

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Potactasol 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Potactasol 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Potactasol 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 1 mg topotekana (v obliki klorida).

Po pripravi 1 ml koncentrata vsebuje 1 mg topotekana.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 0,52 mg (0,0225 mmol) natrija.

Potactasol 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 4 mg topotekana (v obliki klorida).

Po pripravi 1 ml koncentrata vsebuje 1 mg topotekana.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 2,07 mg (0,09 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

rumen liofilizat

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Samostojno zdravljenje s topotekanom je indicirano pri:

- bolnicah z rakom jajčnika z metastazami, če terapija prve ilinije in tudi naslednje terapije niso uspele,
- bolnikih s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka, pri katerih ponovno prve linije ni primerno (glejte poglavje 5.1).

Topotekan je v kombinaciji s cisplatinom indiciran pri bolnicah s ponovitvijo arcinoma materničnega vratu po zdravljenju z obsevanjem in bolnicah s stadijem IVB karcinoma materničnega vratu. Pri bolnicah, ki so se predhodno zdravile s cisplatinom mora preteči daljše obdobje brez zdravljenja, da bi bilo zdravljenje s kombinacijo smiselno (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Topotekan se sme uporabljati le v ustanovah, ki so specializirane za uporabo citotoksičnih kemoterapevtikov. Uporaba topotekana naj vedno poteka pod nadzorom zdravnika z izkušnjami na področju kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

Pri uporabi topotekana v kombinaciji s cisplatinom je treba upoštevati tudi navodila za predpisovanje cisplatina.

Pred prvim ciklusom zdravljenja s topotekanom morajo imeti bolniki izhodiščno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in koncentracijo hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Karcinom jajčnika in drobnocelični pljučni karcinom

Začetni odmerki

Priporočeni odmerek topotekana je $1,5 \text{ mg/m}^2$ telesne površine na dan, z intravensko infuzijo, ki traja po 30 minut dnevno, v ciklikih po pet zaporednih dni in s tritedenskimi presledki med začetki posameznih ciklusov zdravljenja. Če bolniki zdravljenje dobro prenašajo, je mogoče z njim nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Naslednji odmerki

Pred naslednjo uporabo topotekana mora biti število nevtrofilcev $\geq 1 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, vrednost hemoglobina pa $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Standardna onkološka praksa za obvladovanje nevtropenije je bodisi uporaba topotekana z drugimi zdravili (npr. G-CSF) bodisi zmanjšanje odmerka za ohranitev števila nevtrofilcev.

Pri odločitvi za zmanjšanje odmerka za bolnike, ki se jim pojavi huda, sedem ali več dni trajajoča nevtropenija (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), huda nevtropenija z zvišano telesno temperaturo ali okužbo ali jim je bilo zdravljenje odloženo zaradi nevtropenije, je treba odmerek zmanjšati po $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ do $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali kasneje nato do $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, če je treba).

Podobno je treba zmanjšati odmerke, če se število trombocitov zniža pod $25 \times 10^9/l$. V kliničnih študijah so topotekan prenehali uporabljati, če je bil odmerek že zmanjšan na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ in bi ga bilo treba zaradi neželenih učinkov še dodatno zmanjšati.

Karcinom materničnega vratu

Začetni odmerki

Priporočeni odmerek topotekana je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Bolnica ga 1., 2. in 3. dan prejme v obliki 30-minutne intravenske infuzije. 1. dan po prejemu odmerka topotekana bolnica prejme še intravensko infuzijo cisplatina v odmerku $50 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Takšna shema zdravljenja se ponavlja vsakih 21 dni, šest ciklusov ali dokler bolezen ne napreduje.

Naslednji odmerki

Pred naslednjo uporabo topotekana mora biti število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Standardna onkološka praksa za obvladovanje nevtropenije je bodisi uporaba topotekana z drugimi zdravili (npr. G-CSF) bodisi zmanjšanje odmerka za ohranitev števila nevtrofilcev.

Pri odločitvi za zmanjšanje odmerka pri bolnicah, ki se jim pojavi huda, sedem ali več dni trajajoča nevtropenija (število nevtrofilcev manj kot $0,5 \times 10^9/l$), huda nevtropenija z zvišano telesno temperaturo ali okužbo ali pri bolnicah, ki jim je bilo zdravljenje odloženo zaradi nevtropenije, je treba odmerek za naslednje cikle zmanjšati za 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali ga po potrebi kasneje še dodatno zmanjšati na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Odmerke je treba podobno zmanjšati, če se število trombocitov zniža pod $25 \times 10^9/l$.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Monoterapija (karcinom jajčnika in drobnocelični pljučni karcinom)

Z uporabo topotekana pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije (z očistkom kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$) ni na voljo dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Majhno število podatkov, ki so na voljo, kaže, da je treba pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro odmerke zmanjšati. Priporočeni odmerek topotekana kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnic s karcinom jajčnika in bolnikov z drobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki imajo očistek kreatinina med 20 in 39 ml/min je 0,75 mg/m²/dan, pet zaporednih dni.

Kombinirano zdravljenje (karcinom materničnega vratu)

Med kliničnimi študijami zdravljenja raka materničnega vratu je bilo zdravljenje s topotekanom v kombinaciji s cisplatinom uvedeno le pri bolnicah, ki so imele vrednost kreatinina v serumu manjšo ali enako 1,5 mg/dl. Če med zdravljenjem s kombinacijo topotekan/cisplatin vrednost kreatinina v serumu preseže 1,5 mg/dl, je priporočljivo pregledati navodila za predpisovanje cisplatina glede kakršnega koli navodila glede zmanjšanja odmerka cisplatina ali nadaljevanja zdravljenja. Če se pri bolnicah z rakom materničnega vratu zdravljenje s cisplatinom ukine, za nadaljevanje zdravljenja samo s topotekanom ni zadostnih podatkov.

Bolniki z okvaro jeter

Manjšemu številu bolnikov z jetrno okvaro (z vrednostmi bilirubina v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) so intravensko dajali odmerke topotekana 1,5 mg/m²/dan po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili zmanjšan očistek topotekana, vendar ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje za to skupino bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Z uporabo topotekana pri bolnikih, ki imajo zaradi ciroze hudo okvaro jetrne funkcije (z vrednostmi bilirubina v serumu ≥ 10 mg/dl), ni na voljo dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Potactasol je za intravensko infundiranje po rekonstituciji in redčenju. Pred uporabo ga je treba rekonstruirati in nato še nadalje razredčiti (glejte poglavje 6.6).

Previdnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom in njegovo uporabo

Zdravilo mora pripraviti in razredčiti usposobljeno osebje. Zdravilo je treba pripraviti v za to namenjenem prostoru in v aseptičnih pogojih.

Osebje mora nositi ustrezne zaščitne rokavice, očala, haljo in masko. Potrebni so ustrezni previdnostni ukrepi, da bi preprečili naključen stik zdravila z očmi. Če zdravilo pride v oči, jih je treba sprati z veliko količino vode. Potem je potreben pregled pri zdravniku. Če zdravilo pride v stik s kožo, je treba prizadeti predel sprati z veliko količino vode. Po snetju rokavic, si je treba vedno umiti roke. Glejte poglavje 6.6.

Noseče članice osebja ne smejo delati s citotoksičnimi pripravki.

4.3 Kontraindikacije

- huda preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- dojenje (glejte poglavje 4.6)
- huda depresija kostnega mozga že pred začetkom prvega ciklusa, kar je razvidno iz izhodiščnega števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov $< 100 \times 10^9/l$

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost je odvisna od odmerka, zato je treba bolnikom redno pregledovati celotno krvno sliko, vključno s trombociti (glejte poglavje 4.2).

Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan povzroči hudo mielosupresijo. Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o mielosupresiji, ki je povzročila sepso, in o primerih smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.8).

S topotekanom povzročena nevtropenija lahko povzroči nevtropenični kolitis. V kliničnih študijah s topotekanom so poročali o smrtnih izidih zaradi nevtropeničnega kolitisa. Pri bolnikih s povišano telesno temperaturo, nevtropenijo in odgovarjajočo obliko bolečine v trebuhu je treba pomisliti na možnost nevtropeničnega kolitisa.

Med uporabo topotekana so opisani primeri intersticijske bolezni pljuč (IBP), nekateri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Med osnovnimi dejavniki tveganja so anamneza (IBP), pljučna fibroza, pljučni rak, izpostavljenost prsnega koša obsevanju in uporaba pnevmotoksičnih snovi in/ali kolonije stimulirajočih faktorjev. Bolnike je treba kontrolirati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IBP (npr. kašelj, zvišana telesna temperatura, dispneja in/ali hipoksija); če se IBP pojavi na novo in je diagnoza potrjena, je treba zdravljenje s topotekanom prekiniti.

Uporaba samega topotekana in topotekana v kombinaciji s cisplatinom je pogosto povezana s pojavljanjem klinično pomembne trombocitopenije. To je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila Potactasol, npr. pri odločanju za zdravljenje bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za krvavitve tumorja.

Kot je mogoče pričakovati, se bolniki s slabšo telesno zmogljivostjo (*performance status*, PS > 1) slabše odzivajo na zdravilo, večja pa je tudi pogostnost zapletov, kot so zvišana telesna temperatura, okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da se bolnikova telesna zmogljivost ob začetku zdravljenja natančno oceni in zagotovi, da se ocena PS ne poslabša na 3.

Z uporabo topotekana za zdravljenje bolnikov s hudo okvaro ledvične funkcije (očistek kreatinina < 20 ml/min) ali s hudo okvaro jetrne funkcije, ki je posledica ciroze (bilirubin v serumu ≥ 10 mg/dl), ni na voljo dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri teh skupinah bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 4.2).

Manjšemu številu bolnikov z jetrno okvaro (z vrednostmi bilirubina v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) so intravensko dajali topotekan v odmerku 1,5 mg/m²/dan po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili zmanjšan očistek topotekana, vendar ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje za to skupino bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar pomeni, da je praktično "brez-natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja *in vivo* pri ljudeh niso izvedli.

Topotekan ne zavira encimov človeškega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). V populacijski študiji intravenske uporabe zdravila niso zasledili, da bi sočasno dajanje granisetrona, ondansetrona, morfina ali kortikosteroidov pomembneje vplivalo na farmakokinetiko celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pri sočasni uporabi topotekana z drugimi kemoterapevtiki je morda zaradi boljšega prenašanja potrebno zmanjšati odmerek vsakega zdravila. Pri sočasni uporabi s platinovimi spojinami pride do izrazite interakcije, ki je odvisna od zaporedja dajanja zdravil, in sicer od tega, ali bolnik prejme zdravilo s platino na 1. ali 5. dan dajanja topotekana. Če prejme cisplatin ali karboplatin na 1. dan dajanja topotekana, je potrebno zaradi boljšega prenašanja zmanjšati odmerek vsakega od teh zdravil v primerjavi z odmerki, ki jih je mogoče dajati, kadar bolnik prejme zdravilo s platino na 5. dan uporabe topotekana.

Pri dajanju topotekana (0,75 mg/m²/dan 5 zaporednih dni) in cisplatina (60 mg/m²/dan na 1. dan) 13 bolnicam z rakom jajčnika so 5. dan opazili rahlo povečanje vrednosti AUC (za 12%, n = 9) in C_{max} (za 23%, n = 11). To povečanje po vsej verjetnosti nima kliničnega pomena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Predklinične študije so pokazale, da topotekan povzroča smrt in malformacije zarodka oziroma ploda (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan škoduje plodu. Zato je ženske v rodni dobi potrebno opozoriti, da med zdravljenjem s topotekanom ne smejo zanositi.

Kot velja za vsako citotoksično kemoterapijo, je treba bolnikom, ki prejemajo topotekan, svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo sami oziroma naj jo uporablja njihov partner.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s topotekanom in še 6 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški morajo med zdravljenjem s topotekanom in še 3 mesece po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo in ne smejo spočeti otroka.

Nosečnost

Če je topotekan uporabljen med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem s topotekanom, jo je treba opozoriti na možne nevarnosti za plod.

Dojenje

Topotekan je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Čeprav ni znano, ali se topotekan pri človeku izloča v materinem mleku, je treba dojenje na začetku zdravljenja prekiniti.

Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso ugotovili učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3). A tako kot druga citotoksična zdravila je tudi topotekan genotoksičen in vpliva na plodnost (tudi na plodnost samcev) ni mogoče izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Če utrujenost in astenija ne mineta, je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

V študijah za določitev ustreznega odmerka, v katere je bilo vključenih 523 bolnic s ponovitvijo raka na jajčniku in 631 bolnikov s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka, so pokazala, da so toksični učinki, ki omejujejo odmerek topotekana v monoterapiji, hematološki. Toksičnost je bila predvidljiva in reverzibilna. Znakov kumulativne hematološke ali nehematološke toksičnosti niso ugotovili.

Pri kombiniranem zdravljenju raka materničnega vratu s cisplatinom v kliničnih študijah je bil varnostni profil topotekana podoben kot pri samostojnem zdravljenju s topotekanom. Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom v kombinaciji s cisplatinom, je bila celotna hematološka toksičnost manjša kot pri samostojnem zdravljenju s topotekanom, vendar večja kot pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom.

Pri dajanju topotekana v kombinaciji s cisplatinom so opazili dodatne neželene učinke, vendar pa so te neželene učinke opazili tudi pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom in jih ni mogoče pripisati

topotekanu. Za celoten seznam neželenih učinkov, povezanih s cisplatinom, glejte podatke za predpisovanje cisplatina.

V nadaljevanju je naveden povzetek podatkov o varnosti topotekana kot samostojnega zdravila.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: okužba

Pogosti: sepsa¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: febrilna nevtropenija
nevtropenija (glejte Bolezni prebavil, spodaj)
trombocitopenija

Pogosti: anemija
levkopenija
pancitopenija

Pogostnost neznana: huda krvavitev (v povezavi s trombocitopenijo)

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: preobčutljivostna reakcija, vključno z izpuščajem

Redki: anafilaktična reakcija
angioedem
urtikarija

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: anoreksija (ki je lahko huda)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: intersticijska bolezen pljuč (nekateri primeri s smrtnim izidom)

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea, bruhanje in driska (vsi so lahko hudi), zaprtje
bolečine v trebuhu²
vnetje ustne sluznice

Pogostnost neznana: gastrointestinalna perforacija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: hiperbilirubinemija

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: alopecija

Pogosti: srbenje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: zvišana telesna temperatura
astenija
utrujenost

Pogosti: splošno slabo počutje

Zelo redki: ekstravazacija³

Pogostnost neznana vnetje sluznice

¹ Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.4).

² O nevtropeničnem kolitisu, vključno z nevtropeničnim kolitisom s smrtnim izidom, so poročali kot o zapletu s topotekanom povzročene nevtropenije (glejte poglavje 4.4).

³ Reakcije so bile blage, specifično zdravljenje pa običajno ni bilo potrebno.

Zgoraj navedeni neželeni dogodki so lahko pogostejši pri bolnikih s slabšo telesno zmogljivostjo (glejte poglavje 4.4).

V nadaljevanju navedena pogostnost hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov se nanaša na poročila o neželenih učinkih, ki so bili ali bi lahko bili povezani z zdravljenjem s topotekanom.

Hematološki

Nevtropenija: Med prvim ciklusom zdravljenja je imelo 55 % bolnikov hudo obliko nevtropenije (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki je pri 20 % bolnikov trajala najmanj sedem dni, pri 77% pa ves čas (v 39 % ciklusov zdravljenja). Ob hudi nevtropeniji so med prvim ciklusom zdravljenja pri 16 % bolnikov opazili zvišano telesno temperaturo ali okužbo, 23 % bolnikov pa je imelo takšne neželene učinke ves čas (v 6 % ciklusov zdravljenja). Mediana časa do začetka hude nevtropenije je bila devet dni, mediana trajanja nevtropenije pa sedem dni. Huda nevtropenija je pri 11 % vseh ciklusov zdravljenja trajala več kot sedem dni. 11 % vseh bolnikov (v 4% ciklusov zdravljenja), ki so se zdravili v kliničnih študijah (vključno z bolniki s hudo nevtropenijo in s tistimi, pri katerih se huda nevtropenija ni pojavila), je imelo zvišano telesno temperaturo, pri 26 % (v 9% ciklusov zdravljenja) pa so se pojavile okužbe. Poleg tega je pri 5 % vseh zdravljenih bolnikov (v 1% ciklusov zdravljenja) prišlo do sepse (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija: Huda oblika (število trombocitov $< 25 \times 10^9/l$) se je razvila pri 25 % bolnikov (v 8% ciklusov zdravljenja), zmerna (število trombocitov med $25,0$ in $50,0 \times 10^9/l$) pa pri 25 % bolnikov (v 15% ciklusov zdravljenja). Mediana časa do pojava hude trombocitopenije je bila 15. dan, mediana trajanja trombocitopenije pa pet dni. V 4 % ciklusov zdravljenja so bolniki prejeli transfuzije trombocitov. Poročila o resnih zapletih, povezanih s trombocitopenijo, vključno s smrtnimi primeri zaradi tumorske krvavitve, so bila redka.

Anemija: Zmerna do huda oblika ($Hb \leq 8,0$ g/dl) se je razvila pri 37 % bolnikov (v 14 % ciklusov zdravljenja). 52 % bolnikov je prejelo transfuzijo eritrocitov (v 21 % ciklusov zdravljenja).

Nehematološki

Pogostejši nehematološki učinki so bile gastrointestinalne težave, kot so navzea (52 %), bruhanje (32 %), driska (18 %), zaprtje (9 %) in vnetje ustne sluznice (14 %). Hude oblike (3. ali 4. stopnje) motenj so ugotavljali z naslednjimi pogostnostmi: navzea (4 %), bruhanje (3 %), driska (2 %) in vnetje ustne sluznice (1 %).

4 % bolnikov je imelo blage bolečine v trebuhu.

Pri bolnikih, ki so prejeli topotekan, so v približno 25 % opazili utrujenost, v 16 % pa astenijo. Huda oblika (3. ali 4. stopnje) tako utrujenosti kot astenije se je pojavljala s pogostnostjo 3 %.

Popolna ali izrazita alopecija se je pojavila pri 30 % bolnikov, delna pa pri 15 % bolnikov.

Drugi močno izraženi neželeni dogodki, ki so jih ocenili kot posledico ali možno posledico zdravljenja s topotekanom, so bili anoreksija (12 %), splošno slabo počutje (3 %) in hiperbilirubinemija (1 %).

O preobčutljivostnih reakcijah, vključno z izpuščajem, urtikarijo, angioedemom in anafilaktičnimi reakcijami so poročali redko. V kliničnih študijah so o izpuščaju poročali pri 4 % bolnikov, o srbenju pa pri 1,5 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju so poročali pri bolnikih, ki so prejeli topotekan intravensko (do 10-kratni priporočeni odmerek) in topotekan v kapsulah (do 5-kratni priporočeni odmerek). Znaki in simptomi, ki so jih opazili po prevelikem odmerjanju, so bili v skladu z znanimi neželenimi učinki topotekana (glejte poglavje 4.8). Primarna zapleta prevelikega odmerjanja sta supresija kostnega mozga in vnetje ustne sluznice. Poleg tega so poročali o zvišanih vrednostih jetrnih encimov v primeru prevelikega odmerjanja z intravensko danim topotekanom.

Antidota za preveliko odmerjanje s topotekanom ni. Nadaljnja obravnava naj poteka v skladu s kliničnimi indikacijami oziroma priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, kjer so na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), oznaka ATC: L01CE01

Mehanizem delovanja

Protitumorsko delovanje topotekana vključuje zaviranje encima topoizomerase I. Ta encim je tesno povezan s podvojevanjem DNA in odpravlja torzijsko napetost, ki se pojavlja pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira topoizomerozo I tako, da stabilizira kovalentni kompleks tega encima in enojne verige DNA, ki je vmesni produkt katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomerase I s topotekanom je nastanek prekinitev na enojni verigi DNA, vezani na beljakovino.

Klinična učinkovitost in varnost

Ponovitev raka jajčnikov

Opravljen je bil primerjalna študija delovanja topotekana in paklitaksela pri bolnicah z rakom jajčnika, ki so jih pred tem zdravili s kemoterapijo s platinovimi spojinami (n = 112 oziroma 114). Stopnja odzivnosti na zdravljenje (95-odstotni interval zaupanja) je znašala 20,5 % (13 %, 28 %)

oziroma 14 % (8 %, 20 %), mediana časa do napredovanja pa 19 tednov za topotekan in 15 tednov za paklitaksel (razmerje ogroženosti 0,7 [0,6, 1,0]). Mediana časa celokupnega preživetja je bila 62 tednov pri uporabi topotekana in 53 tednov pri zdravljenju s paklitakselom (razmerje ogroženosti 0,9 [0,6, 1,3]).

Stopnja odziva na zdravilo za celoten program študij raka na jajčnikih (n = 392, pri bolnicah, ki so se pred tem zdravile s cisplatinom ali cisplatinom in paklitakselom) je bila 16 %. Mediana časa do odziva je v kliničnih študijah znašala od 7,6 do 11,6 tedna. Pri bolnicah, ki se jim je bolezen po zdravljenju s cisplatinom ponovila v roku 3 mesecev ali ki se niso odzvale na zdravilo (n = 186), je bila stopnja odziva 10 %.

Pri vrednotenju teh podatkov je treba upoštevati vsa dejstva o varnosti zdravila, zlasti pomembne oblike hematološke toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

Izvedena je bila še dodatna, retrospektivna analiza podatkov, pridobljenih pri 523 bolnicah, pri katerih se je rak na jajčnikih ponovil. Skupno so zasledili 87 popolnih ali delnih odzivov, od katerih se jih je 13 pojavilo v 5. ali 6. ciklusu, 3 pa v poznejših ciklikih. Od bolnic, ki so prejele več kot 6 ciklov zdravljenja, jih je 91 % dokončalo študijo, kot je bilo predvideno, ali pa so jih zdravili, dokler bolezen ni napredovala. Le 3 % bolnic je udeležbo v raziskavi prekinilo zaradi neželenih dogodkov.

Ponovitev drobnoceličnega pljučnega raka

V študiji faze III (Študija 478) so primerjali zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo (NPO) (n = 71) in NPO samo (n = 70). Študija je bila opravljena pri bolnikih, pri katerih je po zdravljenju prve linije prišlo do ponovitve (mediana časa do napredovanja od zdravljenja prve linije: 84 dni za peroralni topotekan in NPO, 90 dni za samo NPO) in pri katerih zdravljenje z intravensko obliko kemoterapije ni bilo primerno. Celotno preživetje v skupini, ki je dobivala peroralni topotekan in NPO, je bilo statistično značilno boljše kot v skupini, ki je bila deležna le NPO (vrednost p za log-rang = 0,0104). Nekorigirano razmerje ogroženosti med skupino s peroralnim topotekanom in NPO ter skupino s samo NPO je bilo 0,64 (95-odstotni IZ: 0,45, 0,90). Mediana časa preživetja v skupini, ki je dobivala peroralni topotekan in NPO, je bilo statistično značilno boljše kot v skupini, ki je bila deležna le NPO (vrednost p = 0,0104).

Samonavedbe bolnikov o simptomih, pri katerih je bila uporabljena neslepljena ocena, so pokazale dosleden trend k ugodnim spremembam simptomov s peroralnim topotekanom in NPO.

Za oceno učinkovitosti peroralnega topotekana v primerjavi z intravenskim topotekanom pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovitve ≥ 90 dni po koncu ene predhodne sheme kemoterapije, so izvedli eno študijo faze II (Študija 065) in eno študijo faze III (Študija 396) (glejte preglednico 1). Na podlagi neslepljene ocene lestvice simptomov po navedbi bolnikov samih sta peroralni in intravenski topotekan v obeh navedenih študijah pri bolnikih s ponovitvijo dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka dosegla podobno ublažitev simptomov.

Preglednica 1. Povzetek preživetja, deleža odziva in časa do napredovanja pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s peroralnim oziroma intravenskim topotekanom

	Študija 065		Študija 396	
	<u>peroralni topotekan</u>	<u>intravenski topotekan</u>	<u>peroralni topotekan</u>	<u>intravenski topotekan</u>
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Mediano preživetje (tedni) (95-odstotni IZ)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Delež odziva (%) (95-odstotni IZ)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Razlika v deležu odziva (95-odstotni IZ)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediani čas do napredovanja (tedni) (95-odstotni IZ)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

n = celotno število zdravljenih bolnikov

IZ = interval zaupanja

V drugi randomizirani študiji faze III so primerjali intravenski topotekan s ciklofosfamidom, doksorubicinom in vinkristinom (CAV). Pri bolnikih s ponovitvijo dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka je bil celoten odstotek odziva na topotekan 24,3 %, na kombinacijo CAV pa 18,3 %. Mediana časa do napredovanja je bila v obeh skupinah podobna, in sicer pri topotekanu 13,3 tedna, pri kombinaciji CAV pa 12,3 tedna. Mediana časa preživetja bolnikov v skupini, ki je prejela topotekan, je bila 25,0 tedna, v skupini, ki je prejela kombinacijo CAV pa 24,7 tedna. Razmerje ogroženosti za preživetje z intravenskim topotekanom relativno glede na kombinacijo CAV je bilo 1,04 (95-odstotni IZ: 0,78–1,40).

Odstotek odziva na topotekan po združenih podatkih programa zdravljenja drobnoceličnega pljučnega raka (n = 480) pri bolnikih s ponovitvijo bolezni, ki je bila dovzetna za zdravljenje prve linije, je bil 20,2 %. Mediana časa preživetja je bila 30,3 tedna (95-odstotni interval zaupanja: 27,6; 33,4).

V skupini bolnikov z neodzivnim drobnoceličnim pljučnim rakom (pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje prve linije) je bil odziv na topotekan 4,0-odstoten.

Karcinom materničnega vratu

V randomizirani primerjalni študiji faze III, ki jo je izvedla ginekološka onkološka skupina (študija GOG 0179), so primerjali topotekan in cisplatin (n = 147) s cisplatinom samim (n = 146) pri zdravljenju histološko potrjenega persistentnega rekurentnega karcinoma materničnega vratu ali karcinoma materničnega vratu v stadiju IVB, kjer kurativno zdravljenje s kirurškim posegom in/ali obsevanjem ni bilo primerno. Po prilagajanju na vmesno analizo je kombinacija topotekana in cisplatina dosegla statistično značilno boljše celokupno preživetje v primerjavi z zdravljenjem s samim cisplatinom (log-rank p = 0,033).

Preglednica 2: Rezultati študije GOG-0179

Vključene bolnice (ITT populacija)		
	cisplatin 50 mg/m ² na 1. dan vsakih 21 dni	cisplatin 50 mg/m ² na 1. dan + topotekan 0,75 mg/m ² na 1.-3. dan vsakih 21 dni
Preživetje (mesece)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana vrednost (95-odstotni IZ)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p- vrednost	0,033	
Bolniki brez predhodne cisplatinke kemoradioterapije		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana vrednost (95-odstotni IZ)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,51 (0,31, 0,82)	
Bolniki s predhodno cisplatinško kemoradioterapijo		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana vrednost (95-odstotni IZ)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,85 (0,59, 1,21)	

Pri bolnicah (n = 39) s ponovitvijo v 180 dneh po kemoradioterapiji s cisplatinom je bila mediana preživetja v skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 4,6 meseca (95-odstotni IZ: 2,6, 6,1), v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 4,5 meseca (95-odstotni IZ: 2,9, 9,6), razmerje ogroženosti 1,15 (0,59, 2,23). Pri bolnicah (n = 102) s ponovitvijo po 180 dneh je bila mediana preživetja v skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 9,9 meseca (95-odstotni IZ: 7, 12,6) v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 6,3 meseca (95-odstotni IZ: 4,9, 9,5), razmerje ogroženosti 0,75 (0,49, 1,16).

Pediatrična populacija

Topotekan so proučevali tudi pri pediatrični populaciji, vendar je podatkov o učinkovitosti in varnosti pri tej skupini bolnikov malo.

V odprti študiji pri otrocih (n = 108, razpon starosti: od dojenčka do 16 let) z rekurentnim ali progresivnim solidnim tumorjem so otroci topotekan prejeli v začetnem odmerku 2,0 mg/m² v obliki 30-minutne infuzije 5 dni. Zdravljenje se je ponavljalo vsake 3 tedne in je trajalo do 1 leta, odvisno od odziva na zdravljenje. Vključene so bile naslednje vrste tumorjev: Ewingov sarkom/primitivni nevroektodermalni tumor, nevroblastom, osteoblastom in rabdomiosarkom. Protitumorsko delovanje je bilo dokazano predvsem pri bolnikih z nevroblastomom. Pri otrocih z rekurentnimi in neodzivnimi solidnimi tumorji je bila toksičnost topotekana podobna toksičnosti, ki so jo že prej opazili pri odraslih bolnikih. V tej študiji je šestinštirideset (43 %) bolnikov v 192 ciklikih (42,1 %) prejelo G-CSF, petinšestdeset (60 %) bolnikov je v 139 ciklikih (30,5 %) prejelo transfuzijo

eritrocitov, petdeset (46 %) bolnikov pa v 159 ciklusi (34,9 %) transfuzijo trombocitov. Pri pediatričnih bolnikih z neodzivnimi solidnimi tumorji je bil v farmakokinetični študiji na osnovi odmerka pogojene toksičnosti (mielosupresije) določen največji odmerek, ki so ga bolniki še prenašali, 2,0 mg/m²/dan pri uporabi G-CSF in 1,4 mg/m²/dan brez uporabe G-CSF (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Ugotovili so, da je plazemski očistek topotekana po intravenskem odmerjanju s 30-minutno infuzijo v odmerku 0,5–1,5 mg/m² 5 zaporednih dni visok, in sicer 62 l/h (s standardno deviacijo 22), kar pomeni približno 2/3 pretoka krvi skozi jetra. Topotekan ima tudi velik volumen porazdelitve, približno 132 l (s standardno deviacijo 57), in sorazmerno kratko razpolovno dobo, 2–3 ure. Primerjava farmakokinetičnih parametrov ni pokazala, da bi se farmakokinetika topotekana v 5 dneh uporabe spreminjala. Površina pod krivuljo je naraščala približno sorazmerno z velikostjo odmerka. Med vsakodnevno uporabo se topotekan kopiči le malo ali sploh ne. Prav tako ni znakov, da bi se farmakokinetika spremenila po večkratnem odmerjanju. Predklinične študije kažejo, da se topotekan le malo veže na beljakovine v plazmi (35 %), precej enakomerno pa se razporedi med krvnimi celicami in plazmo.

Biotransformacija

Izločanje topotekana je pri človeku le delno raziskano. Glavna pot razgradnje je hidroliza laktonskega obroča, s katero nastane karboksilat z odprtim obročem.

Presnova predstavlja < 10% izločanja topotekana. Presnovek N-desmetil (za katerega so v celičnem testu dokazali, da ima podobno ali manjšo aktivnost kot matična učinkovina) so odkrili v urinu, plazmi in blatu. Tako za celotni topotekan kot za topotekan lakton je srednje razmerje med vrednostima AUC presnovka in matične učinkovine manjše od 10 %. V urinu so odkrili O-glukuronidacijski presnovek topotekana in N-desmetil topotekan.

Izločanje

Celokupno izločanje s topotekanom povezanih snovi po petih dnevni odmerkih topotekana je bilo od 71 do 76 % intravensko prejetega odmerka. Z urinom se izloči približno 51 % celotnega topotekana in 3 % N-desmetil topotekana. Ocenjeno je, da se z blatom izloči 18% celotnega topotekana in 1,7 % N-desmetil topotekana. Presnovek N-desmetil predstavlja v povprečju manj kot 7 % (od 4 do 9 %) vseh s topotekanom povezanih snovi prisotnih v urinu in blatu. Topotekan-O-glukuronid in N-desmetil topotekan-O-glukuronid v urinu predstavljata manj kot 2,0 %.

V raziskavi *in vitro*, v kateri so uporabili mikrosome človeških jeter, so opazili nastanek majhne količine N-demetiliranega topotekana. Topotekan *in vitro* pri človeku ni zaviral delovanja encimov P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ali CYP4A). Prav tako ni zaviral citosolskih encimov dihidropirimidin- in ksantin-oksidade pri človeku.

Pri dajanju v kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan od 1. do 5. dan) je bil 5. dan očistek topotekana v primerjavi s 1. dnem manjši (19,1 l/uro/m² v primerjavi z 21,3 l/uro/m² [n = 9]) (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Plazemski očistek pri bolnikih z jetrno okvaro (bilirubin v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) se je v primerjavi s kontrolno skupino znižal na približno 67 %. Razpolovna doba topotekana se je podaljšala za 30 %, volumen porazdelitve pa se ni bistveno spremenil. Plazemski očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike) se je pri teh bolnikih v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal le za približno 10 %.

Okvara ledvic

Plazemski očistek pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina 41–60 ml/min) se je v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal na približno 67 %. Volumen porazdelitve je bil malo manjši, zato se je razpolovna doba podaljšala le za 14 %. Pri bolnikih z zmerno hudo okvaro ledvic se je plazemski očistek zmanjšal na 34 % vrednosti pri bolnikih v kontrolni skupini. Srednja razpolovna doba se je z 1,9 ure podaljšala na 4,9 ure.

Starost/telesna masa

V populacijski študiji številni dejavniki, med drugim starost, telesna masa in ascites, niso značilno vplivali na očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko topotekana, ki so ga dajali v obliki 30-minutne infuzije 5 dni, so ovrednotili v dveh študijah. V eni študiji so otroci (stari od 2 do 12 let, $n = 18$), mladostniki (stari od 12 do 16 let, $n = 9$) in mlajši odrasli (stari od 16 do 21 let, $n = 9$) z neodzivnim solidnim tumorjem prejeli odmerek od 1,4 do 2,4 mg/m². V drugi študiji so otroci ($n = 8$), mladostniki ($n = 3$) in mlajši odrasli ($n = 3$) z levkemijo prejeli odmerek od 2,0 do 5,2 mg/m². V teh študijah ni bilo zaznani očitnih razlik v farmakokinetiki topotekana pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih s solidnim tumorjem ali levkemijo, vendar pa je podatkov premalo, da bi lahko podali definitivne zaključke.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Topotekan je zaradi svojega mehanizma delovanja genotoksičen za celice sesalcev (celice limfoma pri miših in človeške limfocite) *in vitro* in za celice kostnega mozga pri miših *in vivo*. Raziskave na kuncih in podganah so pokazale, da topotekan povzroča smrt zarodka oziroma ploda.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah topotekan ni vplival na plodnost samcev ali samic, so pa pri samicah opazili superovulacijo in rahel porast predimplantacijskih izgub.

Kancerogeni potencial topotekana ni raziskan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
vinska kislina (E334)
natrijev hidroksid
klorovodikova kislina (E507)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viale

4 leta

Rekonstituirane in razredčene raztopine

Kemična in fizikalna stabilnost koncentrata je dokazana za 24 ur pri temperaturi $25 \pm 2^\circ\text{C}$ v normalnih svetlobnih razmerah in za 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8°C , če je zdravilo zaščiteno pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine **po redčenju** koncentrata z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje ali glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopino za infundiranje je dokazana za

4 ure pri temperaturi $25 \pm 2^\circ\text{C}$ v normalnih svetlobnih razmerah. Koncentrati, ki so bili testirani, so bili shranjenih pri temperaturi $25 \pm 2^\circ\text{C}$ za 12 ur in 24 ur in potem razredčeni.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8°C , razen če je bila priprava/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Potactosol 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Steklene vialo (5 ml) iz brezbarvnega stekla tipa I s sivim brombutilnim zamaškom in aluminijško zaporo s plastično snemno zaporko vsebujejo 1 mg topotekana.

Potactosol 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Steklene vialo (8 ml) iz brezbarvnega stekla tipa I s sivim brombutilnim zamaškom in aluminijško zaporo s plastično snemno zaporko vsebujejo 4 mg topotekana.

Viale so lahko obdane z zaščitnim ovojem ali so brez njega.

Zdravilo Potactasol je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Potactosol 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Potactasol 1 mg vialo morate rekonstituirati z 1,1 ml vode za injekcije. Ker vsebuje zdravilo Potactasol 10% prebitek, ima nastala blede rumena raztopina koncentracijo 1 mg topotekana na ml. Ustrezno količino tako pripravljene raztopine morate še dodatno redčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%) raztopino za infundiranje ali s 5-odstotno (m/v) glukozo, da nastane končna raztopina s koncentracijo med 25 in 50 mikrogramov/ml.

Potactosol 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsebino vialo z zdravilom Potactasol 4 mg je treba rekonstituirati s 4 ml vode za injekcije. Bistri koncentrat je blede rumene barve in vsebuje 1 mg topotekana na mililiter. Ustrezno količino tako pripravljene raztopine je treba še dodatno razredčiti bodisi z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) ali s 5-odstotno (m/v) raztopino glukoze, da nastane končni pripravek s koncentracijo med 25 in 50 mikrogramov/ml.

Pri tem je treba upoštevati običajne postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje, in sicer:

- Osebe mora biti ustrezno izurjeno za rekonstitucijo in redčenje zdravila.
- Pri rokovanju z zdravilom ne smejo sodelovati nosečnice.
- Osebe, ki pripravljajo zdravilo, mora med rekonstitucijo in redčenjem nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Ob nehotenem stiku zdravila s kožo ali z očmi jih je treba takoj sprati z veliko količino vode..
- Vso opremo za dajanje zdravila ali čiščenje, vključno z rokavicami, je treba dati v vreče za odlaganje zelo tveganih odpadkov za upepelitev pri visoki temperaturi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Íslandija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Potactosol 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/10/660/001

Potactosol 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/10/660/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. januar 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 5. oktober 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

DODATEK II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
011171 Bukarešta
Romunija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Zunanja ovojnina****1. IME ZDRAVILA**

Potactasol 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 mg topotekana (kot klorida).
Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 1 mg topotekana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje: manitol (E421), vinska kislina (E334), klorovodikova kislina (E507) in natrijev hidroksid. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 x 1 mg viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo v obliki infuzije, po pripravi in redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično zdravilo, posebna navodila za ravnanje (glejte navodilo za uporabo).
citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/660/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVO DIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Potactasol 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 mg

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Potactasol 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg topotekana (kot klorida).
Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 1 mg topotekana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo Vsebuje: manitol (E421), vinska kislina (E334), klorovodikova kislina (E507) in natrijev hidroksid. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje.
1 x 4 mg viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo v obliki infuzije, po pripravi in redčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično zdravilo, posebna navodila za ravnanje (glejte navodilo za uporabo).
citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/660/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Potactasol 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

4 mg viala

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Potactasol 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje **Potactasol 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje** topotekan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Potactasol in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Potactasol
3. Kako jemati zdravilo Potactasol
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Potactasol
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Potactasol in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Potactasol vsebuje učinkovino topotekan, ki pomaga uničiti tumorske celice.

Zdravilo Potactasol uporabljamo za zdravljenje:

- drobnoceličnega pljučnega raka, ki se je ponovil po kemoterapiji.
- napredujelega karcinoma materničnega vratu, ko kirurško zdravljenje in zdravljenje z obsevanjem ni možno. V tem primeru se zdravilo Potactasol uporablja skupaj z zdravili, ki vsebujejo cisplatin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Potactasol

Ne jemljite zdravila Potactasol

- če ste alergični na topotekan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite,
- če imate prenizko število krvnih celic. To vam bo povedal zdravnik na podlagi izvida vaše zadnje preiskave krvi.

Zdravniku morate povedati, če menite, da kaj od tega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Potactasol se posvetujte z zdravnikom:

- če imate kakršne težave z ledvicami. Morda bo treba odmerek zdravila Potactasol prilagoditi. Zdravila Potactasol ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.
- če imate težave z jetri. Zdravila Potactasol ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter.
- če imate vnetje pljuč z znaki, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in težave z dihanjem; glejte tudi poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Zdravilo Potactasol lahko povzroči zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitov), potrebnih za strjevanje krvi. Posledica so lahko hude krvavitve iz razmeroma majhnih poškodb, npr. majhnih ureznin. Redko lahko to povzroči zelo hude krvavitve. Z zdravnikom se posvetujte, kako čim bolj zmanjšati tveganje krvavitev.

Neželeni učinki so pogostejši pri bolnikih, ki imajo slabo splošno zdravstveno stanje. Zdravnik bo spremljal vaše splošno zdravstveno stanje med zdravljenjem in povedati mu morate, če se vam pojavi zvišana telesna temperatura, okužba ali se kako drugače slabo počutite.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Izkušenj pri otrocih in mladostnikih je malo, zato zdravljenje s tem zdravilom ni priporočljivo.

Druga zdravila in zdravilo Potactasol

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Potactasol se pri nosečnicah ne sme uporabiti, če ni nujno potrebno. Če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči, morate to nemudoma povedati svojemu zdravniku.

Med zdravljenjem z zdravilom Potactasol in še 6 mesecev po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Prosite zdravnika za nasvet.

Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo in med zdravljenjem z zdravilom Potactasol ter še 3 mesece po zaključku zdravljenja ne smejo spočeti otroka. Bolniki, ki so zaskrbljeni glede svoje plodnosti naj se o tem in o načrtovanju družine pred začetkom zdravljenja posvetujejo s svojim zdravnikom.

Med zdravljenjem z zdravilom Potactasol ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Potactasol lahko povzroči utrujenost in šibkost. Če se vam pojavita, ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo Potactasol vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar pomeni, da je praktično "brez natrija".

3. Kako se uporablja zdravilo Potactasol

Odmerek zdravila Potactasol bo odvisen od:

- bolezni, zaradi katere se zdravite,
- vaše telesne površine (m^2),
- izvidov preiskav krvi, opravljenih pred zdravljenjem in med njim,
- tega, kako dobro prenašate zdravljenje.

Odrasli

Rak jajčnika in drobnocelični pljučni rak

Običajen odmerek je 1,5 mg na m^2 telesne površine enkrat na dan 5 dni. Tak cikel zdravljenja boste praviloma prejeli vsake 3 tedne.

Rak materničnega vratu

Običajen odmerek je 0,75 mg na m^2 telesne površine enkrat na dan 3 dni. Tak cikel zdravljenja boste praviloma prejeli vsake 3 tedne.

Za zdravljenje raka materničnega vratu bo uporabljeno skupaj z drugimi zdravili proti raku, ki vsebujejo cisplatin. Za več informacij o cisplatinu glejte navodilo za uporabo cisplatina.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Zdravnik vam bo morda moral zmanjšati odmerek, glede na vaše delovanje ledvic.

Priprava zdravila Potactasol

Topotekan je na voljo kot prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. Prašek je treba raztopiti in dobljeni koncentrat pred uporabo dodatno razredčiti.

Dajanje zdravila Potactasol

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala pripravljeno in razredčeno raztopino zdravila Potactasol v infuziji (kapalni), po navadi v roko; infuzija bo trajala približno 30 minut.

Če ste dobili preveč zdravila Potactasol

Ker vam bo to zdravilo dal vaš zdravnik ali medicinska sestra je malo verjetno, da boste dobili prevelik odmerek. V primeru prevelikega odmerka bo vaš zdravnik nadzoroval morebitne neželene učinke. Če ste zaskrbljeni glede odmerka, ki ste ga prejeli, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če se vam pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov, morate to **nemudoma** povedati zdravniku. Potreben je lahko sprejem v bolnišnico, ti učinki pa so lahko celo smrtno nevarni.

- **Okužbe** (zelo pogosto; pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) z znaki, kot so npr.
 - zvišana telesna temperatura
 - resno poslabšanje splošnega stanja
 - lokalni simptomi, npr. vnetje žrela ali pekoč občutek pri uriniranju
 - hude bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura in driska (ki je v redkih primerih krvava) so lahko znaki vnetja črevesa (nevtropeničnega kolitisa)

Zdravilo Potactasol lahko zmanjša vašo sposobnost za premagovanje okužb.

- **Vnetje pljuč** (redko; pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) z znaki, kot so npr.:
 - težko dihanje
 - kašelj
 - zvišana telesna temperatura

Tveganje za pojav te hude bolezni (intersticijske bolezni pljuč) je večje, če imate trenutno kakšne težave s pljuči, če ste bili predhodno obsevani ali ste dobivali kakšna zdravila, ki prizadenejo pljuča; glejte tudi poglavje 2, "Opozorila in previdnostni ukrepi". To stanje se lahko konča s smrtjo.

- **Hude alergijske (anafilaktične) reakcije** (redko; pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) z znaki, kot so npr.:
 - otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela, oteženo dihanje, nizek krvni tlak, omotičnost ali srbeč izpuščaj.

Med drugimi neželenimi učinki zdravila Potactasol so:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Občutek splošne šibkosti in utrujenosti, kar sta lahko simptoma zmanjšanega števila rdečih krvnih celic (anemije). V nekaterih primerih je lahko potrebna transfuzija.
- Zmanjšanje števila krožečih belih krvnih celic (levkocitov) v krvi. Nenormalno majhno število nevtrofilnih granulocitov (vrste belih krvnih celic) v krvi, z zvišano telesno temperaturo ali brez nje.
- Nenavadne podplutbe ali krvavitve, ki so včasih hude in so posledica zmanjšanega števila krvnih ploščic (trombocitov), potrebnih za strjevanje krvi.

- Hujšanje in izguba teka (neješčnost), utrujenost, šibkost.
- Siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, zaprtje.
- Vnetje sluznice v ustih in prebavilih.
- Zvišana telesna temperatura.
- Izpadanje las.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Alergijske (preobčutljivostne) reakcije (vključno z izpuščajem).
- Nenormalno velika koncentracija bilirubina, razgradne snovi, ki nastaja v jetrih med razgradnjo rdečih krvnih celic. Med simptomi je lahko porumenelost kože (zlatenica).
- Zmanjšano število vseh krvnih celic (pancitopenija).
- Slabo počutje.
- Resna okužba krvi, ki je lahko usodna.
- Srbenje (pruritus).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- Oteklost zaradi kopičenja tekočine (angioedema), npr. okrog oči in ustnic ter v dlaneh, stopalih in žrelu. Če je huda, lahko povzroči težave z dihanjem.
- Srbeč izpuščaj (ali koprivnica).

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- Blage bolečine in vnetje na mestu injiciranja zaradi naključnega prehajanja zdravila v okoliško tkivo (ekstravazacija), npr. zaradi iztekanja.

Pogostnost neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- hude bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje krvi, črno ali krvavo blato (to so lahko simptomi gastrointestinalne perforacije ali predrtja stene prebavil),
- razjede v ustih, oteženo požiranje, bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje, driska, kri v blatu (to so lahko znaki in simptomi vnetja sluznice v ustih, želodcu in/ali črevesu [vnetje sluznic]).

Če se zdravite zaradi raka materničnega vratu, se vam lahko neželeni učinki pojavijo tudi zaradi drugega zdravila (cisplatina), ki ga boste dobili skupaj z zdravilom Potactasol.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Potactasol

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjevanje po pripravi in razredčenju

Kemična in fizikalna stabilnost koncentrata sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 ± 2 °C v normalnih svetlobnih pogojih in za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, če je zaščiten pred svetlobo.

Fizikalno-kemična stabilnost raztopine zdravila po redčenju v raztopinah za infundiranje (0,9 % NaCl in 5 % glukoza) je dokazana za 4 ure pri sobni temperaturi v normalnih svetlobnih pogojih, na vzorcih pripravljenih in shranjenih za 12 ur oz. 24 ur pri temperaturi 25 ± 2 °C in potem redčenih.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če ni priprava/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične snovi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Potactasol

- Učinkovina je topotekan. Ena viala vsebuje 1 mg ali 4 mg topotekana (v obliki klorida). Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 1 mg topotekana.
- Druge sestavine so: manitol (E421), vinska kislina (E334), klorovodikova kislina (E507) in natrijev hidroksid (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Potactasol in vsebina pakiranja

Zdravilo Potactasol je na voljo v vialah iz brezbarvnega stekla tipa I s sivim brombutilnim zamaškom in aluminijsko zaporo s plastično snemno zaporko. Viale so lahko obdane z zaščitnim ovojem ali so brez njega. Viala vsebuje 1 mg ali 4 mg topotekana.

Vsako pakiranje vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandija

Izdelovalec:

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bukarešta
Romunija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/YYYY}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<https://www.ema.europa.eu>.

--
Informacije namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Potactasol

NAVODILA ZA UPORABO

Priprava in razredčenje pred uporabo

Pred infundiranjem je treba Potactasol prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje pripraviti z ustrezno količino vode za injekcije, in sicer takole:

- Potactasol 1 mg z 1,1 ml vode za injekcije (ker vsebuje 10 % prepolnjenja)
- Potactasol 4 mg s 4 ml vode za injekcije

S pripravo nastane koncentrat, ki vsebuje 1 mg topotekana na ml.
Ta koncentrat (1 mg/ml) je treba pred uporabo razredčiti.

Količino pripravljenega koncentrata, ki ustreza izračunanemu individualnemu odmerku, je treba dodatno razredčiti bodisi z raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml(0,9 %) ali 5-odstotno (m/v) glukozo, do končne koncentracije od 25 do 50 mikrogramov na ml raztopine za infundiranje, na primer:

	Količina za raztopino 25 mikrogramov/ml	Količina za raztopino 50 mikrogramov/ml
1 ml raztopine topotekana 1 mg/ml	Dodajte 39 ml, da boste dobili 40 ml	Dodajte 19 ml, da boste dobili 20 ml
4 ml raztopine topotekana 1 mg/ml	Dodajte 156 ml, da boste dobili 160 ml	Dodajte 76 ml, da boste dobili 80 ml

Shranjevanje po pripravi in redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost koncentrata je dokazana za 24 ur pri temperaturi $25 \pm 2^\circ\text{C}$ v normalnih svetlobnih razmerah in za 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8°C , če je zdravilo zaščiteno pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost raztopine **po redčenju** koncentrata z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje je dokazana za 4 ure pri temperaturi $25 \pm 2^\circ\text{C}$ v normalnih svetlobnih razmerah. Koncentrati, ki so bili testirani, so bili shranjenih pri temperaturi $25 \pm 2^\circ\text{C}$ za 12 ur in 24 ur in potem razredčeni.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8°C , razen če je bila priprava/razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Ravnanje z zdravilom in odstranjevanje

Upoštevati morate običajne postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje, in sicer:

- Osebe mora biti ustrezno izurjeno za rekonstitucijo in redčenje zdravila.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebe, ki pripravlja zdravilo, mora med rekonstitucijo in redčenjem nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.

- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi jih morate takoj sprati z veliko količino vode.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah.