

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Topotekan Eagle 3 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 3 mg topotekana (v obliki klorida).

Ena 1 ml enodmerna viala vsebuje 3 mg topotekana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra, svetlo rumena do oranžna raztopina, pH $\leq 1,2$.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Samostojno zdravljenje s topotekanom je indicirano pri bolnikih s 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 stanjem 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

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 ≥ 9 g/dl (po transfuziji, če je le-ta potrebna).

Drobnocelični pljučni karcinom

Začetni odmerek

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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem ali več dni, ali s hudo nevtropenijo s povišano telesno temperaturo ali okužbo, ali pri bolnikih, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, morate odmerek zmanjšati za $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali ga po potrebi še dodatno zmanjšati do $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

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 prejemu odmerka topotekana bolnica prejme še intravensko infuzijo cisplatina v odmerku $50 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Takšno 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 pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev manjše od $0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem ali več dni, ali s hudo nevtropenijo s povišano telesno temperaturo ali okužbo, ali pri bolnikih, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, morate odmerek pri naslednjih ciklih zmanjšati za 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali po potrebi še dodatno zmanjšati na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Podobno je odmerke potrebno zmanjšati, če se število trombocitov zmanjša pod $25 \times 10^9/l$.

Odmerjanje 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 imajo premalo izkušenj. Majhno število podatkov, ki so na voljo, kaže, da je treba pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro odmerek zmanjšati. Priporočeni odmerek topotekana kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnic s karcinomom jajčnika in 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 kakršnega koli 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 s topotekanom (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

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).

Koncentracija topotekana v 1 ml viali je večja (3 mg/ml) kot pri drugih zdravilih s topotekanom. Pomembno je, da zdravilo Topotekan Eagle pred uporabo dodatno razredčite (glejte poglavje 6.6).

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.

Zdravilo Topotekan Eagle vsebuje večjo koncentracijo topotekana (3 mg/ml) kot druga zdravila s topotekanom za intravensko infundiranje (običajno 1 mg/ml). Zdravilo Topotekan Eagle morate razredčiti do končne koncentracije med 25 µg/ml in 50 µg/ml (glejte navodila za redčenje v poglavju 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Topotekan je kontraindiciran pri:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Topotekan Eagle je treba pred uporabo ustrezno razredčiti. Koncentracija topotekana v zdravilu Topotekan Eagle je drugačna kot pri drugih zdravilih s topotekanom (glejte dodatna navodila za redčenje v poglavju 6.6).

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.

Zdravilo Topotekan Eagle vsebuje večjo koncentracijo topotekana (3 mg/ml) kot druga zdravila s topotekanom za intravensko infundiranje (običajno 1 mg/ml). Zdravilo Topotekan Eagle morate razredčiti do končne koncentracije med 25 µg/ml in 50 µg/ml (glejte navodila za redčenje v poglavju 6.6).

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 preskušnji 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 bili opisani primeri intersticijske bolezni pljuč (IBP), nekateri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Med osnovnimi dejavniki tveganja so anamneza IBP, pljučna fibroza, rak pljuč, izpostavljenost prsnega koša obsevanju in uporaba pnevmotoksičnih zdravil in/ali kolonijo stimulirajočih faktorjev. Bolnike je treba kontrolirati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IBP (npr. kašelj, povišana telesna temperatura, dispneja in/ali hipoksija); če je diagnoza IBP 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 opažamo zaplete, kot so povišana 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 3.

Z uporabo topotekana za zdravljenje bolnikov s hudimi motenimi delovanji 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 intravensko odmerek topotekana $1,5 \text{ mg/m}^2$ po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili manjši očistek topotekana. Vseeno za sedanjost nismo na voljo zadostne količine podatkov, da bi priporočili odmerke za to skupino bolnikov.

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 človeškega 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).

Prilagoditve uporabi topotekana z drugimi kemoterapevtiki bo morda zaradi boljšega prenašanja potrebno zmanjšati odmerke 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 odmerke teh zdravil v primerjavi z odmerki, ki jih lahko dajemo, kadar damo platinove spojine na 5. dan uporabe topotekana.

Pri dajanju topotekana ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ 5 zaporednih dni) in cisplatina ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ na 1. dan) 13 bolnicam 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, morate svetovati uporabo učinkovite kontracepcijske zaščite, če se kateri od partnerjev zdravi s topotekanom.

Ženske v rodni dobi

Predklinične raziskave so pokazale, da topotekan povzroča smrt in deformacije zarodka oziroma ploda (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan škoduje plodu, zato je ženskam v rodni dobi potrebno svetovati, da med zdravljenjem s topotekanom ne smejo zanositi.

Nosečnost

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

Dojenje

Topotekan je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Čeprav ni znano, če se topotekan izloča v materino mleko, morajo matere ob začetku zdravljenja s topotekanom prenehati dojit.

Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso ugotovili učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3). Ker pa je topotekan – tako kot druga citotoksična zdravila – genotoksičen, ni mogoče izključiti učinkov na plodnost, vključno s plodnostjo samcev.

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

Med preskušnji za določitev ustreznega odmerka, v katere je bilo vključenih 523 bolnic z relapsom raka na jajčniku in 631 bolnikov z relapsom obnocočnega pljučnega raka, so ugotovili, da pri zdravljenju s topotekanom kot samostojnim zdravilom odmerek omejuje hematološka toksičnost. Toksičnost je bila predvidljiva in reverzibilna. Znakov kumulativne hematološke ali nehematološke toksičnosti niso ugotovili.

Pri kombiniranem zdravljenju raka materničnega vratu s cisplatinom med kliničnimi preskušnji 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.

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.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: nevtropenija s sočasno povišano telesno temperaturo, nevtropenija (glejte Bolezni prebavil), trombocitopenija, anemija, levkopenija.

Pogosti: pancitopenija.

Ni znano: hude krvavitve (povezane s trombocitopenijo).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

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

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzeja, bruhanje in driska (vse lahko hudo), zaprtje, abdominalna bolečina^{1*}, mukozitis.

^{1*}Poročali so o pojavu nevtropeničnega kolitisa, vključno z usodnim nevtropeničnim kolitisom, kot zapletu s topotekanom povzročene nevtropenije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: alopecija.

Pogosti: pruritus.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: anoreksija (ki je lahko huda).

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: okužba.

Pogosti: sepsa².

² Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.4).

Splošne težave in spremembe na mestu punkcije

Zelo pogosti: pireksija, astenija, utrujenost.

Pogosti: splošno slabo počutje.

Zelo redki: ekstravazacija^{3*}.

^{3*}O ekstravazaciji so poročali zelo redko. Reakcije so bile blage, specifično zdravljenje pa običajno ni bilo potrebno.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: preobčutljiva reakcija, vključno z izpuščajem.

Redki: anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: hiperbilirubinemija.

Pojavnost zgoraj navedenih neželenih dogodkov je lahko pogostejša pri bolnikih s slabšim telesnim stanjem (glejte poglavje 4.4).

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

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 povišano 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

povišano 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) motenj so ugotavljali v naslednjih odstotkih: navzea 4 %, bruhanje 3 %, driska 2 %, 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 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 opazili 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje topotekana ne poznamo antidota. Kot pomembnejši posledici prevelikega odmerjanja lahko pričakujemo predvsem supresijo kostnega mozga in mukozitis.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX07

Protitumorsko delovanje topotekana vključuje zaviranje encima topoizomeraze I, tesno povezanega s podvojevanjem DNA, saj sprošča torzijsko napetost, ki nastopa pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira delovanje topoizomeraze I, tako da stabilizira kovalentni kompleks tega encima in ene verige DNA, ki je vmesni produkt katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomeraze 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

bolnikov, 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). Nekorigirano razmerje tveganja med skupino s peroralnim topotekanom in NPO ter skupino s samo NPO je bilo 0,64 (95 % IZ: 0,45, 0,90). Srednji čas preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni s peroralnim topotekanom v kombinaciji z NPO je bil 25,9 tednov (95 % interval zaupanja 18,3; 31,6) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z NPO samo pa 13,9 tednov (95 % interval zaupanja 11,1; 18,6) (p=0.0104).

Neslepljeno ocenjene navedbe bolnikov samih o simptomih so pokazale dosleden trend k boljšemu simptomatskemu stanju v skupini, zdravljeni s peroralnim topotekanom in NPO.

Za oceno učinkovitosti peroralnega topotekana v primerjavi z intravenskim topotekanom pri bolnikih, ki se jim je pojavil relaps ≥ 90 dni po koncu ene predhodne sheme kemoterapije, sta bili načrtjeni 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 teh študijah sta peroralni in intravenski topotekan pri bolnikih z relapsom 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 oz. intravenskim topotekanom

	Študija 065		Študija 396	
	Peroralni topotekan	Intravenski topotekan	Peroralni topotekan	Intravenski topotekan
	(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 tveganja (95 % IZ)	0,28 (0,09, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Delež odziva (%) (95 % IZ)	23,1 (11,6, 44,5)	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 tveganja (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 ciklofosamidom, Adriamicinom (doksorubicin) 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 13,2 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-odstoten.

Karcinom materničnega vratu

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 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/m ² 1. dan na 21 dni	cisplatin 50 mg/m ² 1. dan + topotekan 0,75 mg/m ² /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	
Bolnice brez predhodne kemoterapije s cisplatinom		
	cisplatin (n = 46)	topotekan/cisplatin (n = 44)
Preživetje (mesece)		
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)	
Bolnice s predhodno kemoterapijo s cisplatinom		
	cisplatin (n = 72)	topotekan/cisplatin (n = 69)
Preživetje (mesece)		
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 = 30) 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; 7,5), 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

nevroektodermalni 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 in 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 %. Razmerje po intravenskem dajanju je približno za polovico manjše od razmerja po peroralnem dajanju. V urinu so odkrili O-glukuronidacijski presnovek topotekana in N-desmetil topotekana.

Celokupno izločanje z zdravilom povezanimi snovi po petih dnevni odmerkih topotekana je bilo od 71 do 76 % intravensko prejetega odmerka. V urinu 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 (19,1 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, vključno s starostjo, telesno maso in ascitesom, niso pomembno vplivali na očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pediatrična populacija

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 odmerek od $1,4 \text{ mg/m}^2$ do $2,4 \text{ mg/m}^2$. V drugi študiji so otroci ($n = 8$), mladostniki ($n = 3$) in mlajši odrasli ($n = 3$) z levkemijo prejeli odmerek od $2,0 \text{ mg/m}^2$ do $5,2 \text{ mg/m}^2$. 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 poba.

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

Kancerogeni potencial topotekana ni raziskan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

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 pred odprtjem
18 mesecev

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, pri čemer shranjevanje običajno ni daljše od 24 ur pri 20 do 25 °C in običajni osvetlitvi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml koncentrata v viali iz prozornega stekla (tip I), ki je opremljena s sivim zamaškom iz butilne gume, aluminijsko zaporko z modrim polipropilenskim pokrovčkom (flip-off) in rumenim obročkom na vratu viala.

V vsakem pakiranju je 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni varnostni ukrepi

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

- Osebe mora biti ustrezno izurjeno za rekonstitucijo zdravila.
- Pri rokovanju z zdravilom ne smejo sodelovati nosečnice.
- Osebe, ki pripravljajo in daje zdravilo, mora med rekonstitucijo nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežiganju pri visokih temperaturah. Odpadno tekočino lahko sperete z veliko količino vode.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi morate le-to takoj sprati z velikimi količinami vode.

Navodilo za redčenje

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.
--

Zdravilo Topotekan Eagle je bister, rumen do oranžen koncentrat, ki vsebuje 3 mg/ml topotekana, kar je večja koncentracija kot pri drugih zdravilih s topotekanom za intravensko infundiranje.

Uporabnike prosimo, naj poročajo o vseh nevarnostih pri zdravljenju.

Kot referenco uporabite naslednje preglednice glede odmerjanja:

Navodilo za pripravo za intravensko dajanje pri drobnoceličnem pljučnem raku

Telesna površina (m ²)	Za priporočeni odmerek „1,5 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „1,25 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „1,0 mg/m ² “	
	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za pripravo za intravensko dajanje pri raku materničnega vratu

Telesna površina (m ²)	Za priporočeni odmerek „0,75 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „0,60 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „0,45 mg/m ² “	
	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Potrebno je nadaljnje redčenje zdravila Topotekan Eagle z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 % m/v) za injiciranje ali raztopino glukoze 50 mg/ml (5 % m/v) za injiciranje, da se doseže končna koncentracija topotekana med 25-49 µg/ml in 50 µg/ml v raztopini za infundiranje za bolnika. Redčenje mora potekati v strogo aseptičnih pogojih (na primer na pultu z laminarnim pretokom zraka (LAF)).

Odstranjevanje

Zdravilo Topotekan Eagle 5 mg/1 ml je za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Združeno kraljestvo
tel.: +1 (201) 326-5324
fax: +1 (201) 391-2430

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

EU/1/11/744/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 22/12/2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Topotekan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 3 mg topotekana (v obliki klorida).

Ena 5 ml večodmerna viala vsebuje 15 mg topotekana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra, svetlo rumena do oranžna raztopina, pH $\leq 1,2$.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Samostojno zdravljenje s topotekanom je indicirano pri bolnikih s 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 stanjem 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

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 ≥ 9 g/dl (po transfuziji, če je le-ta potrebna).

Drobnocelični pljučni karcinom

Začetni odmerek

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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem ali več dni, ali s hudo nevtropenijo s povišano telesno temperaturo ali okužbo, ali pri bolnikih, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, morate odmerek zmanjšati za $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali ga po potrebi še dodatno zmanjšati do $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

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 prejemu odmerka topotekana bolnica prejme še intravensko infuzijo cisplatina v odmerku $50 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Takšno 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 pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev manjše od $0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem ali več dni, ali s hudo nevtropenijo s povišano telesno temperaturo ali okužbo, ali pri bolnikih, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, morate odmerek pri naslednjih ciklih zmanjšati za 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali po potrebi še dodatno zmanjšati na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Podobno je odmerke potrebno zmanjšati, če se število trombocitov zmanjša pod $25 \times 10^9/l$.

Odmerjanje 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 imajo premalo izkušenj. Majhno število podatkov, ki so na voljo, kaže, da je treba pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro odmerek zmanjšati. Priporočeni odmerek topotekana kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnic z rakom jajčnika in bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom, 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 $1,5 \text{ mg/dl}$. Če med zdravljenjem s kombinacijo topotekan/cisplatin vrednost serumskega kreatinina preseže $1,5 \text{ mg/dl}$, je priporočljivo pregledati navodila za predpisovanje cisplatina glede kakršnega koli 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 s topotekanom (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

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).

Koncentracija topotekana v 5 ml viali je večja (3 mg/ml) kot pri drugih zdravilih s topotekanom. Pomembno je, da zdravilo Topotekan Eagle pred uporabo dodatno razredčite (glejte poglavje 6.6).

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.

Zdravilo Topotekan Eagle vsebuje večjo koncentracijo topotekana (3 mg/ml) kot druga zdravila s topotekanom za intravensko infundiranje (običajno 1 mg/ml). Zdravilo Topotekan Eagle morate razredčiti do končne koncentracije med 25 µg/ml in 50 µg/ml (glejte navodila za redčenje v poglavju 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Topotekan je kontraindiciran pri:

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Topotekan Eagle je treba pred uporabo ustrezno razredčiti. Koncentracija topotekana v zdravilu Topotekan Eagle je drugačna kot pri drugih zdravilih s topotekanom (glejte dodatna navodila za redčenje v poglavju 6.6).

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.

Zdravilo Topotekan Eagle vsebuje večjo koncentracijo topotekana (3 mg/ml) kot druga zdravila s topotekanom za intravensko infundiranje (običajno 1 mg/ml). Zdravilo Topotekan Eagle morate razredčiti do končne koncentracije med 25 µg/ml in 50 µg/ml (glejte navodila za redčenje v poglavju 6.6).

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 preskušnji 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 bili opisani primeri intersticijske bolezni pljuč (IBP), nekateri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Med osnovnimi dejavniki tveganja so anamneza IBP, pljučna fibroza, rak pljuč, izpostavljenost prsnega koša obsevanju in uporaba pnevmotoksičnih zdravil in/ali kolonijo stimulirajočih faktorjev. Bolnike je treba kontrolirati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IBP (npr. kašelj, povišana telesna temperatura, dispneja in/ali hipoksija); če je diagnoza IBP 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 povišana telesna temperatura, okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da se bolnikovo telesno stanje ob začetku zdravljenja natančno spremlja in zagotovi, da se ne poslabša na 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 intravensko odmerek topotekana $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge klinične interakcije

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

Topotekan ne zavira encimov človeškega 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 ($0,75 \text{ mg/m}^2$ /dan pet zaporednih dni) in cisplatina (60 mg/m^2 /dan na 1. dan) 13 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, morate svetovati uporabo učinkovite kontracepcijske zaščite, če se kateri od partnerjev zdravi s topotekanom.

Ženske v rodni dobi

Predklinične raziskave so pokazale, da topotekan povzroča smrt in deformacije zarodka oziroma ploda (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan škoduje plodu, zato je ženskam v rodni dobi potrebno svetovati, da med zdravljenjem s topotekanom ne smejo zanositi.

Nosečnost

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

Dojenje

Topotekan je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Čeprav ni znano, če se topotekan izloča v materino mleko, morajo matere ob začetku zdravljenja s topotekanom prenehati dojiti.

Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso ugotovili učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3). Ker pa je topotekan – tako kot druga citotoksična zdravila – genotoksičen, ni mogoče izključiti učinkov na plodnost, vključno s plodnostjo samcev.

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

Med preskušanci za določitev ustreznega odmerka, v katere je bilo vključenih 623 bolnic z relapsom raka na jajčniku in 631 bolnikov z relapsom drobnoceličnega pljučnega raka, so ugotovili, da pri zdravljenju s topotekanom kot samostojnim zdravilom odmerki omejuje hematološka toksičnost. Toksičnost je bila predvidljiva in reverzibilna. Znakov kumulativne hematološke ali nehematološke toksičnosti niso ugotovili.

Pri kombiniranem zdravljenju raka materničnega vratu s cisplatinom med kliničnimi preskušanci 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.

V nadaljevanju navajamo neželene učinke, razvrščene v razrede po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti (vsil 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.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: nevtropenija s sočasno povišano telesno temperaturo, nevtropenija (glejte Bolezni prebavil), trombocitopenija, anemija, levkopenija.

Pogosti: pancitopenija.

Ni znano: hude krvavitve (povezane s trombocitopenijo).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

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

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea, bruhanje in driska (vse lahko hudo), zaprtje, abdominalna bolečina^{1*}, in mukozitis.

^{1*}Poročali so o pojavu nevtropeničnega kolitisa, vključno z usodnim nevtropeničnim kolitisom, kot zapletu s topotekanom povzročene nevtropenije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: alopecija.

Pogosti: pruritus.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: anoreksija (ki je lahko huda).

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: okužba.

Pogosti: sepsa².

² Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.4).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: pireksija, astenija, utrujenost.

Pogosti: splošno slabo počutje.

Zelo redki: ektravazacija^{3*}.

^{3*}O ektravazaciji so poročali zelo redko. Reakcije so bile blage, specifično zdravljenje pa običajno ni bilo potrebno.

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: preobčutljivostna reakcija, vključno z izpuščajem.

Redki: anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: hiperbilirubinemija.

Pojavnost zgoraj navedenih neželenih dogodkov je lahko pogostejša pri bolnikih s slabšim telesnim stanjem (glejte poglavje 4.4).

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

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). Pri hudi nevtropeniji so med prvim ciklom zdravljenja pri 16 % bolnikov opazili povišano 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 povišano 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) motenj so ugotavljali v naslednjih odstotkih: navzea 4 %, bruhanje 3 %, driska 2 %, 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 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje topotekana ne poznamo antidota. Kot pomembnejši posledici prevelikega odmerjanja lahko pričakujemo predvsem supresijo kostnega mozga in mukozitis.

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 topoizomeraze I, tesno povezanega s podvojevanjem DNA, saj sprošča torzijsko napetost, ki nastopa pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira delovanje topoizomeraze I, tako da stabilizira kovalentni kompleks tega encima in ene verige DNA, ki je vmesni produkt katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomeraze 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). Nekorigirano razmerje tveganja med skupino s peroralnim topotekanom in NPO ter skupino s samo NPO je bilo 0,64 (95 % IZ: 0,45, 0,90). Srednji čas preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni s peroralnim topotekanom v kombinaciji z NPO je bil 25,9 tednov (95 % interval zaupanja 18,3; 31,6) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z NPO samo pa 13,9 tednov (95 % interval zaupanja 11,1; 18,6) (p=0.0104).

Neslepljeno ocenjene navedbe bolnikov samih o simptomih so pokazale dosleden trend k boljšemu simptomatskemu stanju v skupini, zdravljeni s peroralnim topotekanom in NPO.

Za oceno učinkovitosti peroralnega topotekana v primerjavi z intravenskim topotekanom pri bolnikih, ki se jim je pojavil relaps ≥ 90 dni po koncu ene predhodne sheme kemoterapije, sta bili narejeni 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 teh študijah sta peroralni in intravenski topotekan pri bolnikih z relapsom 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 oz. intravenskim topotekanom

	Študija 065		Študija 396	
	Peroralni topotekan	Intravenski topotekan	Peroralni topotekan	Intravenski topotekan
	(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 tveganja (95 % IZ)	0,88 (0,59, 1,31)		0,98 (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)	13,3 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Razmerje tveganja (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, Adriamycinom (doksorubicin) 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 35,0 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-odstoten.

Karcinom materničnega vratu

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 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/m ² 1. dan na 21 dni	cisplatin 50 mg/m ² 1. dan + topotekan 0,75 mg/m ² /dan x 3 na 21 dni
Preživetje (mesece)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana vrednost (95 % interval zaupanja)	6,5 (5,8; 8,8)	6,4 (5,9; 11,9)
Razmerje tveganja (95 % interval zaupanja)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-vrednost	0,03	
Bolnice brez predhodne kemoterapije s cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(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)	
Bolnice s predhodno kemoterapijo s cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(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 ($n = 30$) 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 pet dni. Zdravljenje se je ponavljalo vsake tri tedne in trajalo do enega leta, odvisno od odziva na zdravljenje. Vključene so bile naslednje vrste tumorjev: Ewingov

sarkom/primitivni nevroektodermalni 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 in 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 pet 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 petih 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 lakon je srednje razmerje AUC-jev presnovek: izvorna učinkovina manjše od 10 %. Razmerje po intravenskem dajanju je približno za polovico manjše od razmerja po peroralnem dajanju. 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 (CYP1A, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ali CYP4A). Prav tako ni zaviral citosolskih encimov dihidropirimidina in ksantinoksidaze pri človeku.

Prilaganje 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, vključno s starostjo, telesno maso in ascitesom, niso pomembno vplivali na očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pediatrična populacija

Farmakokinetika topotekana, ki so ga dajali v obliki 30-minutne infuzije pet 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 odmerek od $1,4 \text{ mg/m}^2$ do $2,4 \text{ mg/m}^2$. V drugi študiji so otroci ($n = 8$), mladostniki ($n = 3$) in mlajši odrasli ($n = 3$) z levkemijo prejeli odmerek od $2,0 \text{ mg/m}^2$ do $5,2 \text{ mg/m}^2$. V teh študijah ni bilo zaznanih pomembnih 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

klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

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 pred odprtjem
3 leti

Viale po prvem odprtju

Kemična in fizikalna stabilnost po prvem odprtju sta bili dokazani za 14 dni pri 20°C do 25°C , če je zdravilo shranjeno v zunanji ovojniini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika se lahko odprto zdravilo shranjuje največ 14 dni pri 20°C do 25°C . Za drugačen čas in pogoje shranjevanja po prvem odprtju je odgovoren uporabnik.

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, pri čemer shranjevanje običajno ni daljše od 24 ur pri 20°C do 25°C in običajni osvetlitvi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C .

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml koncentrata v viali iz prozornega stekla (tip I), ki je opremljena s sivim zamaškom iz butilne gume, aluminijasto zaporko z rumenim propilenskim pokrovom (flip-off) in rumenim obročkom. V vsakem pakiranju je 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni varnostni ukrepi

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

- Osebe mora biti ustrezno izurjeno za rekonstitucijo zdravila.
- Pri rokovanju z zdravilom ne smejo sodelovati nosečnice.
- Osebe, ki pripravljajo in dajejo zdravilo, mora med rekonstitucijo nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah. Odpadno tekočino lahko sperete z veliko količino vode.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi morate lepo takoj sprati z velikimi količinami vode.

Navodilo za redčenje

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do zdravljenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.

Zdravilo Topotekan Eagle koncentrat je bistra rumena do oranžna raztopina, ki vsebuje 3 mg/ml topotekana, kar je večja koncentracija kot pri drugih zdravilih s topotekanom za intravensko infundiranje.

Uporabnike prosimo, da poročajo o vseh napakah pri zdravljenju.

Kot referenco uporabite naslednje preglednice odmerjanja:

Navodilo za pripravo za intravensko dajanje pri drobnoceličnem pljučnem raku

Telesna površina (m ²)	Za priporočeni odmerek „1,5 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „1,25 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „1,0 mg/m ² “	
	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za pripravo za intravensko dajanje pri raku materničnega vratu

Telesna površina (m ²)	Za priporočeni odmerek „0,75 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „0,60 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „0,45 mg/m ² “	
	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,31	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Potrebno je nadaljnje redčenje zdravila Topotecan Eagle z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 % m/v) za injiciranje ali raztopino glukoze 50 mg/ml (5 % m/v) za injiciranje, da se v raztopini za infuzijo za bolnika doseže končna koncentracija topotekana med 25 µg/ml in 50 µg/ml. Redčenje mora potekati v strogo aseptičnih pogojih (na primer na pultu z laminarnim pretokom zraka (LAF)).

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Združeno kraljestvo
tel: +1 201 326-5324
fax: +1 201 391-2430

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

EU/1/11/744/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 22/12/2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IMETNIKI DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE SLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

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 DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt upravljanja tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel študije in farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v načrtu za obvladovanje tveganja (RMP), predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v skladu s Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernicami Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini o sistemih za upravljanje tveganja je treba dopolnjen načrt upravljanja tveganja predložiti sočasno z naslednjim periodičnim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je posodobljen načrt za obvladovanje tveganja treba predložiti:

- Po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjševanje tveganja.
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja).
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

PSUR

Cikel PSUR za zdravilo mora slediti polletnemu ciklu, dokler CHMP ne odloči drugače.

• POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se bo, preden da zdravilo v promet, v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoril o vsebini in obliki dopisa o varnostnih informacijah, vključno s potrebo po morebitnih naknadnih dopisih o varnostnih informacijah in njihovo časovno uskladitvijo ter seznamom prejemnikov tega dopisa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo ob začetku trženja zdravila vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali in/ali predpisovali zdravilo Topotekan Eagle, prejeli dopis o varnostnih informacijah.

Dopis o varnostnih informacijah mora vsebovati:

- navedbe glede tveganja za napačno zdravljenje zaradi večje koncentracije v primerjavi z razredčeno koncentracijo originatorskega zdravila, z možnimi življenjsko nevarnimi posledicami;
- sklic na obroček na viali kot vidni opomnik te razlike ter navodilo, da se ga ne sme nikoli odstraniti;
- pričakovane učinke prevelikega odmerjanja (npr. supresija kostnega mozga);
- spodbudo k poročanju o dejanskih napakah pri zdravljenju ter vseh varnostnih ukrepih, ki bi bili lahko posledica napake pri zdravljenju;
- obrazec za poročanje o napakah pri zdravljenju.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILA ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA 1 ml viala****1. IME ZDRAVILA**

Topotekan Eagle 3 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 3 mg topotekana (v obliki klorida).
Ena viala vsebuje 3 mg topotekana (v obliki klorida) v 1 ml koncentrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

klorovodikova kislina (E507)
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Intravenska uporaba. Pred uporabo je treba zdravilo razredčiti.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**CITOTOKSIČNO ZDRAVILO**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti razredčenega zdravila glejte priloženo navodilo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Združeno kraljestvo

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

EU/1/11/744/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeto je ugotovitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA 1 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Topotekan Eagle 3 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo razredčiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

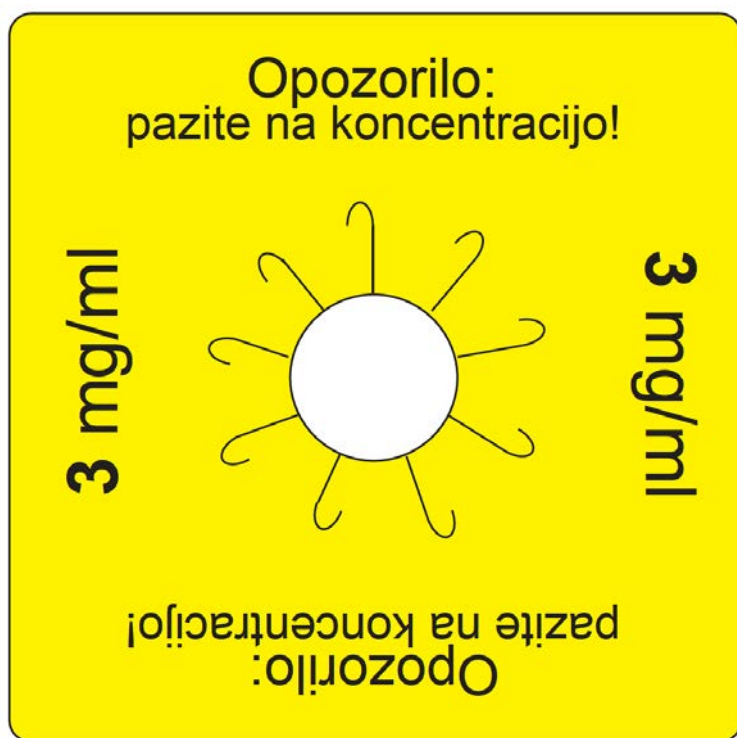
5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično zdravilo

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.



Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA 5 ml večodmerna viala****1. IME ZDRAVILA**

Topotekan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 3 mg topotekana (v obliki klorida).
Ena viala vsebuje 15 mg topotekana (v obliki klorida) v 5 ml koncentrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

klorovodikova kislina (E507)
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
(3 mg/ml)
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Intravenska uporaba. Pred uporabo je treba zdravilo razredčiti.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Večodmerna viala: po odprtju shranjujte največ 14 dni pri 20 °C do 25 °C.
Odprto dne: DD/MM/LL

Za rok uporabnosti razredčenega zdravila glejte priloženo navodilo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Združeno kraljestvo

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

EU/1/11/744/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

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 5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Topotekan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo razredčiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Večodmerna viala: po odprtju shranjujte največ 14 dni pri 20 °C do 25 °C.
Odprto dne: DD/MM/LL

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

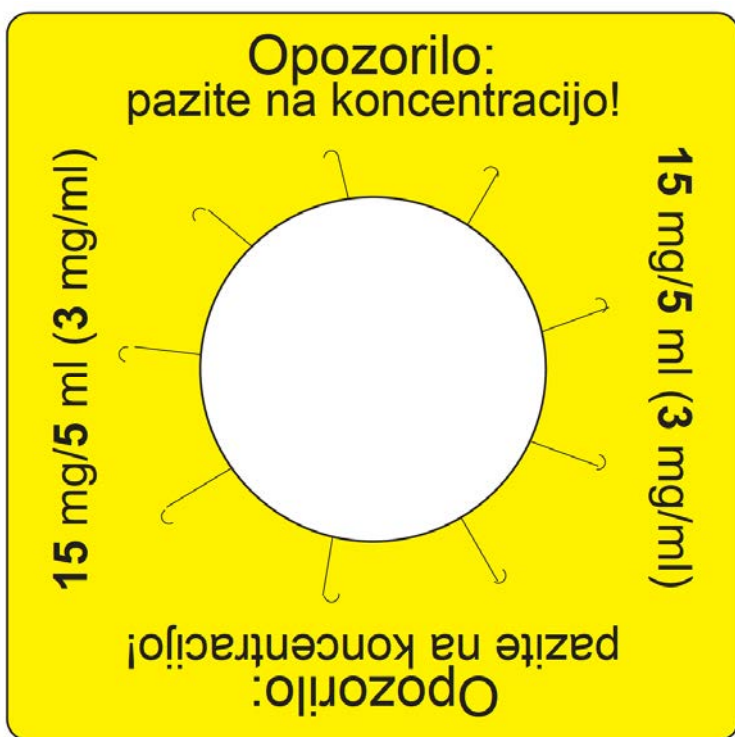
5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml
3 mg/ml

6. DRUGI PODATKI

Citotoksično

Uporabite ustno koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.



Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Topotekan Eagle 3 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje topotekan

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Topotekan Eagle in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Topotekan Eagle
3. Kako uporabljati zdravilo Topotekan Eagle
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Topotekan Eagle
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TOPOTEKAN EAGLE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Topotekan Eagle se uporablja pri zdravljenju:

- ponovitve drobnoceličnega pljučnega raka po kemoterapiji.
- napredovalega raka materničnega vratu, če operacija ali obsevanje nista mogoča. V tem primeru ga uporabljamo skupaj z drugim zdravilom, imenovanim cisplatin.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE PREJELI ZDRAVILO TOPOTEKAN EAGLE

Zdravila Topotekan Eagle ne smete prejeti:

- če ste alergični (preobčutljivi) na topotekan ali katero koli drugo sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če dojite. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Topotekan Eagle morate prekiniti z dojenjem.
- če imate prenizko število krvnih celic. To bo preveril zdravnik.

Zdravila Topotekan Eagle ne uporabite, če kar koli od navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Topotekan Eagle

Pred uporabo tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate kakršne koli težave z ledvicami. Odmerek zdravila Topotekan Eagle bo morda treba prilagoditi. Zdravila Topotekan Eagle se ne priporoča v primeru hudih težav z ledvicami;
- če imate težave z jetri. Odmerek zdravila Topotekan Eagle bo morda treba prilagoditi. Zdravila Topotekan Eagle se ne priporoča v primeru hudih težav z jetri;
- če imate težave s pljuči ali ste že imeli težave s pljuči zaradi drugih zdravil ali obsevanja. To pomeni, da je verjetnost za pojav hudih težav s pljuči (intersticijska bolezen pljuč) večja, če uporabljate zdravilo Topotekan Eagle;
- če imate nenavadne podplutbe ali krvavitve;
- če se počutite zelo bolni.

Če kar koli od navedenega velja za vas (oz. ste negotovi), se pred uporabo zdravila Topotekan Eagle posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, vključno z vsemi zdravili rastlinskega izvora. To je potrebno zato, ker lahko zdravilo Topotekan Eagle vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Hkrati pa tudi druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Topotekan Eagle.

Nosečnost in dojenje

- Zdravila Topotekan Eagle ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če ste noseči ali menite, da ste, nemudoma obvestite zdravnika.
- Ženske v rodni dobi morajo uporabljati kontracepcijo za preprečevanje zanositve med zdravljenjem.
- Moški, ki uporabljajo zdravilo Topotekan Eagle in želijo zaploditi otroka, se morajo z zdravnikom posvetovati glede načrtovanja družine.
- Med zdravljenjem z zdravilom Topotekan Eagle ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Topotekan Eagle lahko povzroči utrujenost ali šibkost. V takem primeru ne upravljajte vozil in strojev ter ne uporabljajte orodij.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO TOPOTEKAN EAGLE

Količina zdravila, ki ga boste prejeli

Odmerek zdravila Topotekan Eagle je odvisen od:

- bolezni, ki se zdravi;
- vaše telesne površine (izražena v kvadratnih metrih oz. 'm²');;
- izvidov krvnih preiskav, opravljenih pred zdravljenjem in med njim;
- odziva vašega telesa na zdravilo.

Drobnocelični pljučni rak

- običajni odmerek je 1,5 mg zdravila na kvadratni meter telesne površine;
- zdravilo se daje 5 dni po enkrat na dan;
- cikel zdravljenja se običajno ponovi vsake tri tedne.

Rak materničnega vratu

- običajni odmerek je 0,75 mg zdravila na kvadratni meter telesne površine;
- zdravilo se daje 5 dni po enkrat na dan;
- cikel zdravljenja se običajno ponovi vsake tri tedne.

Pri zdravljenju raka materničnega vratu se zdravilo Topotekan Eagle uporablja skupaj z drugim zdravilom, imenovanim cisplatin. Več informacij o cisplatinu najdete v njegovem navodilu za uporabo.

Izkušenj z uporabo zdravila Topotekan Eagle pri otrocih je malo. To pomeni, da zdravljenje ni priporočljivo.

Za nadaljnje informacije o uporabi tega zdravila se obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Kako se zdravilo Topotekan Eagle pripravi

Zdravilo Topotekan Eagle je v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje. Koncentracija topotekana je večja (3 mg/ml) kot pri drugih zdravilih s topotekanom. Koncentrat je treba pred uporabo razredčiti.

Kako se zdravilo Topotekan Eagle daje

Zdravilo Topotekan Eagle običajno daje zdravnik ali medicinska sestra:

- v obliki kapalne infuzije, ki traja približno 30 minut;
- običajno se daje v roko.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

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

Verjetnost pojava neželenih učinkov je naslednja:

- zelo pogosti pojavijo se pri več kot 1 bolniku od 10
- pogosti pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100
- občasni pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1 000
- redki pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10 000
- zelo redki pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10 000
- neznana pogostnost pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega izmed naslednjih resnih neželenih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika. Morda potrebujete nujno zdravljenje.

- **Okužbe** (zelo pogosto) – ker lahko zdravilo Topotekan Eagle zmanjša vašo sposobnost obrambe proti okužbam. Znaki vključujejo:
 - povišano telesno temperaturo;
 - resno poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja;
 - vnetje žrela ali pekoč občutek med uriniranjem;
 - huda bolečina v želodcu, povišana telesna temperatura in lahko tudi driska (redko krvava), kar so lahko znaki vnetja črevesja (nevrotrofičnega kolitisa).
- **Vnetje pljuč** (redko) z znaki, kot so:
 - oteženo dihanje;
 - kašelj;
 - povišana telesna temperatura.

Verjetnost za pojav hudih težav s pljuči (intersticijska bolezen pljuč) je večja, če že imate težave s pljuči ali če ste že imeli težave s pljuči zaradi drugih zdravil ali obsevanja.

Drugi neželeni učinki so lahko:

Zelo pogosti

- občutek splošne šibkosti in utrujenosti. To so lahko znaki zmanjšanja števila rdečih krvnih celic (anemija). V nekaterih primerih je potrebna transfuzija krvi;
- neobičajne (lahko hujše) podplutbe ali krvavitve. So posledica zmanjšanja števila trombocitov (krvnih ploščic) v krvi;
- nenormalno nizko število belih krvnih celic (nevtropenija), ki ga lahko spremljajo povišana telesna temperatura in znaki okužbe (febrilna nevtropenija);
- hujšanje in izguba teka, utrujenost oz. šibkost;
- slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, zaprtje;
- vnetje in razjede v ustih, žrelu, na jeziku ali dlesnih (mukozitis);
- povišana telesna temperatura;
- okužbe;
- izpadanje las.

Pogosti

- blage alergijske reakcije (vključno s pojavom izpuščaja);
- rumeno obarvanje kože (zlatenica) zaradi težav z jetri;
- srbenje (pruritus);
- huda okužba (sepsa);
- slabo počutje.

Redki

- hude alergijske (anafila) reakcije, ki povzročijo otekanje ustnic, obraza ali vratu, kar vodi v močno oteženo dihanje, kožni izpuščaj ali koprivnica, anafilaktični šok (hud padec krvnega tlaka, bledica, razdraženost, šibek srčni utrip, zmanjšana zavest);
- nenadno otekanje kože in sluznice (npr. žrela in jezika) zaradi kopičenja tekočine (angioedem);
- srbeč izpuščaj (ali koprivnica).

Zelo redki

- blaga bolečina in vnetje na mestu injiciranja zdravila zaradi nenamernega dajanja zdravila v okoliško tkivo (ekstravazacija), npr. zaradi uhajanja.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Če se zdravite zaradi raka materničnega vratu, se lahko pojavijo neželeni učinki zaradi drugega zdravila (cisplatina), ki ga boste prejeli skupaj z zdravilom Topotekan Eagle.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TOPOTEKAN EAGLE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Topotekan Eagle ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, pri čemer shranjevanje običajno ni daljše od 24 ur pri 20 do 25 °C in običajni osvetlitvi.

Ne uporabljajte zdravila Topotekan Eagle, če opazite vidne delce ali če je raztopina motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravnik bo odstranil zdravilo, ki ga ne potrebujete več. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Topotekan Eagle

- Zdravilna učinkovina je topotekan.
- En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 3 mg topotekana (v obliki klorida). Ena 1 ml enodmerna viala vsebuje 3 mg topotekana.
- Pomožne snovi so: klorovodikova kislina (E507) (za uravnanje pH) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Topotekan Eagle in vsebina pakiranja

- Zdravilo Topotekan Eagle je bistra, rumena do oranžna tekočina v viali iz prozornega stekla, ki je opremljena z zamaškom iz butilne gume, aluminijasto zaporko z modrim pokrovom in rumenim obročkom.
- Zdravilo Topotekan Eagle je na voljo v škatlah z 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Združeno kraljestvo

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo odobreno

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Navodila za redčenje, shranjevanje in odstranjevanje zdravila Topotekan Eagle

Splošni varnostni ukrepi

Koncentracija topotekana v zdravilu Topotekan Eagle je drugačna kot pri drugih zdravilih s topotekanom, zato je pri pripravi zdravila potrebna previdnost za zagotovitev ustreznega redčenja zdravila, da se pripravi želeni odmerek, ki ga je treba pred dajanjem bolniku preveriti.

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

- Osebe mora biti ustrezno izurjeno za rekonstitucijo zdravila.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebe, ki pripravljajo in daje zdravilo, mora med rekonstitucijo nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah.
- Odpadno tekočino lahko sperete z veliko količino vode.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi morate le-to takoj sprati z velikimi količinami vode.

Navodilo za redčenje

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.
--

Zdravilo Topotekan Eagle koncentrat je bistra, rumena do oranžna raztopina, ki vsebuje 3 mg/ml topotekana, kar je večja koncentracija kot pri drugih zdravilih s topotekanom za intravensko infundiranje.

Uporabnike prosimo, naj poročajo o vseh napakah pri zdravljenju.

Kot referenco uporabite naslednje preglednice odmerjanja:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za pripravo za intravensko dajanje pri drobnoceličnem pljučnem raku

Telesna površina (m ²)	Za priporočeni odmerek „1,5 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „1,25 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „1,0 mg/m ² “	
	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za pripravo za intravensko dajanje pri raku materničnega vratu

Telesna površina (m ²)	Za priporočeni odmerek „0,75 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „0,60 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „0,45 mg/m ² “	
	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Potrebno je nadaljnje redčenje zdravila Topotekan Eagle z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 % m/v) za injiciranje ali raztopino glukoze 50 mg/ml (5 % m/v) za injiciranje, da se v raztopini za infuzijo za bolnika doseže končna koncentracija topotekana med 25 µg/ml in 50 µg/ml. Redčenje mora potekati v strogo aseptičnih pogojih (na primer na pultu z laminarnim pretokom zraka (LAF)).

Shranjevanje razredčene raztopine

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, pri čemer shranjevanje običajno ni daljše od 24 ur pri 20 do 25 °C in običajni osvetlitvi.

Odstranjevanje

Zdravilo Topotekan Eagle 3 mg/1 ml je za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavzete v skladu z lokalnimi predpisi.

NAVODILO ZA UPORABO

Topotekan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje topotekan

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen, ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Topotekan Eagle in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Topotekan Eagle
3. Kako uporabljati zdravilo Topotekan Eagle
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Topotekan Eagle
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TOPOTEKAN EAGLE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Topotekan Eagle se uporablja pri zdravljenju:

- ponovitve drobnoceličnega pljučnega raka po kemoterapiji.
- napredovalega raka materničnega vratu, če operacija ali obsevanje ni mogoče. V tem primeru ga uporabljamo skupaj z drugim zdravilom, imenovanim cisplatin.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE PREJELI ZDRAVILO TOPOTEKAN EAGLE

Zdravila Topotekan Eagle ne smete prejeti:

- če ste alergični na (prebivaljivi za) topotekan ali katero koli drugo sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če dojite. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Topotekan Eagle morate prekiniti z dojenjem.
- če imate prenizko število krvnih celic. To bo preveril zdravnik.

Zdravila Topotekan Eagle ne uporabite, če kar koli od navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Topotekan Eagle

Pred uporabo tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate kakršne koli težave z ledvicami. Odmerek zdravila Topotekan Eagle bo morda treba prilagoditi. Zdravilo Topotekan Eagle se ne priporoča v primeru hudih težav z ledvicami;
- če imate težave z jetri. Odmerek zdravila Topotekan Eagle bo morda treba prilagoditi. Zdravilo Topotekan Eagle se ne priporoča v primeru hudih težav z jetri;
- če imate težave s pljuči ali če ste že imeli težave s pljuči zaradi drugih zdravil ali obsevanja. To pomeni, da je verjetnost za pojav hudih težav s pljuči (intersticijska bolezen pljuč) večja, če uporabljate zdravilo Topotekan Eagle;
- če imate nenavadne podplutbe ali krvavitve;
- če se počutite zelo bolni.

Če kar koli od navedenega velja za vas (oz. ste negotovi), se pred uporabo zdravila Topotekan Eagle posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, vključno z vsemi zdravili rastlinskega izvora. To je potrebno zato, ker lahko zdravilo Topotekan Eagle vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Topotekan Eagle.

Nosečnost in dojenje

- Zdravila Topotekan Eagle ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če ste noseči ali menite, da ste, nemudoma obvestite zdravnika.
- Ženske v rodni dobi morajo uporabljati kontracepcijo za preprečevanje zanositve med zdravljenjem.
- Moški, ki uporabljajo zdravilo Topotekan Eagle in želijo zaploditi otroka, se morajo z zdravnikom posvetovati glede načrtovanja družine.
- Med zdravljenjem z zdravilom Topotekan Eagle ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Topotekan Eagle lahko povzroči utrujenost ali šibkost. V takem primeru ne upravljajte vozil in strojev ter ne uporabljajte orodij.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO TOPOTEKAN EAGLE

Količina zdravila, ki ga boste prejeli

Odmerek zdravila Topotekan Eagle je odvisen od:

- bolezni, ki se zdravi;
- vaše telesne površine (izražena v kvadratnih metrih oz. 'm²');
- izvidov krvnih preiskav, opravljenih pred zdravljenjem in med njim;
- odziva vašega telesa na zdravilo.

Drobnocelični pljučni rak

- običajni odmerek je 1,5 mg zdravila na kvadratni meter telesne površine;
- zdravilo se daje 5 dni po enkrat na dan;
- cikel zdravljenja se običajno ponovi vsake tri tedne.

Rak materničnega vratu

- običajni odmerek je 0,75 mg zdravila na kvadratni meter telesne površine;
- zdravilo se daje 5 dni po enkrat na dan;
- cikel zdravljenja se običajno ponovi vsake tri tedne.

Pri zdravljenju raka materničnega vratu se zdravilo Topotekan Eagle uporablja skupaj z drugim zdravilom, imenovanim cisplatin. Več informacij od cisplatinu najdete v navodilu za uporabo omenjenega zdravila.

Izkušenj z uporabo zdravila Topotekan Eagle pri otrocih je malo. To pomeni, da zdravljenje ni priporočljivo.

Za nadaljnje informacije o uporabi tega zdravila se obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Kako se zdravilo Topotekan Eagle pripravi

Zdravilo Topotekan Eagle je v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje. Koncentracija topotekana je večja (3 mg/ml) kot pri drugih zdravilih s topotekanom. Koncentrat je treba pred uporabo razredčiti.

Kako se zdravilo Topotekan Eagle daje

Zdravilo Topotekan Eagle običajno daje zdravnik ali medicinska sestra:

- v obliki kapalne infuzije, ki traja približno 30 minut;
- običajno se daje v roko.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

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

Verjetnost pojava neželenih učinkov je naslednja:

- zelo pogosti pojavijo se pri več kot 1 bolniku od 10
- pogosti pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100
- občasni pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1 000
- redki pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10 000
- zelo redki pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10 000
- neznana pogostnost pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika. Morda potrebujete nujno zdravljenje.

- **Okužbe** (zelo pogosto) – ker lahko zdravilo Topotekan Eagle zmanjša vašo sposobnost obrambe proti okužbam. Znaki vključujejo:
 - povišano telesno temperaturo;
 - resno poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja;
 - vnetje žrela ali pekoč občutek med uriniranjem;
 - huda bolečina v želodcu, povišana telesna temperatura in lahko tudi driska (redko krvava), kar so lahko znaki vnetja črevesja (nevrotrofičnega kolitisa).
- **Vnetje pljuč** (redko) z znaki, kot so:
 - oteženo dihanje;
 - kašelj;
 - povišana telesna temperatura.

Verjetnost za pojav hudih težav s pljuči (intersticijska bolezen pljuč) je večja, če že imate težave s pljuči ali če ste že imeli težave s pljuči zaradi drugih zdravil ali obsevanja.

Drugi neželeni učinki so lahko:

Zelo pogosti

- občutek splošne šibkosti in utrujenosti. To so lahko znaki zmanjšanja števila rdečih krvnih celic (anemija). V nekaterih primerih je potrebna transfuzija krvi;
- neobičajne (lahko hujše) podplutbe ali krvavitve. So posledica zmanjšanja števila trombocitov v krvi;
- nenormalno nizko število belih krvnih celic (nevtropenija), ki ga lahko spremljajo povišana telesna temperatura in znaki okužbe (febrilna nevtropenija);
- hujšanje in izguba teka, utrujenost oz. šibkost;
- slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, zaprtje;
- vnetje in razjede v ustih, žrelu, na jeziku ali dlesnih (mukozitis);
- povišana telesna temperatura;
- okužbe;
- izpadanje las.

Pogosti

- blage alergijske reakcije (vključno s pojavom izpuščaja);
- rumeno obarvanje kože (zlatenica) zaradi težav z jetri;
- srbenje (pruritus);
- huda okužba (sepsa);
- slabo počutje.

Redki

- hude alergijske (anafilaktične), ki povzročijo otekanje ustne votline, obraza ali vratu, kar vodi v oteženo dihanje, kožni izpuščaj ali koprivnica, anafilaktični šok, huda padec krvnega tlaka, bledost, razdraženost, šibek srčni utrip, zmanjšana zavest);
- nenadno otekanje kože in sluznice (npr. žrela in jezika) zaradi kopičenja tekočine (angioedem);
- srbeč izpuščaj (ali koprivnica).

Zelo redki

- blaga bolečina in vnetje na mestu injiciranja zdravila zaradi nenamernega dajanja zdravila v okoliško tkivo (ekstravazacija), npr. zaradi uhanja.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Če se zdravite zaradi raka materničnega vratu, se lahko pojavijo neželeni učinki zaradi drugega zdravila (cisplatina), ki ga boste prejeli skupaj z zdravilom Topotekan Eagle.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TOPOTEKAN EAGLE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Topotekan Eagle ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Viale po prvem odprtju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 14 dni pri 20 °C do 25 °C, če je zdravilo shranjeno v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika se lahko odprto zdravilo shranjuje največ 14 dni pri 20 °C do 25 °C. Za drugačne čas in pogoje shranjevanja pred uporabo je odgovoren uporabnik.

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, pri čemer shranjevanje običajno ni daljše od 24 ur pri 20 do 25 °C in običajni osvetlitvi.

Ne uporabljajte zdravila Topotekan Eagle, če opazite vidne delce ali če je raztopina motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravnik bo odstranil zdravilo, ki ga ne potrebujete več. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Topotekan Eagle

- Zdravilna učinkovina je topotekan.
- En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 3 mg topotekana (topotekanski klorida). Ena 5 ml večodmerna viala vsebuje 15 mg topotekana.
- Pomožne snovi so: klorovodikova kislina (E507) (za uravnanje pH) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Topotekan Eagle in vsebina pakiranja

- Zdravilo Topotekan Eagle je bistra, rumena do oranžna tekočina v viali iz prozornega stekla, ki je opremljena z zamaškom iz butilne gume, aluminijasto zaporko z modrim pokrovom in rumenim obročkom.
- Zdravilo Topotekan Eagle je na voljo v škatlah z 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Združeno kraljestvo

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo odobreno

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Navodila za redčenje, shranjevanje in odstranjevanje zdravila Topotekan Eagle

Splošni varnostni ukrepi

Koncentracija topotekana v zdravilu Topotekan Eagle je drugačna kot pri drugih zdravilih s topotekanom, zato je treba zdravilo pazljivo razredčiti, da se pripravi želeni odmerek, ki ga je treba pred dajanjem bolniku preveriti.

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

- Osebje mora biti ustrezno izurjeno za rekonstitucijo zdravila.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebje, ki pripravlja in daje zdravilo, mora med rekonstitucijo nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah.
- Odpadno tekočino lahko sperete z veliko količino vode.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi morate le-to takoj sprati s velikimi količinami vode.

Navodilo za redčenje

Upoštevajte koncentracijo, sicer lahko pride do življenjsko nevarnega prevelikega odmerjanja.
--

Zdravilo Topotekan Eagle koncentrat je bistra, rumena do oranžna raztopina, ki vsebuje 3 mg/ml topotekana, kar je večja koncentracija kot pri drugih zdravilih s topotekanom za intravensko infundiranje.

Uporabnike prosimo, da poročajo o vseh napakah pri zdravljenju.

Kot referenco uporabite naslednje preglednice odmerjanja:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za pripravo za intravensko dajanje pri drobnoceličnem pljučnem raku

Telesna površina (m ²)	Za priporočeni odmerek „1,5 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „1,25 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „1,0 mg/m ² “	
	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za pripravo za intravensko dajanje pri raku materničnega vratu

Telesna površina (m ²)	Za priporočeni odmerek „0,75 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „0,60 mg/m ² “		Za zmanjšani odmerek „0,45 mg/m ² “	
	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)	Potrebna prostornina raztopine (ml)	Skupni odmerek (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Potrebno je nadaljnje redčenje zdravila Topotekan Eagle z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 % m/v) za injiciranje ali raztopino glukoze 50 mg/ml (5 % m/v) za injiciranje, da se v raztopini za infuzijo za bolnika doseže končna koncentracija topotekana med 25 µg/ml in 50 µg/ml. Redčenje mora potekati v strogo aseptičnih pogojih (na primer na pultu z laminarnim pretokom zraka (LAF)).

Shranjevanje razredčene raztopine

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, pri čemer shranjevanje običajno ni daljše od 24 ur pri 20 do 25 °C in običajni osvetlitvi.

Viale po prvem odprtju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 14 dni pri 20 °C do 25 °C, če je zdravilo shranjeno v zunanji ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika se lahko odprto zdravilo shranjuje največ 14 dni pri 20 °C do 25 °C. Za drugični čas in pogoje shranjevanja pred uporabo je odgovoren uporabnik.

Odstanjevanje

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