

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Topotekan Actavis 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

rumen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri bolnikih z relapsom drobnoceličnega pljučnega raka, pri katerih ponovno zdravljenje s terapijo prve izbire ni primerno (glejte poglavje 5.1).

Topotekan v kombinaciji s cisplatinom je indiciran pri bolnicah s ponovitvijo karcinoma 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 se opraviči zdravljenje s kombinacijo (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 zdravila naj vedno poteka pod nadzorom zdravnika z izkušnjami na področju kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

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

Pred prvim ciklom 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 transfuziji, če je potrebna).

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 ciklih po pet zaporednih dni in s tritedenskimi presledki med začetki vsakega

cikla zdravljenja. Če ga bolniki dobro prenašajo, smemo z zdravljenjem nadaljevati, dokler je bolezen v progresiji (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Nadaljevalni 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 ≥ 9 g/dl (po transfuziji, če je le-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.

Če izberete 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, morate odmerek zmanjšati po $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ do $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali nato do $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, če je treba).

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

Karcinom materničnega vratu

Začetni odmerek

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 enkrat na dan. 1. dan po prejetju 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 ciklov ali dokler je bolezen v progresiji.

Naslednji odmerki

Bolnica topotekana ne sme prejeti, če število nevtrofilcev ni večje ali enako $1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov večje ali enako $100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina večja ali enaka 9 g/dl (po transfuziji, če je le-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.

Če izberete zmanjšanje odmerka za bolnike, 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 jim je bilo zdravljenje odloženo zaradi nevtropenije, morate odmerek za naslednje cikle zmanjšati za 20% na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali nato na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, če je treba).

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

Odmernjenje pri bolnikih z ledvično okvaro

Samostojno zdravljenje (drobnocelični pljučni karcinom)

Za zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina < 20 ml/min ne moremo priporočiti ustreznih odmerkov, saj imamo premalo izkušenj. Omejena količina podatkov, ki je na voljo, kaže, da je treba pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro odmerek zmanjšati. Priporočeni odmerek topotekana kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnikov z drobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki imajo očistek kreatinina med 20 in 39 ml/min je $0,75 \text{ mg/m}^2$ na 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 serumskega kreatinina manjšo

ali enako 1,5 mg/dl. Če med zdravljenjem s kombinacijo topotekan/cisplatin vrednost serumskega kreatinina preseže 1,5 mg/dl, je priporočljivo pregledati navodila za predpisovanje cisplatina glede kakršnegakoli zmanjšanja odmerka cisplatina ali nadaljevanju zdravljenja. Če se pri bolnicah z rakom materničnega vratu zdravljenje s cisplatinom ukine, za nadaljevanje zdravljenja samo s topotekanom ni zadostnih podatkov.

Pediatrična populacija

Izkušnje pri otrocih so nezadostne, zato ni mogoče dati priporočil za zdravljenje pediatričnih bolnikov z zdravilom Topotekan Actavis (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Topotekan Actavis je za intravensko infundiranje po rekonstituciji in redčenju.

Pred uporabo ga je potrebno rekonstruirati in nato še nadalje redčiti (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 stik s očmi, 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

Topotekan je kontraindiciran pri:

- bolnikov, ki imajo v anamnezi hudo preobčutljivostno reakcijo na za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1;
- bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6);
- bolnikov, ki imajo hudo depresijo kostnega mozga že pred začetkom prvega cikla, kar je razvidno iz izhodiščnega števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost je odvisna od odmerka, zato je treba bolnikom redno nadzorovati 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 smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.8).

S topotekanom povzročena nevtropenija lahko povzroči nevtropenični kolitis. Med kliničnimi preskušanji 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 (ILD - interstitial lung disease), nekateri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Med osnovnimi dejavniki tveganja so anamneza ILD, 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 nakazujejo ILD (npr. kašelj, zvišana telesna temperatura, dispneja).

in/ali hipoksija); če je diagnoza intersticijske bolezni pljuč potrjena, je treba zdravljenje s topotekanom prekiniti.

Uporaba samega topotekana in topotekana v kombinaciji s cisplatinom je pogosto povezana s pojavom klinično pomembne trombocitopenije. To je treba upoštevati pri predpisovanju topotekana, npr. pri bolnikih, pri katerih obstaja večje tveganje za pojav krvavitve tumorja.

Kot je bilo pričakovati, se bolniki v slabšem telesnem stanju ($PS > 1$) slabše odzivajo na zdravilo in pri njih tudi pogostejše opazimo zaplete, kot so zvišana telesna temperatura, okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da se bolnikovo telesno stanje ob začetku zdravljenja natančno oceni in zagotovi, da se ne poslabša na stanje 3.

Z uporabo topotekana za zdravljenje bolnikov s hudimi motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) ali s hudo okvaro jetrne funkcije, ki je posledica ciroze (serumski bilirubin ≥ 10 mg/dl), nimamo dovolj izkušenj. Pri teh skupinah bolnikov zdravljenje s topotekanom ni priporočljivo.

Le manjše število bolnikov z jetrno okvaro (vrednost serumskega bilirubina med 1,5 in 10 mg/dl) je prejelo intravenski odmerek 1,5 mg/m² po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili manjši očistek topotekana. Vseeno za sedaj nimamo na voljo zadostne količine podatkov, da bi priporočili odmerek za to skupino bolnikov.

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

Farmakokinetične študije medsebojnega delovanja zdravila z drugimi zdravili *in vivo* pri ljudeh niso bile izvedene.

Topotekan ne zavira encimov humanega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). V populacijski študiji po intravenski aplikaciji niso zasledili, da bi sočasno dajanje granisetrona, ondansetrona, morfina ali kortikosteroidov pomembneje vplivalo na farmakokinetiko celokupnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pri sočasni uporabi topotekana z drugimi kemoterapevtiki bo 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 damo pripravek s platino na 1. ali 5. dan dajanja topotekana. Če dajemo cisplatin ali karboplatin na 1. dan dajanja topotekana, je potrebno zaradi boljšega prenašanja zmanjšati odmerek teh zdravil v primerjavi z odmerki, ki jih lahko dajemo, kadar damo platinove spojine 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) 12 bolnikom z rakom jajčnika so 5. dan opazili rahlo povečanje vrednosti AUC (12%, $n=9$) in C_{max} (23%, $n=11$). Verjetnost, da bi to povečanje imelo klinični pomen je majhna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcijska zaščita pri moških in ženskah

Kot velja za vsako citotoksično kemoterapijo, je treba svetovati uporabo učinkovite kontracepcijske zaščite, če kateri od partnerjev dobiva terapijo s topotekanom.

