážku, urtikáriu, angioedém a anafylaktické reakcie boli hlásené zriedkavo. V klinických štúdiách sa exantém hlásil u 4 % pacientov a pruritus u 1,5 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, ATC kód: L01CE01.

Mechanizmus účinku

Protinádorová aktivita topotekánu zahŕňa inhibíciu 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 štepeným vláknom DNA, ktorý je sprostredkovateľom katalytického mechanizmu.

Inhibícia topoizomerázy I topotekánom vedie v bunke k indukcií s proteínmi spojených jednovláknových zlomov DNA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Recidivujúci karcinóm ovária

V porovnávacej štúdií topotekánu (n = 112) a paklitaxelu (n = 114) u pacientok s karcinómom ovária, ktoré boli pôvodne liečené chemoterapiou založenou na platine, bol stupeň terapeutických odpovedí (interval spoľahlivosti je 95 %) u topotekánu a paklitaxelu 20,5 % (13 %, 28 %) ku 14 % (8 %, 20 %) a priemerná doba do progresie ochorenia 19 týždňov oproti 15 týždňom (pomer rizík 0,7 [0,6, 1,0]). Stredná doba prežívania bola u topotekánu 62 týždňov, u paklitaxelu 53 týždňov (pomer rizík 0,9 [0,6, 1,3]).

Stupeň terapeutických odpovedí v celom programe zameranom na karcinóm ovária (n = 392, všetky pacientky pôvodne liečené cisplatinou alebo cisplatinou a paklitaxelom) bol 16 %. Priemerná doba odpovede na liečbu v klinických štúdiách sa rovnala 7,6 – 11,6 týždňom. U pacientok nereagujúcich na terapiu cisplatinou alebo u ktorých došlo v priebehu 3 mesiacov po liečbe cisplatinou k recidíve (n = 186), bol stupeň terapeutických odpovedí 10 %.

Tieto údaje sa majú hodnotiť v súvislosti s celkovým bezpečnostným profilom lieku, obzvlášť vo vzťahu k významnej hematologickej toxicite (pozri časť 4.8).

Uskutočnila sa doplnková retrospektívna analýza údajov 523 pacientok s recidivujúcim karcinómom ovária. Spolu bolo pozorovaných 87 úplných a čiastočných odpovedí, z toho u 13 pacientok počas piateho a šiesteho cyklu a u 3 pacientok neskôr. Z pacientok, ktoré boli liečené viac než 6 cyklami terapie, 91 % buď dokončilo liečbu podľa plánu, alebo bolo liečených až do progresie ochorenia, a len u 3 % pacientok bola liečba predčasne ukončená z dôvodu nežiaducich účinkov.

Recidivujúci SCLC

Štúdia III. fázy (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 pri perorálnom topotekáne plus BSC, 90 dní iba so samotnou BSC) a u ktorých sa opakovaná liečba intravenóznou chemoterapiou nepokladala za vhodnú. V skupine s perorálnym topotekánom plus BSC sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní v porovnaní so skupinou so samotnou BSC (log-rank p = 0,0104). Neupravený hazard ratio pre skupinu s perorálnym topotekánom plus BSC oproti skupine so samotnou BSC bolo 0,64 (95 % IS: 0,45; 0,90). Priemerný čas prežívania u pacientov liečených perorálnym topotekánom plus BSC bol 25,9 týždňa (95 % IS: 18,3; 31,6) oproti 13,9 týždňa (95 % IS: 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 plus BSC vzhľadom na príznaky.

Vykonaná bola jedna štúdia II. fázy (štúdia 065) a jedna štúdia III. fázy (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, senzitivným SCLC v hláseniach príznakov zo strany pacientov na odslepenej hodnotiacej škále v oboch týchto štúdiách.

Tabuľka 1. Súhrnné údaje o prežívaní, miere odpovede na liečbu a čase do progresie ochorenia u pacientov so SCLC liečených perorálnym topotekánom alebo intravenóznym topotekánom

	Štúdia 065		Štúdia 396	
	Perorálny topotekán	Intravenóznym topotekán	Perorálny topotekán	Intravenóznym topotekán
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Priemerný čas prežívania (týždne) (95 % IS)	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 % IS)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Miera odpovede na liečbu (%) (95 % IS)	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 na liečbu (95 % IS)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Priemerný čas do progresie ochorenia (týždne) (95 % IS)	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 % IS)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

n = celkový počet liečených pacientov

IS = interval spoľahlivosti

V ďalšej randomizovanej štúdii III. fázy, ktorá porovnala intravenózne podávaný topotekán s cyklofosfamidom, doxorubicínom a vinkristínom (CAV) u pacientov s recidivujúcim, senzitívnym SCLC, bola celková miera odpovede na liečbu 24,3 % pri topotekáne oproti 18,3 % v skupine s CAV. Medián času do progresie ochorenia bol v oboch skupinách podobný (13,3 týždňov a 12,3 týždňa). Medián času prežívania bol 25,0 týždňov pri topotekáne a 24,7 týždňa v skupine s CAV. Hazard ratio pre prežívanie pri intravenózne podávanom topotekáne oproti CAV bol 1,04 (95 % IS: 0,78 – 1,40).

Miera odpovede na liečbu topotekánom v kombinovanom programe zameranom na malobunkový karcinóm pľúc (n = 480) u pacientov s recidivujúcim ochorením senzitívnym na prvolíniovú terapiu bola 20,2 %. Priemerný čas prežívania bol 30,3 týždňa (95 % IS: 27,6; 33,4).

V skupine pacientov s SCLC nereagujúcim na terapiu (pacienti, ktorí nereagovali na prvolíniovú terapiu) bola miera odpovede na liečbu topotekánom 4,0 %.

Karcinóm cervixu

V randomizovanej porovnávajúcej štúdii III. fázy vykonanej Gynekologickou onkologickou skupinou (Gynaecological Oncology Group, GOC 0179) bol topotekán plus cisplatina (n = 147) porovnaný so samotnou cisplatinou (n = 146) pri liečbe histologicky potvrdeného perzistujúceho, recidivujúceho karcinómu cervixu alebo karcinómu cervixu IVB. stupňa 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 cisplatinou v monoterapii po úprave na priebežné analýzy (log-rank p = 0,033).

Tabuľka 2. Výsledky zo štúdie GOC-0179

ITT populácia		
	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 tri dni, každých 21 dní
Prežívanie (mesiace)	(n = 146)	(n = 147)
Priemerný čas (95 % IS)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % IS)	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)
Priemerný čas (95 % IS)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % IS)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky po predošlej chemorádioterapii založenej na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 72)	(n = 69)
Priemerný čas (95 % IS)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % IS)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientok (n = 39) s recidívou do 180 dní po chemorádioterapii založenej na cisplatine bol priemerný čas prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatina 4,6 mesiaca (95 % IS: 2,6; 6,1) oproti 4,5 mesiaca (95 % IS: 2,9; 9,6) v skupine s cisplatinou a hodnotou hazard ratio 1,15 (0,59; 2,23). U pacientok (n = 102) s recidívou po 180 dňoch bol priemerný čas prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatina 9,9 mesiaca (95 % IS: 7; 12,6) oproti 6,3 mesiaca (95 % IS: 4,9; 9,5) v skupine s cisplatinou a hodnotou hazard ratio 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrická populácia

Topotekán sa hodnotil aj v pediatrickej populácii; dostupné sú však len obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

V otvorenej štúdii zahŕňajúcej deti (n = 108, vekové rozmedzie: od dojčenského veku do 16 rokov) s recidivujúcimi alebo progresívnymi solídnymi nádormi bol topotekán podávaný v počiatočnej dávke 2,0 mg/m² vo forme 30-minútovej infúzie počas 5 dní, a to opakovane každé 3 týždne až do jedného roka, v závislosti od odpovede na liečbu. Typy nádorov zahŕňali Ewingov sarkóm/primitívny neuroektodermálny nádor, neuroblastóm, osteoblastóm a rhabdomyosarkóm. Protinádorová aktivita sa preukázala predovšetkým u pacientov s neuroblastómom. Toxické účinky topotekánu u pediatrických pacientov s recidivujúcimi a refraktérnymi solídnymi nádormi boli podobné ako účinky v minulosti 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 koncentráta 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 solídnymi 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

Distribúcia

Po intravenóznom podaní topotekánu v denných dávkach 0,5 až 1,5 mg/m² vo forme 30-minútovej infúzie počas 5 dní sa preukázalo, že topotekán má vysoký plazmatický klírens 62 l/hod (SD 22), zodpovedajúci približne 2/3 prietoku krvi pečenej. Topotekán má taktiež veľký distribučný objem,

okolo 132 l (SD 57) a relatívne krátky polčas 2 – 3 hodiny. Porovnanie farmakokinetických parametrov nepreukázalo žiadnu zmenu farmakokinetiky počas podávania po dobu 5 dní. Plocha pod krivkou sa zvyšovala približne úmerne k zvyšujúcej sa dávke. 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.

Biotransformácia

Eliminácia topotekánu bola u človeka preskúmaná len čiastočne. Hlavná cesta vylučovania topotekánu spočíva v hydrolýze laktónového kruhu, čím vzniká karboxylát s otvoreným kruhom.

Metabolizmus predstavuje < 10 % eliminácie topotekánu. N-desmetylovaný metabolit, u ktorého sa v teste na bunkách preukázala účinnosť podobná alebo nižšia ako u pôvodnej zlúčeniny, sa zistil v moči, plazme a stolici. Priemerný pomer AUC medzi metabolitom a pôvodnou zlúčeninou bol menej ako 10 % pre celkový topotekán aj laktónový kruh topotekánu. V moči sa zistil topotekán-O-glukuronid a N-desmetylovaný topotekán-O-glukuronid.

Eliminácia

Celkové vylúčené množstvo látok súvisiacich s topotekánom po piatich denných dávkach topotekánu bolo 71 až 76 % podanej intravenózne dávky. Močom sa vylúčilo približne 51 % vo forme celkového topotekánu a 3 % sa vylúčilo vo forme N-desmetylovaného topotekánu. Eliminácia celkového topotekánu stolicou predstavovala 18 %, zatiaľ čo eliminácia N-desmetylovaného topotekánu stolicou bola 1,7 %. Celkovo sa N-desmetylovaný metabolit podieľal v priemere menej ako 7 % (rozsah 4 – 9 %) na celkovom množstve látok súvisiacich s topotekánom vylúčených močom a stolicou. Množstvo topotekán-O-glukuronidu a N-desmetylovaného topotekán-O-glukuronidu v moči bolo menej ako 2,0 %.

Údaje zo štúdií *in vitro*, v ktorých sa použili mikrozómy ľudskej pečene, poukazujú na tvorbu malého množstva N-desmetylovaného topotekánu. V podmienkach *in vitro* topotekán neinhiboval ľudské P450 enzýmy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A alebo CYP4A, ani neinhiboval ľudské cytosolové enzýmy a to ani dihydropyrimidín ani xantínoxidázu.

Pri podávaní v kombinácii s cisplatinou (cisplatina v 1. deň, topotekán v 1. až 5. deň) došlo na 5. deň v porovnaní s 1. dňom k zníženiu klírensu topotekánu (19,1 l/h/m² v porovnaní s 21,3 l/h/m² [n = 9]) (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny populácie

Poruchy funkcie pečene

Plazmatický klírens sa u pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil asi o 67 %. Polčas topotekánu sa predlžil asi o 30 %, ale nepozorovala sa zjavná zmena jeho distribučného objemu. Plazmatický klírens celkového topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy) sa u pacientov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil len asi o 10 %.

Poruchy funkcie obličiek

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

Vek/telesná hmotnosť

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika topotekánu podávaného vo forme 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 solídnymi 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 solídnymi nádormi alebo leukémiou, ale údaje sú príliš obmedzené na stanovenie jednoznačných záverov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vyplyvajú 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 vínna (E334)
Kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (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

Neotvorená injekčná liekovka
3 roky

Po prvom otvorení

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 25 °C, za normálnych svetelných podmienok a pri teplote 2 °C – 8 °C, keď bol liek chránený pred svetlom. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a normálne nemá byť čas dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a platných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávajúte injekčnú liekovku v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml je dodávaný v injekčných liekovkách z číreho skla I. typu, každá injekčná liekovka je uzatvorená chlorobutylovou gumovou zátkou, hliníkovou obrubou a plastovým vyklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 ml koncentráту.

Topotecan Hospira je dostupný v baleniach o veľkosti 1 a 5 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Topotecan Hospira sa dodáva ako sterilný koncentrát obsahujúci 4 mg topotekánu v 4 ml roztoku (1 mg/ml).

Parenterálne lieky sa musia pred podaním zrakom skontrolovať, či neobsahujú drobné častice alebo nedochádza k sfarbeniu roztoku. Topotecan Hospira je žltý/žltozelený roztok. Ak sú prítomné viditeľné častice, liek sa nesmie podať.

Požaduje sa ďalšie nariadenie buď injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy tak, aby sa pred podaním pacientovi dosiahla konečná koncentrácia medzi 25 a 50 mikrogramov/ml.

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre náležité zaobchádzanie a likvidáciu s protinádorovými liekmi, predovšetkým:

- Personál musí byť školený na prípravu a podanie lieku.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál zaobchádzajúci s týmto liekom musí používať ochranný odev vrátane masky, okuliarov a rukavíc.
- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení vrátane rukavíc sa musia uložiť do vysokorizikových 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 opláchnuť veľkým množstvom vody. Ak dochádza k pretrvávajúcemu podráždeniu je potrebné konzultovať lekára.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/633/001 – (x1)
EU/1/10/633/002 – (x5)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. júna 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. mája 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infúzny koncentrát
topotekán

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Taktiež obsahuje: kyselinu vínnu (E334), vodu na injekciu a kyselinu chlorovodíkovú (E507) alebo hydroxid sodný (na úpravu pH).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
4 mg/4 ml
1 injekčná liekovka
5 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie.
Pred použitím zriediť.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:
Po otvorení ihneď použiť.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

UPOZORNENIE: Toto je cytotoxická látka. Dodržiavajte pokyny o osobitnom zaobchádzaní a likvidácii (pozri písomnú informáciu pre používateľa).

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNÚ LIEKOVKU

1. NÁZOV LIEKU A CESTA(Y) PODÁVANIA
--

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml sterilný koncentrát
topotekán
Na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím zriediť.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

4 mg/4 ml

6. INÉ

Pfizer Europe MA EEIG

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infúzny koncentrát topotekán

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Topotecan Hospira a na čo sa používa

Topotecan Hospira pomáha ničiť nádorové bunky. Lekár alebo zdravotná sestra vám v nemocnici budú podávať liek vo forme infúzie do žily.

Topotecan Hospira sa používa na liečbu:

- **nádorov vaječníka alebo malobunkových nádorov pľúc**, ktorý sa znovu objavil po chemoterapii
- **pokročilého nádoru krčka maternice**, ak liečba chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou nie je možná. Pri liečbe nádoru krčka maternice sa Topotecan Hospira kombinuje s ďalším liečivom nazývaným cisplatina.

Váš lekár sa rozhodne, či je liečba Topotecanom Hospira lepšia ako ďalšia liečba úvodnou chemoterapiou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Topotecan Hospira

Nepoužívajte Topotecan Hospira:

- ak ste alergický na topotekán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak dojčíte
- ak máte príliš nízky počet krviniek. Váš lekár vás bude informovať, či sa jedná o tento prípad, na základe posledných výsledkov vašich krvných testov.

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať tento liek, váš lekár potrebuje vedieť:

- ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou. Vašu dávku Topotecanu Hospira môže byť potrebné upraviť.
- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Pozri časť nižšie „Tehotenstvo a dojčenie“.
- ak plánujete byť otcom. Pozri časť nižšie „Tehotenstvo a dojčenie“.

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

Iné lieky a Topotecan Hospira

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liekov alebo liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi.

Nezabudnite informovať svojho lekára, ak začnete užívať iné lieky počas liečby Topotecanom Hospira.

Tehotenstvo a dojčenie

Topotekán sa neodporúča používať u tehotných žien. Môže poškodiť dieťa, ktoré je počaté pred, počas alebo krátko po liečbe. Musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby topotekánom a až do 6 mesiacov po liečbe. Informujte sa u svojho lekára. Nepokúšajte sa otehotnieť pokiaľ vám lekár nepovie, že je to bezpečné.

Mužom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a nesplodiť dieťa počas liečby topotekánom a až do 3 mesiacov po liečbe. Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, sa musia poradiť o plánovaní rodičovstva alebo o liečbe so svojím lekárom. Ak počas vašej liečby vaša partnerka otehotnie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak sa liečite topotekánom, **nedoječite**. Nezačínajte znova dojčiť, pokiaľ vám lekár nepovie, že je to bezpečné.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Topotekán môže spôsobovať únavu u ľudí. Ak sa cítite unavený alebo slabý, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Topotecan Hospira obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak váš lekár použije na zriedenie Topotecanu Hospira solný roztok, dávka prijatého sodíka bude vyššia.

3. Ako sa používa Topotecan Hospira

Dávku topotekánu, ktorú vám budú podávať, vypočíta váš lekár na základe:

- veľkosti vášho tela (povrch tela meraný v štvorcových metroch)
- výsledkov vašich krvných testov vykonaných pred liečbou
- liečeného ochorenia.

Zvyčajná dávka

- **Pre nádor vaječníka a malobunkový nádor pľúc:** 1,5 mg na štvorcový meter povrchu tela denne. Budú vám podávať liek jedenkrát denne počas 5 dní. Táto liečebná schéma sa za normálnych okolností bude opakovať každé 3 týždne.
- **Pre nádor krčka maternice:** 0,75 mg na štvorcový meter povrchu tela denne. Budú vám podávať liek jedenkrát denne počas 3 dní. Táto liečebná schéma sa za normálnych okolností bude opakovať každé 3 týždne.

Keď sa liečite na nádor krčka maternice, Topotecan Hospira sa vám bude podávať v kombinácii s iným liekom nazývaným cisplatina. Váš lekár vám stanoví správnu dávku cisplatiny.

Liečba sa môže líšiť v závislosti od pravidelných výsledkov krvných testov.

Ako sa topotekán podáva

Lekár alebo zdravotná sestra vám podajú topotekán vo forme infúzie (do žily) na ruke v trvaní 30 minút.

4. Možné vedľajšie účinky

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

Závažné vedľajšie účinky: oznámte svojmu lekárovi

Nasledovné **veľmi časté** vedľajšie účinky môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb** liečených Topotecanom Hospira:

- **Prejavy infekcie.** Topotekán môže znížiť počet bielych krviniek a znížiť tak odolnosť voči infekcii. Toto môže byť život ohrozujúce. Prejavy zahŕňajú:
 - horúčku
 - závažné zhoršenie vášho celkového stavu
 - lokálne príznaky ako sú bolesť v hrdle alebo problémy s močovými cestami (napríklad pocit pálenia pri močení, ktorý môže byť prejavom infekcie močových ciest)
- Príležitostne silná bolesť žalúdka, horúčka a prípadne aj hnačka (zriedkavo s krvou), môžu byť prejavmi zápalu čriev (*kolitída*).

Nasledujúce **zriedkavé** vedľajšie účinky môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených Topotecanom Hospira:

- **Zápal pľúc** (*intersticiálna choroba pľúc*). Týmto vedľajším účinkom ste najviac ohrozený, ak máte existujúce ochorenie pľúc, ak ste sa podrobili radiačnej liečbe zameranej na pľúca alebo ste užívali lieky, ktoré spôsobili poškodenie pľúc. Prejavy zahŕňajú:
 - ťažkosti s dýchaním
 - kašeľ
 - horúčku

Ak máte ktorýkoľvek z príznakov, **ihneď kontaktujte svojho lekára**, pretože môže byť nutná hospitalizácia (pobyt v nemocnici).

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tie môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb** liečených Topotecanom Hospira:

- Pocit celkovej slabosti a únavy (prechodná *anémia*). V niektorých prípadoch môžete potrebovať transfúziu krvi.
- Neobvyklá tvorba modrín alebo krvácanie, ktoré sú spôsobené znížením počtu krvných doštičiek v krvi. Toto môže viesť k závažnému krvácaniu z relatívne ľahkého zranenia ako je malé porezanie. Zriedkavo to môže viesť k závažnému krvácaniu (*hemorágia*). Poradte sa so svojím lekárom o tom, ako minimalizovať riziko krvácania.
- Úbytok telesnej hmotnosti alebo strata chuti do jedla (*anorexia*), únava, slabosť
- Nevoľnosť (*nauzea*), vracanie, hnačka, bolesť žalúdka, zápcha
- Zápal a vredy v ústach, na jazyku alebo na dŕasnách
- Vysoká teplota (horúčka)
- Strata vlasov

Časté vedľajšie účinky

Tie môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb** liečených Topotecanom Hospira:

- Alergické reakcie alebo reakcie z *precitlivenosti* (vrátane vyrážky)
- Zožltnutie kože (žltáčka)
- Pocit choroby/nepohodlia
- Pocit svrbenia

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tie môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených Topotecanom Hospira:

- Závažné alergické alebo *anafylaktické* reakcie
- Opuchy spôsobené nahromadením tekutiny (*angioedém*)
- Mierna bolesť alebo zápal v mieste podania injekcie
- Svrbiaca vyrážka (alebo *žihľavka*)

Vedľajšie účinky s neznámou častotou

Častotť niektorých z vedľajších účinkov je neznáma (udalosti zo spontánných hlásení a častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- závažná bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie krvi, čierna alebo krvavá stolica (možné príznaky prederavenia tráviaceho traktu (gastrointestinálna perforácia))
- vriedky v ústach, ťažkosti s prehĺtaním, bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, hnačka, krvavá stolica (možné prejavy a príznaky zápalu vnútornej vrstvy (sliznice) úst, žalúdka a/alebo čreva (zápal slizníc))

Ak ste liečené na rakovinu krčka maternice môžu sa u vás prejaviť aj vedľajšie účinky z iného lieku obsahujúceho cisplatinu, ktorý sa bude podávať súbežne s Topotecanom Hospira. Tieto vedľajšie účinky sú popísané v písomnej informácii pre používateľa pre cisplatinu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho **lekára alebo lekárnika**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Topotecan Hospira

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Topotecan Hospira po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a na škatuľke po EXP.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Po otvorení sa má liek okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, Topotecan Hospira sa môže použiť do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke (chránený pred svetlom) alebo pri izbovej teplote (za normálnych svetelných podmienok).

Ak sú prítomné viditeľné častice, liek sa nemá podávať.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Topotecan Hospira obsahuje

- Liečivo Topotecanu Hospira je topotekán (vo forme hydrochloridu). 1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 1 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu). Každá 4 ml injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 4 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).
- Ďalšie zložky sú kyselina vínna (E334), voda na injekciu a kyselina chlorovodíková (E507) alebo hydroxid sodný (na úpravu pH roztoku).

Ako vyzerá Topotecan Hospira a obsah balenia

Topotecan Hospira je číry, žltý alebo žltozelený infúzny koncentrát, dodávaný v injekčných liekovkách z číreho skla; každá injekčná liekovka obsahuje 4 ml koncentrátu. Topotecan Hospira je dostupný v dvoch veľkostiach balenia, obsahujúcich 1 alebo 5 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

Výrobca

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgicko

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 2134 4610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

Uchovávanie, použitie, zaobchádzanie a likvidácia Topotecanu Hospira**Uchovávanie**

Neotvorená injekčná liekovka: Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Použitie

Všetky podrobnosti si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC).

Pred podaním pacientovi sa vyžaduje riedenie Topotecanu Hospira 4 mg/4 ml infúzny koncentrát tak, aby sa dosiahla výsledná koncentrácia 25 – 50 mikrogramov/ml. Povolenými rozpúšťadlami je buď injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % (50 mg/ml) injekčný roztok glukózy. Používajte aseptické techniky počas akéhokoľvek následného riedenia infúzneho roztoku.

Parenterálne lieky sa musia pred podaním zrakom skontrolovať, či neobsahujú drobné častice alebo nedochádza k sfarbeniu roztoku. Topotecan Hospira je žltý/žltozelený roztok.

Pred podaním prvého cyklu topotekánu pacienti musia mať základný počet 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). Neutropénia a trombocytopénia sa majú liečiť. Ďalšie podrobnosti si pozrite v SPC.

Dávkovanie: Karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc

Úvodná dávka: $1,5 \text{ mg/m}^2$ plochy telesného povrchu/deň podávaná vo forme 30-minútovej intravenózneho infúzie počas 5 po sebe nasledujúcich dní s 3-týždňovým časovým odstupom od začiatku každého cyklu.

Následné dávky: Topotekán sa nemá znovu podať, 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).

Dávkovanie: Karcinóm cervixu

Úvodná dávka: $0,75 \text{ mg/m}^2$ /deň podávaná vo forme 30-minútovej intravenózneho infúzie denne v 1., 2. a 3. deň. Cisplatina sa podáva vo forme intravenózneho infúzie v 1. deň v dávke 50 mg/m^2 /deň a nasleduje po dávke topotekánu. Táto liečebná schéma sa opakuje každých 21 dní počas 6 cyklov alebo až do progresie ochorenia.

Následné dávky: Topotekán sa nemá znovu podať, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Dávkovanie: Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Obmedzené údaje naznačujú, že u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má dávka znížiť. Ďalšie podrobnosti si pozrite v SPC.

Dávkovanie: Pediatrická populácia

Dostupné sú len obmedzené údaje. Použitie sa neodporúča.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 25°C , za normálnych svetelných podmienok a pri teplote $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$, keď bol liek chránený pred svetlom. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a normálne nemá byť čas dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C , pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a platných aseptických podmienok.

Zaobchádzanie a likvidácia

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre náležité zaobchádzanie a likvidáciu s protinádorovými liekmi:

- Personál musí byť primerane školený na prípravu, podanie a likvidáciu cytostatík.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál zaobchádzajúci s týmto liekom musí používať ochranný odev vrátane masky, okuliarov a rukavíc.
- Všetky pomôcky použité pri príprave, podaní a čistení lieku vrátane rukavíc sa musia uložiť do vysokorizikových 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 opláchnuť veľkým množstvom vody. Ak dochádza k pretrvávajúcemu podráždeniu je potrebné konzultovať lekára.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.