Ženske v rodni dobi

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 treba ženskam v rodni dobi povedati, da med zdravljenjem s topotekanom ne smejo zanositi.

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 kontraindiciran med obdobjem dojenja (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 moško plodnost) ni mogoče izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Preskušanja za določitev odmerka, ki so zajela 523 bolnic z recidivom raka jajčnika in 631 bolnikov z recidivom drobnoceličnega pljučnega raka, so pokazala, da so toksični učinki, ki omejujejo odmerke 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 med kliničnimi preskušanji so bili neželeni učinki topotekana enaki 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 bili ti neželeni učinki opaženi tudi pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom in jih niso pripisali topotekanu. Za celoten seznam neželenih učinkov, povezanih s cisplatinom, glejte podatke za predpisovanje cisplatina.

V nadaljevanju navajamo povzetek podatkov o varnosti topotekana kot samostojnega zdravila.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V nadaljevanju navajamo neželene učinke, razvrščene v razrede po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Pogostnost je definirana z izrazi: 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri in ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: okužba

Pogosti: sepsa¹

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Pogosti: pancitopenija
Ni znano: hude krvavitve (povezane 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
mukozitis

²Kot zaplet nevtropenije, nastale zaradi topotekana, so bili opisani primeri nevtropeničnega kolitisa, tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

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: pireksija
astenija
utrujenost

Pogosti: splošno slabo počutje

Zelo redki: ektravazacija³
³Ektravazacija je bila opisana zelo redko. Reakcije so bile blage in praviloma niso zahtevale specifičnega zdravljenja.

Pojavnost zgoraj navedenih neželenih učinkov je lahko pogostejša pri bolnikih s slabšim telesnim stanjem (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.

Opis posameznih neželenih učinkov

Hematološki

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

Trombocitopenija: Huda oblika (število trombocitov manjše od $25 \times 10^9/l$) pri 25% bolnikov (8% ciklov zdravljenja); zmerna (število trombocitov med $25,0$ in $50,0 \times 10^9/l$) pa pri 25% bolnikov (15% ciklov zdravljenja). Mediana časa do pojava hude trombocitopenije je bila 15. dan, mediana trajanja trombocitopenije pa pet dni. V 4% ciklov zdravljenja so bile uporabljene transfuzije trombocitov. Poročila o resnih zapletih, povezanih s trombocitopenijo, vključno s smrtnimi primeri in krvavitvami tumorjev, so bila redka.

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

Nehematološki

Pogostejši nehematološki učinki so bile gastrointestinalne težave, kot so navzea (52%), bruhanje (32%), driska (18%), zaprtje (9%) in mukozitis (14%). Hude oblike (3. ali 4. stopnje) navzea (4%), bruhanje (3%), driska (2%) in mukozitis (1%).

4% bolnikov je imelo blage bolečine v trebuhu.

Med zdravljenjem s topotekanom so pri približno 25% bolnikov opazili utrujenost, pri 16% pa astenijo. Pojavnost take hude oblike utrujenosti kot astenije (3. ali 4. stopnje) je bila 3%.

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

Drugi hujši učinki, ki so se pojavili pri bolnikih in so jih ocenili kot posledico ali možno posledico zdravljenja s topotekanom, so bili anoreksija (12%), občutek slabosti (3%) in hiperbilirubinemija (1%).

O preobčutljivostnih reakcijah, vključno z izpuščajem, urtikarijo, angioedemom in anafilaktičnimi reakcijami so poročali redko. Med kliničnimi preskušnji so o izpuščaju poročali pri 4% bolnikov in o pruritusu 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

Poročali so o prevelikem odmerjanju pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z intravenskim topotekanom (do 10-kratni priporočeni odmerek) in topotekanom v kapsulah (do 5-kratni priporočeni odmerek). Opazovani znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so v skladu z znanimi neželenimi učinki topotekana (glejte poglavje 4.8). Primarna zapleta prevelikega odmerjanja sta predvsem supresija kostnega mozga in mukozitis. Poleg tega so poročali o zvišanih vrednostih jetrnih encimov v primeru prevelikega odmerjanja z intravensko danim topotekanom.

Antidot za preveliko odmerjanje s topotekanom ni znan. Nadaljnje ravnanje mora biti klinično indicirano ali priporočeno s strani nacionalnega centra za zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX17

Protitumorsko delovanje topotekana vključuje zaviranje encima topoizomerase I, tesno povezanega s podvojevanjem DNA, saj sprošča torzijsko napetost, ki nastopa pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira delovanje topoizomerase I, tako da stabilizira kovalentni kompleks tega encima in ene verige DNA, ki je vmesni produkt katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomerase I je razpad posameznih verig DNA, na katere se veže encim, na dele.

Relaps drobnoceličnega pljučnega raka

V raziskavi III. faze (študija 478) so primerjali zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo (NPO) (n = 71) in NPO samo (n = 70). Raziskava je bila opravljena pri bolnikih, pri katerih je po zdravljenju s terapijo prve izbire prišlo do relapsa (srednji čas do progresije, ki je minil od zdravljenja s terapijo prve izbire: 84 dni za zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z NPO; 90 dni za zdravljenje z NPO samo) 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 skupni, ki je bila deležna le NPO (vrednost p za log-rang = 0,0104). Nekorrigirano razmerje ogroženosti za skupino s peroralnim topotekanom in NPO glede na skupino s samo NPO je bilo 0,64 (95% IZ: 0,45, 0,90). Celotno preživetje v skupini, ki je dobivala peroralni topotekan in NPO, je bilo statistično značilno boljše kot v skupni, 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 v ugodnim spremembam simptomov s peroralnim topotekanom in NPO.

Za oceno učinkovitosti peroralnega topotekana v primerjavi z intravenskim topotekanom pri bolnikih, ki se jim je pojavil recidiv ≥ 90 dni po dokončanju ene predhodne sheme kemoterapije, je bila opravljena ena študija 2. faze (študija 065) in ena študija 3. faze (študija 396) (glejte preglednico 1). Na podlagi neslepljene ocene lestvice simptomov po navedbi bolnikov samih v obeh študijah sta peroralni in intravenski topotekan pri bolnikih z recidivom občutljivega 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 ali 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% 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% IZ)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Delež odziva (%) (95% 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 % IZ)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediani čas do napredovanja (tedni) (95% 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% IZ)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

n = celotno število zdravljenih bolnikov

IZ = interval zaupanja

V drugi randomizirani raziskavi III. faze so primerjali intravenski topotekan s ciklofosfamidom, doksorubicinom in vinkristinom (CAV). Pri bolnikih z relapsom dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka je bil celoten odstotek odziva na topotekan 24,3%, na kombinacijo CAV pa 18,3%. Srednji čas do progresije je bil v obeh skupinah podoben, in sicer pri topotekanu 13,3 tedna, pri kombinaciji CAV pa 12,3 tedna. Srednji čas preživetja bolnikov v skupini, ki je prejela topotekan je bil 25,0 tednov, v skupini, ki je prejela kombinacijo CAV pa 24,7 tedna. Razmerje tveganja za preživetje z intravenskim topotekanom relativno glede na kombinacijo CAV je bilo 1,04 (95% interval zaupanja: 0,78-1,40).

Odstotek odziva na topotekan pri kombiniranem režimu zdravljenja drobnoceličnega pljučnega raka (n = 480))) pri bolnikih z relapsom bolezni, dovzetne na zdravljenje s terapijo prve izbire je bil 20,2%.

Srednji čas preživetja je bil 30,3 tednov (95% interval zaupanja: 27,6; 33,4).

V skupini bolnikov z neodzivnim drobnoceličnim pljučnim rakom (obliko, ki se ne odziva na zdravljenje s terapijo prve izbire) je bil odziv na topotekan 4,0%.

Karcinom materničnega vrata

Randomizirano primerjalno preskušanje III. faze, ki ga je izvedla ginekološka onkološka skupina (GOG 0179), je primerjalo topotekan in cisplatin (n = 147) s cisplatinom samim (n = 146) pri zdravljenju histološko potrjenega persistentnega rekurentnega karcinoma materničnega vrata ali karcinoma materničnega vrata v stadiju IVB, kjer kurativno zdravljenje s kirurškim posegom in/ali radiacijo ni bilo primerno. Pri vmesni analizi je imela kombinacija topotekana in cisplatina statistično pomembno korist na skupno 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/m² 1. dan na 21 dni	Cisplatin 50 mg/m² 1. dan + Topotekan 0,75 mg/m²/dan x 3 na 21 dni
Preživetje (meseci)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana vrednost (95 %	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)

interval zaupanja)		
Razmerje tveganja (95 % interval zaupanja)	0.76 (0.59-0.98)	
Log rank p-vrednost	0.033	
Bolniki brez predhodne cisplatinske kemoradioterapije		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Preživetje (meseci)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana vrednost (95 % interval zaupanja)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Razmerje tveganja (95 % interval zaupanja)	0.51 (0.31, 0.82)	
Bolniki s predhodno cisplatinsko kemoradioterapijo		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Preživetje (meseci)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana vrednost (95 % interval zaupanja)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Razmerje tveganja (95 % interval zaupanja)	0.85 (0.59, 1.21)	

Pri bolnicah (n = 39) s ponovitvijo v 180 dneh po kemoradioterapiji s cisplatinom je bila mediana vrednost preživetja v skupini, ki je prejela topotecan in cisplatin, 4,6 meseca (95% interval zaupanja: 2,6; 6,1), v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 4,5 meseca (95% intervala zaupanja: 2,9; 9,6), razmerje tveganja 1,15 (0,59; 2,23). Pri bolnicah (n = 102) s ponovitvijo po 180 dneh je bila mediana vrednost preživetja v skupini, ki je prejela topotecan in cisplatin, 9,9 meseca (95% interval zaupanja: 7; 12,6) v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 6,3 meseca (95% interval zaupanja: 4,9; 9,5), razmerje tveganja 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrična populacija

Topotecan so proučevali tudi pri otrocih, vendar je podatkov o učinkovitosti in varnosti pri tej skupini bolnikov malo.

Med odprtim preskušanjem pri otrocih (n = 108, razpon starosti: dojenčki do 16 let) z rekurentnim ali progresivnim solidnim tumorjem so otroci topotecan prejeli v začetnem odmerku 2,0 mg/m² v obliki 30-minutne infuzije 5 dni. Zdravljenje se je ponavljalo vsake 3 tedne in trajalo do 1 leta, odvisno od odziva na zdravljenje. Vključene so bile naslednje vrste tumorjev: Ewingov sarkom/primitivni neuroektodermalni tumor, neuroblastom, osteoblastom in rabdomiosarkom. Protitumorsko delovanje je bilo dokazano predvsem pri bolnikih z neuroblastomom. Pri otrocih z rekurentnimi in neodzivnimi solidnimi tumorji je bila toksičnost topotekana podobna toksičnosti, ki je že bila opažena pri odraslih bolnikih. V tej študiji je šestinštirideset (43%) bolnikov po 192 (42,1%) ciklih prejelo G-CSF, petinšestdeset (60%) bolnikov je po 139 (30,5%) ciklih prejelo transfuzijo eritrocitov, petdeset (46) bolnikov pa po 159 (34,9) ciklih transfuzijo trombocitov. Pri otrocih z neodzivnimi solidnimi tumorji je bil v farmakokinetični študiji na osnovi odmerka pogojene toksičnosti za mielosupresijo določen največji tolerantni odmerek 2,0 mg/m²/dan pri uporabi G-CSF i 1,4 mg/m²/dan brez uporabe G-CSF (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ugotovili so, da je plazemski očistek topotekana po intravenskem infundiranju v odmerku 0,5–1,5 mg/m² 5 zaporednih dni pri času infuzije 30 minut visok, in sicer 62 l/h (SD 22), kar pomeni približno 2/3 pretoka krvi skozi jetra. Topotecan ima tudi velik volumen porazdelitve, približno 132 l (SD 57), in sorazmerno kratko razpolovno dobo, 2-3 ure. Med primerjavo farmakokinetičnih parametrov nismo ugotavljali razlik med farmakokinetičnimi podatki v 5 dneh uporabe topotekana. 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 po večkratnem odmerjanju spremenila. Predklinične študije kažejo, da se topotekan le malo veže na beljakovine v plazmi (35%), precej enakomerno pa se razporedi med krvnimi celicami in plazmo.

Izločanje topotekana je pri človeku le delno raziskano. V glavnem se presnavlja s hidrolizo laktonskega obroča do karboksilata 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 izvorna učinkovina) so odkrili v urinu, plazmi in blatu. Tako za skupni topotekan kot topotekan lakton je srednje razmerje AUC-jev presnovek: izvorna učinkovina manjše od 10 %. V urinu so odkrili O-glukuronidacijski presnovek topotekana in N-desmetil topotekan.

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

V raziskavi *in vitro*, v kateri so uporabili mikrosome človeških jeter, so opazili nastanek majhne količine N-desmetiliranega 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 dihidropirimidina in ksantinoksidaze pri človeku.

Pri dajanju v kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan od 1. do 5. dne) je bil 5. dan očistek topotekana v primerjavi s 1. dnem manjši (19,4 l/uro/m² v primerjavi s 21,3 l/uro/m² (n = 9)) (glejte poglavje 4.5).

Plazemski očistek pri bolnikih z jetrno okvaro (serumski bilirubin 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%.

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 ledvično okvaro 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 ur.

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

Pediatrični bolniki

Farmakokinetika topotekana, ki so ga dajali v obliki 30-minutne infuzije 5 dni, je bila ovrednotena 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 odmerke od 1,4 mg/m² do 2,4 mg/m². V drugi študiji so otroci (n = 8), mladostniki (n = 3) in mlajši odrasli (n = 3) z levkemijo prejeli odmerke od 2,0 mg/m² do 5,2 mg/m². V teh študijah ni bilo zaznati 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 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 smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viale
3 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 razredčenju** 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.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja pripravljenega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklene vial (5 ml) iz brezbarvnega stekla tipa I s sivim brombutilnim zamaškom in aluminijsko zaporo s plastično snemno zaporko vsebujejo 1 mg topotekana. Ena viala je obdana z zaščitno oblogo.

Topotekan Actavis je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Topotekan Actavis 1 mg viala morate rekonstituirati z 1,1 ml vode za injekcije. Ker vsebuje Topotekan Actavis 10% prebitek, ima nastala bledo rumena raztopina koncentracijo 1 mg topotekana na ml. Ustrezno količino tako pripravljene raztopine morate še dodatno razredčiti z 9 mg/ml (0,9%) intravensko infuzijsko raztopino natrijevega klorida ali s 50 mg/ml (5%) infuzijsko raztopino glukoze, da nastane končni pripravek s koncentracijo med 25 in 50 mikrogramov/ml.

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

1. Zdravilo mora pripraviti in razredčiti usposobljeno osebje.
2. Zdravilo je treba pripraviti v prostoru, ki je temu namenjen, in v aseptičnih pogojih.
3. Osebje mora nositi ustrezne zaščitne rokavice, očala, haljo in masko.
4. 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.
5. Če zdravilo pride v stik s kožo, je treba prizadeti predel sprati z veliko količino vode. Potem, ko snamete rokavice, si vedno umijte roke.
6. Noseče članice osebja ne smejo delati s citotoksičnimi pripravki.
7. Pri odstranjevanju predmetov (brizg, igel itn.), uporabljenih za pripravo in/ali razredčenje citotoksičnih zdravil, sta potrebna ustrezna skrb in upoštevanje previdnostnih ukrepov. Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Vso opremo za dajanje zdravila ali čiščenje, vključno z rokavicami, je treba dati v vreče za odlaganje zelo tveganega odpadka za upepelitev pri visoki temperaturi. Tekoče odpadke je mogoče sprati z veliko količino vode.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/536/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24 julij 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 6 junij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Topotekan Actavis 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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 prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri bolnikih z relapsom drobnoceličnega pljučnega raka, pri katerih ponovno zdravljenje s terapijo prve izbire ni primerno (glejte poglavje 5.1).

Topotekan v kombinaciji s cisplatinom je indiciran pri bolnicah s ponovitvijo karcinoma 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 se opraviči zdravljenje s kombinacijo (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 zdravila naj vedno poteka pod nadzorom zdravnika z izkušnjami na področju kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

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

Pred prvim ciklom 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 transfuziji, če je potrebna).

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 ciklih po pet zaporednih dni in s tritedenskimi presledki med začetki vsakega

cikla zdravljenja. Če ga bolniki dobro prenašajo, smemo z zdravljenjem nadaljevati, dokler je bolezen v progresiji (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Nadaljevalni 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 ≥ 9 g/dl (po transfuziji, če je le-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.

Če izberete 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, morate odmerek zmanjšati po $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ do $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali nato do $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, če je treba).

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

Karcinom materničnega vratu

Začetni odmerek

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 enkrat na dan. 1. dan po prejetju 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 ciklov ali dokler je bolezen v progresiji.

Naslednji odmerki

Bolnica topotekana ne sme prejeti, če število nevtrofilcev ni večje ali enako $1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov večje ali enako $100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina večja ali enaka 9 g/dl (po transfuziji, če je le-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.

Če izberete zmanjšanje odmerka za bolnike, 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 jim je bilo zdravljenje odloženo zaradi nevtropenije, morate odmerek za naslednje cikle zmanjšati za 20% na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali nato na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, če je treba).

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

Odmernjenje pri bolnikih z ledvično okvaro

Samostojno zdravljenje (drobnocelični pljučni karcinom)

Za zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$ ne moremo priporočiti ustreznih odmerkov, saj imamo premalo izkušenj. Omejena količina podatkov, ki je na voljo, kaže, da je treba pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro odmerek zmanjšati. Priporočeni odmerek topotekana kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnikov z drobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki imajo očistek kreatinina med 20 in 39 ml/min je $0,75 \text{ mg/m}^2$ na 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 serumskega kreatinina manjšo

ali enako 1,5 mg/dl. Če med zdravljenjem s kombinacijo topotekan/cisplatin vrednost serumskega kreatinina preseže 1,5 mg/dl, je priporočljivo pregledati navodila za predpisovanje cisplatina glede kakršnegakoli zmanjšanja odmerka cisplatina ali nadaljevanju zdravljenja. Če se pri bolnicah z rakom materničnega vratu zdravljenje s cisplatinom ukine, za nadaljevanje zdravljenja samo s topotekanom ni zadostnih podatkov.

Pediatrična populacija

Izkušnje pri otrocih so nezadostne, zato ni mogoče dati priporočil za zdravljenje pediatričnih bolnikov z zdravilom Topotekan Actavis (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Topotekan Actavis je za intravensko infundiranje po rekonstituciji in redčenju. Pred uporabo ga je potrebno rekonstruirati in nato še nadalje redčiti (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 stik s očmi, 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

Topotekan je kontraindiciran pri:

- bolnikov, ki imajo v anamnezi hudo preobčutljivostno reakcijo na za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1;
- bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6);
- bolnikov, ki imajo hudo depresijo kostnega mozga že pred začetkom prvega cikla, kar je razvidno iz izhodiščnega števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost je odvisna od odmerka, zato je treba bolnikom redno nadzorovati 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 smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.8).

S topotekanom povzročena nevtropenija lahko povzroči nevtropenični kolitis. Med kliničnimi preskušanji 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 (ILD - interstitial lung disease), nekateri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Med osnovnimi dejavniki tveganja so anamneza ILD, 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 nakazujejo ILD (npr. kašelj, zvišana telesna temperatura, dispneja).

in/ali hipoksija); če je diagnoza intersticijske bolezni pljuč potrjena, je treba zdravljenje s topotekanom prekiniti.

Uporaba samega topotekana in topotekana v kombinaciji s cisplatinom je pogosto povezana s pojavom klinično pomembne trombocitopenije. To je treba upoštevati pri predpisovanju topotekana, npr. pri bolnikih, pri katerih obstaja večje tveganje za pojav krvavitve tumorja.

Kot je bilo pričakovati, se bolniki v slabšem telesnem stanju ($PS > 1$) slabše odzivajo na zdravilo in pri njih tudi pogostejše opazimo zaplete, kot so zvišana telesna temperatura, okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da se bolnikovo telesno stanje ob začetku zdravljenja natančno oceni in zagotovi, da se ne poslabša na stanje 3.

Z uporabo topotekana za zdravljenje bolnikov s hudimi motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) ali s hudo okvaro jetrne funkcije, ki je posledica ciroze (serumski bilirubin ≥ 10 mg/dl), nimamo dovolj izkušenj. Pri teh skupinah bolnikov zdravljenje s topotekanom ni priporočljivo.

Le manjše število bolnikov z jetrno okvaro (vrednost serumskega bilirubina med 1,5 in 10 mg/dl) je prejelo intravenski odmerek 1,5 mg/m² po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili manjši očistek topotekana. Vseeno za sedaj nimamo na voljo zadostne količine podatkov, da bi priporočili odmerek za to skupino bolnikov.

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

Farmakokinetične študije medsebojnega delovanja zdravila z drugimi zdravili *in vivo* pri ljudeh niso bile izvedene.

Topotekan ne zavira encimov humanega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). V populacijski študiji po intravenski aplikaciji niso zasledili, da bi sočasno dajanje granisetrona, ondansetrona, morfina ali kortikosteroidov pomembneje vplivalo na farmakokinetiko celokupnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pri sočasni uporabi topotekana z drugimi kemoterapevtiki bo 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 damo pripravek s platino na 1. ali 5. dan dajanja topotekana. Če dajemo cisplatin ali karboplatin na 1. dan dajanja topotekana, je potrebno zaradi boljšega prenašanja zmanjšati odmerek teh zdravil v primerjavi z odmerki, ki jih lahko dajemo, kadar damo platinove spojine 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) 12 bolnikom z rakom jajčnika so 5. dan opazili rahlo povečanje vrednosti AUC (12%, $n=9$) in C_{max} (23%, $n=11$). Verjetnost, da bi to povečanje imelo klinični pomen je majhna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcijska zaščita moških in žensk

Kot velja za vsako citotoksično kemoterapijo, je treba svetovati uporabo učinkovite kontracepcijske zaščite, če kateri od partnerjev dobiva terapijo s topotekanom.

Ženske v rodni dobi

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 treba ženskam v rodni dobi povedati, da med zdravljenjem s topotekanom ne smejo zanositi.

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 kontraindiciran med obdobjem dojenja (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 moško plodnost) ni mogoče izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Preskušanja za določitev odmerka, ki so zajela 523 bolnic z recidivom raka jajčnika in 631 bolnikov z recidivom drobnoceličnega pljučnega raka, so pokazala, da so toksični učinki, ki omejujejo odmerke 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 med kliničnimi preskušanji so bili neželeni učinki topotekana enaki 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 bili ti neželeni učinki opaženi tudi pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom in jih niso pripisali topotekanu. Za celoten seznam neželenih učinkov, povezanih s cisplatinom, glejte podatke za predpisovanje cisplatina.

V nadaljevanju navajamo povzetek podatkov o varnosti topotekana kot samostojnega zdravila.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V nadaljevanju navajamo neželene učinke, razvrščene v razrede po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Pogostnost je definirana z izrazi: 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi primeri in ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: okužba

Pogosti: sepsa¹

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

<i>Zelo pogosti:</i>	febrilna nevtropenija nevtropenija (glejte Bolezni prebavil, spodaj) trombocitopenija anemija levkopenija
<i>Pogosti:</i>	pancitopenija
<i>Ni znano</i>	hude krvavitve (povezane s trombocitopenijo)

Bolezni imunskega sistema

<i>Pogosti:</i>	preobčutljivostna reakcija, vključno z izpuščajem
<i>Redki:</i>	anafilaktična reakcija angioedem urtikarija

Presnovne in prehranske motnje

<i>Zelo pogosti:</i>	anoreksija (ki je lahko huda)
----------------------	-------------------------------

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

<i>Redki:</i>	intersticijska bolezen pljuč (nekateri primeri s smrtnim izidom)
---------------	--

Bolezni prebavil

<i>Zelo pogosti:</i>	navzea, bruhanje in driska (vsi so lahko hudi), zaprtje bolečine v trebuhu ² mukozitis
----------------------	---

²Kot zaplet nevtropenije, nastale zaradi topotekana, so bili opisani primeri nevtropeničnega kolitisa, tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

<i>Pogosti:</i>	hiperbilirubinemija
-----------------	---------------------

Bolezni kože in podkožja

<i>Zelo pogosti:</i>	alopecija
----------------------	-----------

<i>Pogosti:</i>	srbenje
-----------------	---------

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

<i>Zelo pogosti:</i>	pireksija astenija utrujenost
----------------------	-------------------------------------

<i>Pogosti:</i>	splošno slabo počutje
-----------------	-----------------------

<i>Zelo redki:</i>	ekstravazacija ³ ³ Ekstravazacija je bila opisana zelo redko. Reakcije so bile blage in praviloma niso zahtevale specifičnega zdravljenja.
--------------------	---

Pojavnost zgoraj navedenih neželenih učinkov je lahko pogostejša pri bolnikih s slabšim telesnim

stanjem (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.

Opis posameznih neželenih učinkov

Hematološki

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

Trombocitopenija: Huda oblika (število trombocitov manjše od $25 \times 10^9/l$) pri 25% bolnikov (8% ciklov zdravljenja); zmerna (število trombocitov med $25,0$ in $50,0 \times 10^9/l$) pa pri 25% bolnikov (15% ciklov zdravljenja). Mediana časa do pojava hude trombocitopenije je bila 15. dan, mediana trajanja trombocitopenije pa pet dni. V 4% ciklov zdravljenja so bile uporabljene transfuzije trombocitov. Poročila o resnih zapletih, povezanih s trombocitopenijo, vključno s smrtnimi primeri in krvavitvami tumorjev, so bila redka.

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

Nehematološki

Pogostejši nehematološki učinki so bile gastrointestinalne težave, kot so navzea (52%), bruhanje (32%), driska (18%), zaprtje (9%) in mukozitis (14%). Hude oblike (3. ali 4. stopnje) navzea (4%), bruhanje (3%), driska (2%) in mukozitis (1%).

4% bolnikov je imelo blage bolečine v trebuhu.

Med zdravljenjem s topotekanom so pri približno 25% bolnikov opazili utrujenost, pri 16% pa astenijo. Pojavnost tako hude oblike utrujenosti kot astenije (3. ali 4. stopnje) je bila 3%.

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

Drugi hujši učinki, ki so se pojavili pri bolnikih in so jih ocenili kot posledico ali možno posledico zdravljenja s topotekanom, so bili anoreksija (12%), občutek slabosti (3%) in hiperbilirubinemija (1%).

O preobčutljivostnih reakcijah, vključno z izpuščajem, urtikarijo, angioedemom in anafilaktičnimi reakcijami so poročali redko. Med kliničnimi preskušnji so o izpuščaju poročali pri 4% bolnikov in o pruritusu 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

Poročali so o prevelikem odmerjanju pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z intravensko danim topotekanom (do 10-kratni priporočeni odmerek) in topotekanom v kapsulah (do 5-kratni priporočeni odmerek). Opazovani znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so v skladu z znanimi neželenimi učinki topotekana (glejte poglavje 4.8). Primarna zapleta prevelikega odmerjanja sta predvsem supresija kostnega mozga in mukozitis. Poleg tega so poročali o povišanih vrednostih jetrnih encimov v primeru prevelikega odmerjanja z intravensko danim topotekanom.

Antidot za preveliko odmerjanje s topotekanom ni znan. Nadaljnje ravnanje mora biti klinično indicirano ali priporočeno s strani nacionalnega centra za zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX17

Protitumorsko delovanje topotekana vključuje zaviranje encima topoizomerase I, tesno povezanega s podvojevanjem DNA, saj sprošča torzijsko napetost, ki nastopa pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira delovanje topoizomerase I, tako da stabilizira kovalentni kompleks tega encima in ene verige DNA, ki je vmesni produkt katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomerase I je razpad posameznih verig DNA, na katere se veže encim, na dele.

Relaps drobnoceličnega pljučnega raka

V raziskavi III. faze (študija 478) so primerjali zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo (NPO) (n = 71) in NPO samo (n = 70). Raziskava je bila opravljena pri bolnikih, pri katerih je po zdravljenju s terapijo prve izbire prišlo do relapsa (srednji čas do progresije, ki je minil od zdravljenja s terapijo prve izbire: 84 dni za zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z NPO; 90 dni za zdravljenje z NPO samo) 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 skupni, ki je bila deležna le NPO (vrednost p za log-rang = 0,0104). Nekorrigirano razmerje ogroženosti za skupino s peroralnim topotekanom in NPO glede na skupino s samo NPO je bilo 0,64 (95% IZ: 0,45, 0,90). Celotno preživetje v skupini, ki je dobivala peroralni topotekan in NPO, je bilo statistično značilno boljše kot v skupni, 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, ki se jim je pojavil recidiv ≥ 90 dni po dokončanju ene predhodne sheme kemoterapije, je bila opravljena ena študija 2. faze (študija 065) in ena študija 3. faze (študija 396) (glejte preglednico 1). Na podlagi neslepljene ocene lestvice simptomov po navedbi bolnikov samih v obeh študijah sta peroralni in intravenski topotekan pri bolnikih z recidivom občutljivega 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 ali 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% 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% IZ)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Delež odziva (%) (95% 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 % IZ)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediani čas do napredovanja (tedni) (95% 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% IZ)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

n = celotno število zdravljenih bolnikov

IZ = interval zaupanja

V drugi randomizirani raziskavi III. faze so primerjali intravenski topotekan s ciklofosfamidom, doksorubicinom in vinkristinom (CAV). Pri bolnikih z relapsom dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka je bil celoten odstotek odziva na topotekan 24,3%, na kombinacijo CAV pa 18,3%. Srednji čas do progresije je bil v obeh skupinah podoben, in sicer pri topotekanu 13,3 tedna, pri kombinaciji CAV pa 12,3 tedna. Srednji čas preživetja bolnikov v skupini, ki je prejela topotekan je bil 25,0 tednov, v skupini, ki je prejela kombinacijo CAV pa 24,7 tedna. Razmerje tveganja za preživetje z intravenskim topotekanom relativno glede na kombinacijo CAV je bilo 1,04 (95% interval zaupanja: 0,78-1,40).

Odstotek odziva na topotekan pri kombiniranem režimu zdravljenja drobnoceličnega pljučnega raka (n = 480) pri bolnikih z relapsom bolezni dovzetne na zdravljenje s terapijo prve izbire je bil 20,2%. Srednji čas preživetja je bil 30,3 tednov (95% interval zaupanja: 27,6; 33,4).

V skupini bolnikov z neodzivnim drobnoceličnim pljučnim rakom (obliko, ki se ne odziva na zdravljenje s terapijo prve izbire) je bil odziv na topotekan 4,0%.

Karcinom materničnega vratu

Randomizirano pri nejalno preskušanje III. faze, ki ga je izvedla ginekološka onkološka skupina (GOG 0179), je primerjalo 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 radiacijo ni bilo primerno. Pri vmesni analizi je imela kombinacija topotekana in cisplatina statistično pomembno korist na skupno 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/m² 1. dan na 21 dni	Cisplatin 50 mg/m² 1. dan + Topotekan 0,75 mg/m²/dan x 3 na 21 dni
Preživetje (mesece)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana vrednost (95 % interval zaupanja)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)

Razmerje tveganja (95 % interval zaupanja)	0.76 (0.59-0.98)	
Log rank p-vrednost	0.033	
Bolniki brez predhodne cisplatinske kemoradioterapije		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Preživetje (meseci)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana vrednost (95 % interval zaupanja)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Razmerje tveganja (95 % interval zaupanja)	0.51 (0.31, 0.82)	
Bolniki s predhodno cisplatinsko kemoradioterapijo		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Preživetje (meseci)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana vrednost (95 % interval zaupanja)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Razmerje tveganja (95 % interval zaupanja)	0.85 (0.59, 1.21)	

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

Pediatrična populacija

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

Med odprtim preskušanjem pri otrocih (n = 108, razpon starosti: dojenčki 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 trajalo do 1 leta, odvisno od odziva na zdravljenje. Vključene so bile naslednje vrste tumorjev: Ewingov sarkom/primitivni nevriktodermalni tumor, neuroblastom, osteoblastom in rabdomiosarkom. Protitumorsko delovanje je bilo dokazano predvsem pri bolnikih z neuroblastomom. Pri otrocih z rekurentnimi in neodzivnimi solidnimi tumorji je bila toksičnost topotekana podobna toksičnosti, ki je že bila opažena pri odraslih bolnikih. V tej študiji je šestinštirideset (43%) bolnikov po 192 (42,1%) ciklih prejelo G-CSF, petinšestdeset (60%) bolnikov je po 139 (30,5%) ciklih prejelo transfuzijo eritrocitov, petdeset (46 %) bolnikov pa po 159 (34,9 %) ciklih transfuzijo trombocitov. Pri otrocih z neodzivnimi solidnimi tumorji je bil v farmakokinetični študiji na osnovi odmerka pogojene toksičnosti za mielosupresijo določen največji tolerantni odmerek 2,0 mg/m²/dan pri uporabi G-CSF i 1,4 mg/m²/dan brez uporabe G-CSF (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ugotovili so, da je plazemski očistek topotekana po intravenskem infundiranju v odmerku 0,5–1,5 mg/m² 5 zaporednih dni pri času infuzije 30 minut visok, in sicer 62 l/h (SD 22), kar pomeni približno 2/3 pretoka krvi skozi jetra. Topotekan ima tudi velik volumen porazdelitve, približno 132 l (SD 57), in sorazmerno kratko razpolovno dobo, 2-3 ure. Med primerjavo farmakokinetičnih parametrov nismo ugotavljali razlik med farmakokinetičnimi podatki v 5 dneh uporabe topotekana. 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 po

večkratnem odmerjanju spremenila. Predklinične študije kažejo, da se topotekan le malo veže na beljakovine v plazmi (35%), precej enakomerno pa se razporedi med krvnimi celicami in plazmo.

Izločanje topotekana je pri človeku le delno raziskano. V glavnem se presnavlja s hidrolizo laktonskega obroča do karboksilata 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 izvorna učinkovina) so odkrili v urinu, plazmi in blatu. Tako za skupni topotekan kot topotekan lakton je srednje razmerje AUC-jev presnovek: izvorna učinkovina manjše od 10 %. V urinu so odkrili O-glukuronidacijski presnovek topotekana in N-desmetil topotekan.

Celokupno izločanje z zdravilom povezanih snovi po petih dnevni odmerkih topotekana je bilo od 71 do 76% intravensko prejetega odmerka. Z urinom se izloči približno 51% skupnega topotekana in 3% N-desmetil topotekana. Ocenjeno je, da se z blatom izloči 18% skupnega topotekana in 1,7% N-desmetil topotekana. Presnovek N-desmetil predstavlja v povprečju manj kot 7% (razpon 4-9%) skupnih z zdravilom povezanih snovi prisotnih v urinu in blatu. Topotekan-O-glukuronid in N-desmetil topotekan-O-glukuronid sta v urinu v 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 dihidropirimidina in ksantinoksidaze pri človeku.

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

Plazemski očistek pri bolnikih z jetrno okvaro (serumski bilirubin 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%.

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 ledvično okvaro 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 ur.

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

Pediatrični bolniki

Farmakokinetika topotekana, ki so ga dajali v obliki 30-minutne infuzije 5 dni, je bila ovrednotena 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 odmerke od 1,4 mg/m² do 2,4 mg/m². V drugi študiji so otroci (n = 8), mladostniki (n = 3) in mlajši odrasli (n = 3) z levkemijo prejeli odmerke od 2,0 mg/m² 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 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 smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viale
3 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 razredčenju** 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.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja pripravljenega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklene viala (8 ml) iz brezbarvnega stekla tipa I s sivim brombutilnim zamaškom in aluminijsko zaporo s plastično snemno zaporko vsebujejo 4 mg topotekana. Ena viala je obdana z zaščitno oblogo.

Topotekan Actavis je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 1 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Topotekan Actavis 4 mg viala morate rekonstituirati s 4 ml vode za injekcije. Koncentrat je blede rumen in ima koncentracijo 1 mg topotekana na ml. Ustrezno količino tako pripravljene raztopine morate še dodatno razredčiti z 9 mg/ml (0,9%) intravensko infuzijsko raztopino natrijevega klorida ali s 50 mg/ml (5%) infuzijsko raztopino glukoze, da nastane končni pripravek s koncentracijo med 25 in 50 mikrogramov/ml.

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

1. Zdravilo mora pripraviti in razredčiti usposobljeno osebje.
2. Zdravilo je treba pripraviti v prostoru, ki je temu namenjen, in v aseptičnih pogojih.
3. Osebje mora nositi ustrezne zaščitne rokavice, očala, haljo in masko.
4. 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.
5. Če zdravilo pride v stik s kožo, je treba prizadeti predel sprati z veliko količino vode. Potem, ko snamete rokavice, si vedno umijte roke.
6. Noseče članice osebja ne smejo delati s citotoksičnimi pripravki.
7. Pri odstranjevanju predmetov (brizg, igel itn.), uporabljenih za pripravo in/ali razredčenje citotoksičnih zdravil, sta potrebna ustrezna skrb in upoštevanje previdnostnih ukrepov. Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. 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. Tekoče odpadke je mogoče sprati z veliko količino vode.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/09/536/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24 julij 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 6 junij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) 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. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega 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 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)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

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

- Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Topotekan Actavis 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 mg topotekana (v obliki 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 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 razredčenju.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično, posebna navodila za ravnanje (glejte navodilo za uporabo)

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

Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islandija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Topotekan Actavis 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
intravenska uporaba

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**

Topotekan Actavis 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg topotekana (v obliki 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 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 razredčenju.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično; posebna navodila za ravnanje (glejte navodilo za uporabo)

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.
Hafnarfjörður
Islandija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Topotekan Actavis 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
intravenska uporaba

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

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Topotekan Actavis 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Topotekan Actavis 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 medicinsko sestro.
- 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 Topotekan Actavis in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Topotekan Actavis
3. Kako jemati zdravilo Topotekan Actavis
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Topotekan Actavis
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Topotekan Actavis in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Topotekan Actavis vsebuje zdravilno učinkovino topotekan, ki pomaga uničiti tumorske celice.

Zdravilo Topotekan Actavis uporabljamo za zdravljenje:

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Topotekan Actavis

Ne uporabljajte zdravila Topotekan Actavis

- če ste alergični na topotekan ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Topotekan Actavis morate nehati dojiti.
- če imate premajhno število krvnih celic.

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Topotekan Actavis se posvetujte z zdravnikom:

- če imate kakšne težave z ledvicami. Morda bo treba odmerek zdravila Topotekan Actavis prilagoditi. Zdravila Topotekan Actavis ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.
- če imate težave z jetri. Zdravila Topotekan Actavis 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 Topotekan Actavis 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 hujše 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 Topotekan Actavis

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

Nosečnost in dojenje

Zdravila Topotekan Actavis 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.

Uporabljati morate učinkovito kontracepcijo zaščito, da v času zdravljenja ne zanosite oz. zaplodite otroka. Prosite zdravnika za nasvet.

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 Topotekan Actavis ne smete dobiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Topotekan Actavis 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 Topotekan Actavis

Odmerek zdravila Topotekan Actavis bo odvisen od:

- zdravljene bolezni,
- vašo telesno površino (m^2),
- izvidov preiskav krvi, opravljenih pred zdravljenjem in med njim,
- tega, kako dobro prenašate zdravljenje.

Odrasli

Drobnocelični pljučni rak

Običajen odmerek je 1,5 mg na m^2 telesne površine enkrat na dan 5 dni. Ta cikel zdravljenja se po navadi ponavlja na tri tedne.

Rak materničnega vratu

Običajen odmerek je 0,75 mg na m^2 telesne površine enkrat na dan 3 dni. Ta cikel zdravljenja se po navadi ponavlja na tri 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 Topotekan Actavis

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 Topotekan Actavis

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

Če ste dobili preveč zdravila Topotekan Actavis

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 Topotekan Actavis 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 Topotekan Actavis 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 zmanjšane 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.
- Okužbe.
- 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.

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 Topotekan Actavis.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, 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 Topotekan Actavis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ v normalnih svetlobnih pogojih in za 24 ur pri temperaturi od 2°C 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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 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°C do 8°C, razen če ni priprava/redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Topotekan Actavis

- Zdravilna učinkovina je topotekan. Ena viala vsebuje 1 mg ali 4 mg topotekana (v obliki klorida). Po pripravi vsebuje 1 ml koncentrata 1 mg topotekana.
- Pomožne snovi so: manitol (E421), vinska kislina (E334), klorovodikova kislina (E591) in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Topotekan Actavis in vsebina pakiranja

Zdravilo Topotekan Actavis je na voljo v vialah iz brezbarvnega stekla tipa I s sivim brombutilnim zamaškom in aluminijsko zaporo s plastično snemno zaporko. Vsaka viala je obdana z zaščitno oblogo.

Pakiranja:

1 x 1 mg viala; 5 x 1 mg viala
1 x 4 mg viala; 5 x 4 mg viala

Način in režim izdaje zdravila:

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
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

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"
Tel: +370 5 260 9615

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország

Actavis Hungary Kft.
Tel.: +36 1 501 7001

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

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

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296332601

Κύπρος

A Potanitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

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

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

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

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

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

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

INFORMACIJE NAMENJENE SAMO ZDRAVSTVENEMU OSEBJU :

Topotekan Actavis

NAVODILA ZA UPORABO

Smernice za varno ravnanje in odlaganje antineoplastičnih zdravil

1. Zdravilo mora pripraviti in razredčiti usposobljeno osebje.
2. Zdravilo je treba pripraviti v prostoru, ki je temu namenjen, in v aseptičnih pogojih.
3. Osebje mora nositi ustrezne zaščitne rokavice, očala, haljo in masko.
4. 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.
5. Če zdravilo pride v stik s kožo, je treba prizadeti predel sprati z veliko količino vode. Potem, ko snamete rokavice, si vedno umijte roke.
6. Noseče članice osebja ne smejo delati s citotoksičnimi pripravki.
7. Pri odstranjevanju predmetov (brizg, igel itn.), uporabljenih za pripravo in/ali razredčenje citotoksičnih zdravil, sta potrebna ustrezna skrb in upoštevanje previdnostnih ukrepov. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava in razredčenje pred uporabo

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

- Topotekan Actavis 1 mg z 1,1 ml vode za injekcije (ker vsebuje 10% prepolnjenja)
- Topotekan Actavis 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%) za injiciranje ali raztopino 50 mg/ml (5%) glukoze za infundiranje, 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 razredčenju

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 razredčenju** 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.

Odlaganje

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

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. Tekoče odpadke je mogoče sprati z veliko količino vode.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet