

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg topotekana (v obliki klorida).

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra rumena ali rumenkasto zelena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Samostojno zdravljenje s topotekanom je indicirano pri:

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

Topotekan v kombinaciji s cisplatinom je indiciran pri bolnicah s ponovitvijo karcinoma materničnega vratu po radioterapiji in pri bolnicah s stadijem bolezni IVB. Bolnice, ki so bile predhodno zdravljene s cisplatinom, morajo biti dlje časa brez zdravljenja, da je pri njih upravičeno zdravljenje s to kombinirano terapijo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

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

Pred prejemom prvega ciklusa topotekana mora imeti bolnik začetno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina ≥ 9 g/dl (po transfuziji, če je potrebna).

Karcinom jajčnika in drobnocelični pljučni karcinom

Začetni odmerek

Priporočeni odmerek topotekana je $1,5 \text{ mg/m}^2$ telesne površine na dan in ga dajte v 30-minutni intravenski infuziji v času pet zaporednih dni, s tritedenskimi razmiki med začetki posameznih ciklusov. Če bolnik dobro prenaša zdravljenje, lahko s to shemo nadaljujete, dokler bolezen ne napreduje (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Poznejši odmerki

Topotekana ne smete ponovno dati bolniku, če število nevtrofilcev ni $\geq 1 \times 10^9/l$, število trombocitov ni $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina ni $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuziji, če je potrebna).

Običajna onkološka praksa pri zdravljenju nevtropenije je bodisi kombiniranje topotekana z drugimi zdravili (npr. G-CSF) ali pa zadostno zmanjšanje odmerka, da se ohranja potrebno število nevtrofilcev.

Če se pri bolnikih s hudo nevtropenijo (t.j. številom nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem dni ali dlje, ali tistih s hudo nevtropenijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali okužbo oziroma tistih, ki jim je bilo zdravljenje odloženo zaradi nevtropenije, odločite za zmanjšanje odmerka, le-tega zmanjšujte za $0,25 \text{ mg/m}^2$ na dan do $1,25 \text{ mg/m}^2$ na dan (oziroma pozneje do $1,0 \text{ mg/m}^2$ na dan, če je potrebno).

Podobno je treba odmerke zmanjšati tudi, če bolniku pade število trombocitov pod $25 \times 10^9/l$. V kliničnih preskušanjih so topotekan ukiniteli, če je bil odmerek že zmanjšan na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ in bi bilo za odpravo neželenih učinkov potrebno dodatno zmanjšanje odmerka.

Karcinom materničnega vratu

Začetni odmerki

Priporočeni odmerek topotekana je $0,75 \text{ mg/m}^2$ na dan in ga dajte v 30-minutni intravenski infuziji vsak dan v dnevih 1, 2 in 3. Tudi cisplatin dajte bolniku v obliki intravenske infuzije prvi dan v odmerku 50 mg/m^2 na dan, po odmerku topotekana. To shemo zdravljenja ponavljajte na vsakih 21 dni za skupaj šest ciklusov ali dokler bolezen ne napreduje.

Poznejši odmerki

Topotekana ne smete ponovno dati bolniku, če število nevtrofilcev ni $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov ni $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina ni $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuziji, če je potrebna).

Običajna onkološka praksa pri zdravljenju nevtropenije je bodisi kombiniranje topotekana z drugimi zdravili (npr. G-CSF) ali pa zadostno zmanjšanje odmerka, da se ohranja potrebno število nevtrofilcev.

Če se pri bolnikih s hudo nevtropenijo (t.j. s številom nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem dni ali dlje, ali tistih s hudo nevtropenijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali okužbo oziroma pri tistih, ki jim je bilo zdravljenje odloženo zaradi nevtropenije, odločite za zmanjšanje odmerka, ga v naslednjih ciklusih zmanjšujte za 20 % do $0,60 \text{ mg/m}^2$ na dan (oziroma pozneje do $0,45 \text{ mg/m}^2$ na dan, če je potrebno).

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Samostojno zdravljenje (karcinom jajčnika in drobnocelični pljučni karcinom)

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

Majhno število podatkov, ki so na voljo, kaže, da je treba pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro odmerke zmanjšati. Priporočeni odmerek topotekana kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnic s karcinomom jajčnika in bolnikov z drobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki imajo očistek kreatinina med 20 in 39 ml/min , je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, pet zaporednih dni.

Kombinirana terapija (karcinom materničnega vratu)

V kliničnih študijah uporabe topotekana v kombinaciji s cisplatinom za zdravljenje raka materničnega vratu je bilo zdravljenje uvedeno le pri tistih bolnicah, ki so imele vrednost kreatinina v serumu $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Če med kombiniranim zdravljenjem s topotekanom in cisplatinom vrednost kreatinina v serumu preseže $1,5 \text{ mg/dl}$, je priporočljivo, da proučite celotna navodila za predpisovanje cisplatina in

v njih poiščete nasvete glede zmanjšanja odmerka cisplatina in nadaljnega zdravljenja z njim. Za primere, ko je pri bolnicah z rakom materničnega vratu ukinjeno zdravljenje s cisplatinom, pa ni zadostnih podatkov o nadaljevanju zdravljenja s topotekanom v monoterapiji.

Bolniki z okvaro jeter

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

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- huda preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- dojenje (glejte poglavje 4.6),
- huda depresija kostnega mozga, kar je razvidno iz izhodiščnega števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Kakor druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan povzroči hudo mielosupresijo. Pri bolnikih, zdravljenih s topotekanom, so poročali o mielosupresiji, ki je vodila do sepse ter tudi do smrti bolnika zaradi sepse (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija zaradi uporabe topotekana lahko povzroči nevtropenični kolitis. V kliničnih preskušanjih s topotekanom so poročali o smrtnih primerih zaradi nevtropeničnega kolitisa. Pri bolnikih z zvišano telesno temperaturo, nevtropenijo in ustreznim vzorcem trebušnih bolečin je treba pomisliti na možnost nevtropeničnega kolitisa.

Uporaba topotekana je bila povezana tudi s poročili o nastanku intersticijske pljučne bolezni (IPB), ki je v nekaterih primerih vodila do smrti bolnika (glejte poglavje 4.8). Med osnovne dejavnike tveganja za to sodijo IPB v pretekli anamnezi, pljučna fibroza, pljučni rak, obsevanje prsnega koša in uporaba pnevmotoksičnih snovi in/ali kolonije stimulirajočih faktorjev. Bolnike morate spremljati, da boste ugotovili morebitne pljučne znake, ki kažejo na razvoj IPB (npr. kašelj, zvišano telesno temperaturo, dispnejo in/ali hipoksijo), in jim topotekan ukinite, če se potrdi diagnoza IPB.

Uporaba topotekana v monoterapiji in topotekana v kombinaciji s cisplatinom je pogosto povezana s pojavom klinično pomembne trombocitopenije. To morate upoštevati pri predpisovanju zdravila Topotecan Hospira, na primer pri bolnikih z večjim tveganjem za krvavitve iz tumorja.

Kot je mogoče pričakovati, se bolniki s slabšo telesno zmogljivostjo ($PS > 1$) slabše odzivajo na zdravilo in imajo večjo incidenco zapletov, kot so zvišana telesna temperatura, okužbe in sepsa (glejte

poglavje 4.8). Pomembna je pravilna ocena bolnikovega stanja na začetku zdravljenja in treba je paziti, da se mu stanje ne poslabša na 3. stopnjo.

Ni zadostnih izkušenj z uporabo topotekana pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) ali s hudo okvaro delovanja jeter, ki je posledica ciroze (bilirubin v serumu ≥ 10 mg/dl), zato pri teh skupinah bolnikov uporaba topotekana ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Majhno število bolnikov z jetrno okvaro (vrednost bilirubina v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) je prejelo intravensko odmerke topotekana 1,5 mg/m²/dan po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili zmanjšanje očistka topotekana, vendar ni dovolj podatkov, da bi lahko določili priporočeni odmerke za to skupino bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Vendar pa je v primeru, da za redčenje zdravila Topotecan Hospira pred aplikacijo uporabimo fiziološko raztopino (0,9-odstotno (m/V) raztopino natrijevega klorida), odmerke natrija, ki ga bolnik prejme, večji.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri človeku *in vivo* niso izvedli.

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

Pri sočasni uporabi topotekana z drugimi zdravili za kemoterapijo je lahko potrebno zmanjšanje odmerka vsakega od zdravil zaradi boljšega prenašanja terapije. Pri sočasni uporabi s spojinami platine pa lahko pride do značilne interakcije, ki je odvisna od zaporedja dajanja zdravil, in sicer od tega ali boste uporabili zdravilo s platino na 1. ali na 5. dan odmerjanja topotekana. Če ste dali cisplatin ali karboplatin na 1. dan odmerjanja topotekana, boste morali zaradi boljšega prenašanja zmanjšati odmerek obeh zdravil v primerjavi z odmerkoma, ki ju lahko uporabite, če spojino platine date na 5. dan odmerjanja topotekana.

Pri dajanju topotekana (v odmerku 0,75 mg/m² na dan 5 zaporednih dni) in cisplatinu (v odmerku 60 mg/m² na dan prvi dan) 13 bolnicam z rakom jajčnikov so 5. dan opazili rahlo povečanje vrednosti AUC (12 %, n = 9) in C_{max} (23 %, n = 11). Verjetnost, da bi bilo to povečanje klinično pomembno, pa je majhna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Predklinične študije 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 treba ženskam v rodni dobi svetovati, da naj ne zanosijo med zdravljenjem s topotekanom.

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

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

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

Nosečnost

Če 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 ali se topotekan izloča v materino mleko, naj matere ob začetku zdravljenja s topotekanom prenehajo dojit.

Plodnost

V študijah reproduktivne toksičnosti 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 strojev

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

4.8 Neželeni učinki

V študijah za določitev odmerka, v katerih je sodelovalo 523 bolnic s ponovitvijo (relapsom) raka jajčnikov in 631 bolnikov s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka, so ugotovili, da je pri monoterapiji s topotekanom toksičnost, ki omejuje njegov odmerek, hematološka. Ta toksičnost je bila predvidljiva in reverzibilna in ni bilo nobenih znakov kumulativne hematološke ali nehematološke toksičnosti.

Varnostni profil topotekana v kliničnih študijah kombinirane terapije raka materničnega vratu s cisplatinom je bil enak kot pri monoterapiji s topotekanom. Pri bolnikih, ki so jih zdravili s topotekanom v kombinaciji s cisplatinom, je bila skupna hematološka toksičnost manjša kot pri monoterapiji s topotekanom, vendar še vedno večja kot pri monoterapiji s cisplatinom.

Pri uporabi topotekana v kombinaciji s cisplatinom so opazili dodatne neželene učinke, vendar so le-te opazili že pri monoterapiji s cisplatinom in jih ni bilo mogoče pripisati topotekanu. Za celoten seznam neželenih učinkov povezanih s cisplatinom, glejte navodilo za njegovo predpisovanje.

V nadaljevanju navajamo združene podatke o varnosti topotekana v monoterapiji.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti (glede na vse prijavljene dogodke). Pogostnost je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužba
pogosti	sepsa ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	febrilna nevtropenija, nevtropenija (glejte "Bolezni prebavil"), trombocitopenija, anemija, levkopenija
pogosti	pancitopenija

pogostnost neznana	huda krvavitev (v povezavi s trombocitopenijo)
Bolezni imunskega sistema	
pogosti	preobčutljivostna reakcija, vključno z izpuščajem
redki	anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	anoreksija (ki je lahko huda)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
redki	intersticijska bolezen pljuč (nekateri primeri s smrtnim izidom)
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea, bruhanje in driska (vse lahko v hudi obliki), zaprtje, bolečine v trebuhu ² , vnetje ustne sluznice
pogostnost neznana	gastrointestinalna perforacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	alopecija
pogosti	srbenje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, astenija, utrujenost
pogosti	splošno slabo počutje
zelo redki	ekstravazacija ³
pogostnost neznana	vnetje sluznice
¹ Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.4).	
² O nevtropeničnem kolitisu, vključno z nevtropeničnim kolitisom s smrtnim izidom, so poročali kot o zapletu s topotekanom povzročene nevtropenije (glejte poglavje 4.4).	
³ Reakcije so bile blage, specifično zdravljenje pa običajno ni bilo potrebno.	

Zgoraj navedeni neželeni dogodki so lahko pogostejši pri bolnikih v slabšem stanju (glejte poglavje 4.4).

Spodaj navedene pogostnosti hematoloških in nehematoloških neželenih dogodkov se nanašajo na poročila o neželenih dogodkih, ki so bili ali bi lahko bili povezani z zdravljenjem s topotekanom.

Hematološki

Nevtropenija

Hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$) med prvim ciklusom zdravljenja je imelo 55 % bolnikov in je pri 20 % bolnikov trajala $\geq$ sedem dni, pri vseh ciklikih pa jo je imelo 77 % bolnikov (39 % ciklov zdravljenja). Ob hudi nevtropeniji so med prvim ciklusom zdravljenja pri 16 % bolnikov opazili zvišano telesno temperaturo ali okužbo, 23 % bolnikov pa ju je imelo pri vseh ciklikih (6 % ciklov zdravljenja). Mediana vrednost časa do začetka hude nevtropenije je bila devet dni, mediana vrednost trajanja nevtropenije pa sedem dni. Huda nevtropenija je trajala več kot sedem dni pri 11 % vseh ciklov zdravljenja. Med vsemi bolniki, ki so jih zdravili v kliničnih študijah (vključno s tistimi, ki so imeli hudo nevtropenijo, in tistimi, pri katerih se huda nevtropenija ni pojavila) jih je imelo 11 % (4 % ciklov zdravljenja) zvišano telesno temperaturo in 26 % (9 % ciklov zdravljenja) okužbe. Poleg tega je pri 5 % vseh zdravljenih bolnikov (1 % ciklov zdravljenja) nastopila sepsa (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija

Huda (število trombocitov manjše od $25 \times 10^9/l$) je bila pri 25 % bolnikov (8 % ciklov), zmerna (število trombocitov med $25,0$ in $50,0 \times 10^9/l$) pa pri 25 % bolnikov (15 % ciklov zdravljenja). Mediana vrednost časa do pojava hude trombocitopenije je bila na 15. dan, mediana vrednost trajanja trombocitopenije pa pet dni.

V 4 % ciklov zdravljenja so bolnikom dali transfuzijo trombocitov. Poročila o resnih posledicah trombocitopenije, vključno s smrtnimi primeri zaradi krvavitve iz tumorja, pa so bila redka.

Anemija

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

Nehematološki

Med pogostejše prijavljenimi nehematološkimi učinki so bilegastrointestinalne težave, kot so navzea (52 %), bruhanje (32 %), diareja (18 %), zaprtje (9 %) in mukozitis (14 %). Hude oblike (3. ali 4. stopnje) so opazili v naslednjih odstotkih: slabost v 4 %, bruhanje v 3 %, drisko v 2 % in mukozitis v 1 %.

Pri 4 % bolnikov so poročali o blagih trebušnih bolečinah.

Pri bolnikih, ki so prejeli topotekan, so utrujenost opazili pri približno 25 % bolnikov in astenijo pri 16 % bolnikov. Incidenca hude utrujenosti in astenije (3. ali 4. stopnje) se je pojavljala s pogostostjo 3 % pri obeh.

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o prevelikih odmerjanjih pri pacientih, ki so bili zdravljeni z intravenskim topotekanom (do 10-kratni priporočeni odmerek) in topotekan kapsulami (do 5-kratni priporočeni odmerek). Opazovani znaki in simptomi, ki so jih opazili po prevelikem odmerjanju, so v skladu z znanimi neželenimi učinki topotekana (glejte poglavje 4.8). Primarna zapleta prevelikega odmerjanja sta supresija kostnega mozga in mukozitis. Poleg tega so poročali o povišanih vrednostih jetrnih encimov v primeru prevelikega odmerjanja z intravenskim topotekanom.

Ni znanega antidota za preveliko odmerjanje topotekana. Kjer je možno, bi moralo biti nadaljnje ravnanje klinično indicirano ali priporočeno s strani nacionalnega centra za zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Protitumorsko delovanje topotekana zajema zaviranje encima topoizomeraze I, ki aktivno sodeluje pri replikaciji DNA, saj sprošča torzijsko napetost, ki se pojavlja pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira delovanje topoizomeraze I s stabilizacijo kovalentnega kompleksa tega

encima in razdvojenih verig DNA, ki sta vmesna produkta katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomerase I s topotekanom je razpad posameznih enojnih verig DNA, vezanih na beljakovine.

Klinična učinkovitost in varnost

Ponovitev raka jajčnikov

Opravljen je bil primerjalna raziskava delovanja topotekana in paklitaksela pri bolnicah z rakom jajčnika, ki so jih pred tem zdravili s kemoterapijo s platinovimi spojinami ($n = 112$ oziroma 114). Stopnja odzivnosti na zdravljenje (95 % interval zaupanja) je znašala 20,5 % (13 %, 28 %) oziroma 14 % (8 %, 20 %), mediana časa napredovanja pa 19 tednov za topotekan in 15 tednov za paklitaksel (razmerje tveganja 0,7 [0,6; 1,0]). Mediana časa preživetja je bila 62 tednov pri uporabi topotekana in 53 tednov pri zdravljenju s paklitakselom (razmerje tveganja 0,9 [0,6; 1,3]).

Odzivnost na zdravilo za celoten program raziskav raka na jajčnikih ($n = 392$, pri bolnicah, ki so se pred tem zdravile s cisplatinom ali cisplatinom in paklitakselom) je bila 16 %. Srednji odzivni čas je v kliničnih študijah znašal od 7,6 do 11,6 tednov. Pri bolnicah, ki se jim je bolezen kljub zdravljenju s cisplatinom ponovila v roku 3 mesecev, ali ki se niso odzvale na zdravilo ($n = 186$), pa je bila odzivnost 10 %.

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

Izvedena je bila še dodatna, retrospektivna analiza podatkov, pridobljenih pri 523 bolnicah, pri katerih se je rak na jajčnikih ponovil. Skupno so zasledili 87 popolnih ali delnih odzivov, od česar se jih je 13 pojavilo med cikloma 5 ali 6, trije pa v poznejših ciklih. Od bolnic, ki so bile deležne več kot šest ciklov zdravljenja, jih je 91 % dokončalo raziskavo kot je bilo predvideno, ali pa so jih zdravili, dokler je bila bolezen v progresiji. Le 3 % bolnic so udeležbo v raziskavi prekinili zaradi neželenih učinkov.

Ponovitev drobnoceličnega pljučnega raka (SCLC)

V študiji III. faze (študija 478) so primerjali uporabo peroralnega topotekana skupaj z najboljšo podporno oskrbo (NPO) ($n = 71$) s samo NPO ($n = 70$) pri bolnikih, ki so imeli ponovitev bolezni po zdravljenju s terapijo prve izbire (mediana vrednost časa do napredovanja bolezni [TTP], ki je minil od zdravljenja s terapijo prve izbire: 84 dni za peroralni topotekan v kombinaciji z NPO in 90 dni za samo NPO) in pri katerih ponovno zdravljenje z intravensko kemoterapijo ni bilo primerno. Skupno preživetje v skupini, ki je prejela peroralni topotekan in NPO, je bilo statistično značilno boljše kot v skupini, ki je prejela samo NPO (vrednost p log ranga = 0,0104). Nekorigirano razmerje tveganj med skupino, ki je prejela peroralni topotekan in NPO, ter skupino, ki je prejela samo NPO, je bilo 0,64 (95 % IZ: 0,45, 0,90). Mediana vrednost časa preživetja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s peroralnim topotekanom in NPO, je bila 25,9 tednov (95 % IZ: 18,3; 31,6) pri tistih, ki so bili zdravljeni samo z NPO, pa je bila 13,9 tednov (95 % IZ: 11,1; 18,6) ($p = 0,0104$).

Prijavljanje simptomov s strani samih bolnikov na podlagi nezakrite samoocene je pokazalo stalno tendenco boljšega vpliva na simptome v tisti skupini, ki je prejela peroralni topotekan in NPO.

Opravljen je bil ena študija 2. faze (Študija 065) in ena študija 3. faze (Študija 396) za oceno učinkovitosti peroralnega topotekana v primerjavi z intravenskim topotekanom pri bolnikih, ki so imeli ponovitev bolezni ≥ 90 dni po zaključku ene predhodne sheme kemoterapije (glejte preglednico 1). Na podlagi nezakrite samoocene simptomov v obeh študijah so pri bolnikih s ponovitvijo za zdravilo občutljivega drobnoceličnega pljučnega raka dosegli podobno ublažitev simptomov s peroralnim kot z intravenskim topotekanom.

Preglednica 1. Povzetek stopenj preživetja, pogostnosti odziva na zdravljenje in časa do napredovanja bolezni pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s peroralnim topotekanom ali intravenskim topotekanom

	Študija 065		Študija 396	
	Peroralni topotekan	Intravenski topotekan	Peroralni topotekan	Intravenski topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediana vrednost preživetja (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 tveganj (95 % IZ)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Stopnja odziva na zdravljenje (%) (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 stopnjah odziva (95 % IZ)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediana vrednost do napredovanja bolezni (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 tveganj (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 študiji III. faze, v katerem so primerjali intravenski topotekan s ciklofosfamidom, doksorubicinom in vinkristinom (CAV), je bila pri bolnikih s ponovitvijo za zdravljenje občutljivega drobnoceličnega pljučnega raka skupna stopnja odziva na topotekan 24,3 %, v primerjavi z 18,3 % v skupini, ki je prejela kombinacijo CAV. Mediana vrednost časa do napredovanja bolezni je bila v obeh skupinah podobna: pri topotekanu je znašala 13,3 tedna, pri kombinaciji CAV pa 12,3 tedna. Mediana vrednost časa preživetja bolnikov v prvi skupini je znašala 25,0 tednov, v drugi pa 24,7 tedna. Razmerje tveganj za preživetje pri zdravljenju z intravenskim topotekanom v primerjavi s kombinacijo CAV je bilo 1,04 (95 % IZ: 0,78 – 1,40).

Stopnja odziva na topotekan v kombiniranem zdravljenju drobnoceličnega pljučnega raka (n = 480) pri bolnikih s ponovitvijo bolezni, ki je bila občutljiva na terapijo prve izbire, je bila 20,2 %, mediana vrednost časa preživetja pa je bila 30,3 tednov (95 % IZ: 27,6; 33,4).

V skupini bolnikov z na zdravljenje neodzivnim drobnoceličnim pljučnim rakom (t.j. pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje s terapijo prve izbire) je bila stopnja odziva na zdravljenje s topotekanom 4,0 %.

Karcinom materničnega vratu

V randomizirani primerjalni študiji III. faze, ki ga je izvedla Ginekološka onkološka skupina (GOG 0179), so primerjali uporabo topotekana v kombinaciji s cisplatinom (n = 147) s samim cisplatinom (n = 146) pri zdravljenju histološko potrjenega trdovratnega ponavljajočega se karcinoma materničnega vratu ali karcinoma materničnega vratu v stadiju IVB, pri katerem kurativno zdravljenje s kirurškim posegom in/ali obsevanjem ni bilo primerno. Po korekciji na podlagi vmesnih analiz je topotekan s cisplatinom vodil do statistično značilno večjega izboljšanja skupnega preživetja kot pa monoterapija s cisplatinom (vrednost p log ranga = 0,033).

Tabela 2. Izsledki študije GOG-0179

Populacija ITT		
	Cisplatin 50 mg/m ² na 1. dan vsakih 21 dni	Cisplatin 50 mg/m ² na 1. dan + topotekan 0,75 mg/m ² na 1.-3. dan vsakih 21 dni
Preživetje (mesecev)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana vrednost (95 % IZ)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Razmerje tveganj (95 % IZ)	0,76 (0,59–0,98)	
P-vrednost log ranka	0,033	
Bolnice brez predhodne kemoradioterapije s cisplatinom		
	Cisplatin	Topotekan/Cisplatin
Preživetje (mesecev)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana vrednost (95 % IZ)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Razmerje tveganj (95 % IZ)	0,51 (0,31; 0,82)	
Bolnice, ki so se predhodno zdravile s kemoradioterapijo s cisplatinom		
	Cisplatin	Topotekan/Cisplatin
Preživetje (mesecev)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana vrednost (95 % IZ)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Razmerje tveganj (95 % IZ)	0,85 (0,59; 1,21)	

Pri bolnicah (n = 39) s ponovnim pojavom bolezni v času 180 dni po kemoradioterapiji s cisplatinom je bila mediana vrednost preživetja v kraku oz. skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 4,6 meseca (95 % IZ: 2,6; 6,1), v primerjavi s 4,5 meseca (95 % IZ: 2,9; 9,6) za krak oz. skupino, ki je prejela cisplatin, razmerje tveganj pa je bilo 1,15 (0,59; 2,23). Pri bolnicah (n = 102) s ponovnim pojavom bolezni po 180 dneh je bila mediana vrednost preživetja v kraku oz. skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 9,9 meseca (95 % IZ: 7; 12,6) v kraku oz. skupini, ki je prejela cisplatin, pa 6,3 meseca (95 % IZ: 4,9; 9,5), medtem ko je bilo razmerje tveganj 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrična populacija

Uporabo topotekana so ovrednotili tudi pri otrocih, vendar je podatkov o njegovi učinkovitosti in varnosti za otroke malo.

V odprti študiji pri otrocih (n = 108, razpon starosti: od dojenčkov do starosti 16 let) s ponavljajočimi se ali napredujočimi solidnimi tumorji so otroci prejeli topotekan v obliki 30-minutne infuzije v začetnem odmerku 2,0 mg/m² 5 dni, kar so potem ponavljali na vsake 3 tedne do 1 leta, odvisno od bolnikovega odziva na zdravljenje. Zastopane so bile naslednje vrste tumorjev: Ewingov sarkom oz. primitivni nevroektodermalni tumor, nevroblastom, osteoblastom in rabdomiosarkom. Protitumorsko delovanje topotekana je bilo dokazano predvsem pri bolnikih z nevroblastomom. Pri otrocih s ponavljajočimi se in neodzivnimi solidnimi tumorji so bili toksični učinki topotekana podobni toksičnim učinkom, ki so jih v preteklosti opazili pri odraslih bolnikih. V tej študiji je 46 (43 %) bolnikov prejelo G-CSF v 192 (42,1 %) ciklikih, 65 (60 %) bolnikov je prejelo transfuzije koncentriranih eritrocitov v 139 (30,5 %) ciklikih in 50 (46 %) bolnikov je prejelo transfuzijo trombocitov v 159 (34,9 %) ciklikih. Pri otrocih z neodzivnimi solidnimi tumorji je bil v farmakokinetični študiji na osnovi odmerka odvisne toksičnosti v obliki mielosupresije ugotovljen največji odmerek, ki ga bolniki še prenašajo (MTD), to je 2,0 mg/m²/dan pri uporabi G-CSF in 1,4 mg/m² na dan brez G-CSF (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po vsakodnevni 30-minutni intravenski infuziji topotekana v odmerkih od 0,5 do 1,5 mg/m² v času 5 dni je bil njegov plazemski očistek velik, in sicer 62 l/h (SD 22), kar ustreza približno 2/3 pretoka krvi skozi jetra. Topotekan ima tudi velik porazdelitveni volumen, približno 132 l (SD 57), in sorazmerno kratko razpolovno dobo, 2 do 3 ure. Primerjava farmakokinetičnih parametrov ni pokazala nobenih sprememb v farmakokinetiki v času 5 dni uporabe topotekana. Površina pod krivuljo je naraščala približno sorazmerno s povečevanjem odmerka.

Pri večkratni vsakodnevni uporabi se topotekan kopiči le malo ali sploh ne in ni nobenih dokazov, da bi se njegova farmakokinetika spremenila po večkratnem odmerjanju. Predklinične študije kažejo, da se topotekan le malo veže na plazemske beljakovine (35 %) in da se precej enakomerno porazdeli med krvnimi celicami in plazmo.

Biotransformacija

Izločanje topotekana pri človeku je le delno raziskano. Njegova poglavitna pot očistka je s hidrolizo laktonskega obročja do karboksilata z odprtim obročem.

Presnova predstavlja < 10 % izločanja topotekana. N-desmetilni presnovek, za katerega je celični test dokazal, da ima podobno ali manjšo aktivnost od matične spojine, so odkrili v seču, plazmi in blatu. Tako za skupno količino topotekana kot za topotekan lakton je srednja vrednost razmerja vrednosti AUC za presnovek proti vrednosti AUC za matično spojino manjša od 10 %. V seču so odkrili O-glukuronidacijski presnovek topotekana in N-desmetil topotekan.

Izločanje

Skupno izločanje s topotekanom povezanih snovi po dajanju petih dnevnih odmerkov topotekana je znašalo od 71 do 76 % prejetega intravenskega odmerka. S sečem se ga je približno 51 % izločilo v obliki samega topotekana, 3 % pa v obliki N-desmetil topotekana. Z blatom se ga je 18 % izločilo v obliki samega topotekana, 1,7 % pa v obliki N-desmetil topotekana. Skupaj je presnovek N-desmetil predstavljal manj kot 7 % (srednja vrednost, razpon od 4 do 9 %) celotne količine s topotekanom povezanih snovi v seču in blatu. Topotekan-O-glukuronid in N-desmetil topotekan-O-glukuronid sta navzoča v seču v manj kot 2,0 %.

Podatki *in vitro*, dobljeni s pomočjo človeških jetrnih mikrosomov, so pokazali, da nastane majhna količina N-desmetiliranega topotekana. *In vitro* topotekan ni zaviral delovanja človeških izoenzimov citokroma P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ali CYP4A) niti človeških citosolskih encimov dihidropirimidin oksidaze ali ksantin oksidaze.

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Plazemski očistek topotekana pri bolnikih z jetrno okvaro (serumski bilirubin med 1.5 in 10 mg/dl) se je zmanjšal na približno 67 % v primerjavi z bolniki iz kontrolne skupine. Razpolovna doba topotekana se je podaljšala za približno 30 %, medtem ko jasne spremembe v porazdelitvenem volumenu niso opazili. Plazemski očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike) se je pri bolnikih z jetrno okvaro zmanjšal samo za približno 10 % v primerjavi z bolniki iz kontrolne skupine.

Okvara ledvic

Plazemski očistek topotekana pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina od 41 do 60 ml/min) se je zmanjšal na približno 67 % v primerjavi z bolniki iz kontrolne skupine. Porazdelitveni volumen je bil malo zmanjšan, zato se je razpolovna doba podaljšala le za 14 %. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro pa se je plazemski očistek topotekana zmanjšal na 34 % vrednosti od bolnikov v kontrolni skupini. Srednja razpolovna doba se je podaljšala z 1,9 ure na 4,9 ur.

Starost/telesna masa

V populacijski študiji številni različni dejavniki, na primer starost, telesna masa in ascites, niso pomembno vplivali na očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko topotekana, danega v obliki 30-minutne infuzije v času 5 dni, so ovrednotili v dveh študijah. V eni so uporabili razpon odmerkov od 1,4 do 2,4 mg/m² pri otrocih (starih od 2 do 12 let, n = 18), mladostnikih (starih od 12 do 16 let, n = 9) in mlajših odraslih (starih od 16 do 21 let, n = 9) s solidnimi tumorji, ki se niso odzvali na zdravljenje. V drugi študiji pa so uporabili razpon odmerkov od 2,0 to 5,2 mg/m² pri otrocih (n = 8), mladostnikih (n = 3) in mlajših odraslih (n = 3) z levkemijo. V teh študijah ni bilo očitnih razlik v farmakokinetiki topotekana med otroci, mladostniki in mlajšimi odraslimi s solidnimi tumorji ali levkemijo, vendar so podatki preveč omejeni, da bi lahko podali dokončen sklep.

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 reproduktivne toksičnosti pri podganah topotekan ni vplival na plodnost samcev ali samic; so pa pri samicah opazili superovulacijo in rahel porast predimplantacijskih izgub.

Kancerogenega potenciala topotekana niso raziskovali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vinska kislina (E334)
klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH raztopine)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH raztopine)
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

Neodprto zdravilo
3 leta

Po prvem odprtju

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za čas 24 ur pri temperaturi 25 °C v pogojih normalne osvetlitve ter pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, kadar je zdravilo zaščiteno pred svetlobo. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas njegovega shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam

uporabnik in naj običajno ne bi presegli 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če sta rekonstitucija in redčenje zdravila potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Topotekan Hospira 4 mg/4 ml je pakirano v vialo iz prozornega stekla tipa I, ki so zaprte z zamaškom iz klorobutilne gume, aluminijasto zaporko in plastično odmično zaporko.

Vsaka viala vsebuje po 4 ml koncentrata.

Zdravilo Topotecan Hospira je na voljo v velikostih pakiranj z 1 vialo ali 5 vialami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Topotecan Hospira je na voljo v obliki sterilnega koncentrata, ki vsebuje 4 mg topotekana v 4 ml raztopine (1 mg/ml).

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebujejo delce in ali so obarvana. Zdravilo Topotecan Hospira je rumena ali rumenkasto zelena raztopina. Če v raztopini opazite vidne delce, zdravila ne smete dati bolniku.

Pred dajanjem zdravila bolniku ga je treba dodatno razredčiti bodisi z 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) ali s 5 % raztopino glukoze za injiciranje (50 mg/ml) do končne koncentracije med 25 in 50 mikrogramov/ml.

Uporabiti je treba uveljavljene postopke za pravilno ravnanje s citostatiki in njihovo odstranjevanje:

- Osebje mora biti usposobljeno za pripravo in dajanje zdravila.
- Nosečnice ne smejo delati s tem zdravilom.
- Osebje, ki ravna s tem zdravilom, mora nositi ustrezno zaščitno obleko, vključno z masko, očali in rokavicami.
- Vse predmete, ki so bili uporabljeni pri dajanju zdravila ali čiščenju, vključno z rokavicami, morate odlagati v vreče za sežig nevarnih odpadkov pri visoki temperaturi, tekoče odpadke pa lahko sperete z veliko količino vode.
- Nenamerni stik zdravila s kožo ali očmi je treba nemudoma zdraviti s spiranjem z veliko količino vode. Če draženje ne preneha, se je treba posvetovati z zdravnikom.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/633/001 – (x1)

EU/1/10/633/002 – (x5)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. junij 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 28. maj 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

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

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

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

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Topotecan Hospira 4 mg/4ml koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En ml koncentrata vsebuje 1 mg topotekana (v obliki klorida).
Ena 4 ml viala vsebuje 4 mg topotekana (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje tudi: vinsko kislino (E334), vodo za injekcije in klorovodikovo kislino (E507) ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje
4 mg/4 ml
1 viala
5 vial

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba
Pred uporabo razredčite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Uporabite takoj po odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
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**

OPOZORILO: To je citotoksično zdravilo in zanj veljajo posebna navodila za ravnanje in odstranjevanje (glejte navodilo za uporabo).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml sterilni koncentrat
topotecan
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo zdravilo razredčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

4 mg/4 ml

6. DRUGI PODATKI

Pfizer Europe MA EEIG

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Topotecan Hospira 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje topotekan

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Topotecan Hospira in za kaj ga uporabljamo

Topotecan Hospira pomaga uničevati tumorje. Zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki infuzije v žilo v bolnišnici.

Zdravilo Topotecan Hospira se uporablja pri zdravljenju:

- ponovitve raka na jajčniku ali drobnoceličnega pljučnega raka po kemoterapiji,
- napredovalega raka materničnega vratu, če zdravljenje s kirurškim posegom ali obsevanjem ni mogoče. Pri zdravljenju raka materničnega vratu uporabljamo zdravilo Topotecan Hospira z drugim zdravilom, ki mu pravimo *cisplatin*.

Zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali je zdravljenje z zdravilom Topotecan Hospira boljše za vas od nadaljnjega zdravljenja s prvotno kemoterapijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Topotecan Hospira

Ne prejemajte zdravila Topotecan Hospira:

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

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli to zdravilo, morate obvestiti zdravnika:

- če imate kakršne koli težave z ledvicami ali jetri. Odmerek zdravila Topotecan Hospira bo morda treba prilagoditi.
- če ste noseči ali nameravate zanositi. Glejte poglavje "Nosečnost in dojenje" v nadaljevanju.
- če nameravate zaploditi otroka. Glejte poglavje "Nosečnost in dojenje" v nadaljevanju.

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

Druga zdravila in zdravilo Topotecan Hospira

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, kar velja tudi za vse zeliščne izdelke in za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Ne pozabite zdravniku povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Topotecan Hospira začnete jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Topotekan ni priporočljiv za nosečnice. Škoduje lahko otroku, spočetemu pred zdravljenjem, med zdravljenjem ali kmalu po zdravljenju. Med zdravljenjem s topotekanom in še 6 mesecev po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Prosite zdravnika za nasvet. Ne poskušajte zanositi, dokler vam zdravnik ne pove, da je to varno.

Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo in med zdravljenjem s topotekanom ter še 3 mesece po zaključku zdravljenja ne smejo spočeti otroka. Bolniki, ki bi želeli zaploditi otroka, se morajo z zdravnikom posvetovati glede načrtovanja družine oziroma zdravljenja. Če med zdravljenjem zanosi vaša partnerka, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Če se zdravite s topotekanom, **ne smete** dojiti. Z dojenjem tudi ne smete ponovno začeti, dokler vam zdravnik ne pove, da je to varno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Topotekan lahko povzroča utrujenost. Če se počutite utrujeno ali šibko, ne smete voziti ali upravljati s stroji.

Topotecan Hospira vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Če zdravnik za razredčitev zdravila Topotecan Hospira uporabi fiziološko raztopino, bo odmerek natrija, ki ga boste prejeli, večji.

3. Kako uporabljati zdravilo Topotecan Hospira

Odmerek topotekana, ki ga boste prejeli, bo zdravnik določil na podlagi:

- velikosti vašega telesa (telesne površine, izraženo v kvadratnih metrih),
- izvidov krvnih preiskav, opravljenih pred začetkom zdravljenja,
- bolezni, zaradi katere se zdravite.

Običajen odmerek

- **rak jajčnika in drobnocelični pljučni rak:** 1,5 mg na kvadratni meter telesne površine na dan. Zdravilo boste prejeli enkrat na dan pet dni. Tak režim zdravljenja boste praviloma prejeli vsake 3 tedne.
- **rak materničnega vratu:** 0,75 mg na kvadratni meter telesne površine na dan. Zdravilo boste prejeli enkrat na dan tri dni. Tak režim zdravljenja boste praviloma prejeli vsake 3 tedne. **Pri zdravljenju raka materničnega vratu** se zdravilo Topotecan Hospira uporablja skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje cisplatin. Ustrezni odmerek cisplatina vam bo predpisal zdravnik. Zdravljenje je lahko tudi drugačno, odvisno od izvidov vaših rednih krvnih preiskav.

Kako vam bodo dali topotekan

Zdravilo Topotecan Hospira vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki infuzije v roko, ki običajno traja približno 30 minut.

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki: obvestite svojega zdravnika

Ti **zelo pogosti** neželeni učinki se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Topotecan Hospira:

- **Znaki okužbe.** Topotekan lahko zmanjša število belih krvničk v telesu in vašo odpornost proti okužbam. To je lahko tudi smrtno nevarno. Med znaki okužbe so:
 - zvišana telesna temperatura,
 - resno poslabšanje vašega splošnega zdravstvenega stanja oz. zdravja,
 - lokalni simptomi, na primer vnetje žrela ali težave s sečili (na primer pekoč občutek med odvajanjem seča, ki je lahko znak okužbe sečil).
- Občasne hude trebušne bolečine, zvišana telesna temperatura in morda driska (redko z navzočnostjo krvi v blatu) so lahko znaki vnetja črevesja (*kolitisa*).

Ti **redki** neželeni učinki se lahko pojavijo pri **največ 1 od 1000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Topotecan Hospira:

- **Vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen).** Tveganje je največje, če že imate pljučno bolezen, če ste se zdravili z obsevanjem pljuč ali če ste pred tem prejeli zdravila, ki so povzročila okvaro pljuč. Med znaki so:
 - težko dihanje,
 - kašelj,
 - zvišana telesna temperatura.

Če opazite katerega koli od simptomov navedenih stanj, o tem **nemudoma obvestite svojega zdravnika**, saj bo morda potrebno zdravljenje v bolnišnici.

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Topotecan Hospira:

- občutek splošne oslabelosti in utrujenosti (začasna *anemija*). V nekaterih primerih bo lahko potrebna transfuzija krvi;
- nenavadne podplutbe ali krvavitve, ki nastanejo zaradi zmanjšanja števila celic za strjevanje krvi. To lahko vodi do hudih krvavitev že iz sorazmerno majhnih poškodb, kot so majhne vreznine, v redkih primerih pa tudi do hujših krvavitev (*hemoragij*). Posvetujte se s svojim zdravnikom o tem, kako bi lahko kar najbolj zmanjšali tveganje za krvavitve;
- hujšanje in izguba teka (*anoreksija*), utrujenost, oslabelost,
- občutek slabosti (*navzea*), bruhanje (*vomitus*), driska, trebušne bolečine, zaprtje,
- vnetje in razjede v ustih, na jeziku ali na dlesnih,
- visoka telesna temperatura (*vročina*),
- izpadanje las.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Topotecan Hospira:

- alergijske ali *preobčutljivostne* reakcije (vključno z izpuščajem),
- porumenelost kože (zlatenica),
- slabo počutje,
- občutek srbenja.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 1000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Topotecan Hospira:

- hude alergijske ali *anafilaktične* reakcije,
- otekanje zaradi kopičenja tekočine (*angioedem*),
- blage bolečine in vnetje na mestu infundiranja,
- srbeč izpuščaj (ali *koprivnica*).

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo

Za nekatere neželene učinke pogostnost ni znana (podatki o njih izhajajo iz spontanah poročil, tako da njihove pogostnosti ni mogoče ugotoviti iz razpoložljivih podatkov):

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

Če se zdravite zaradi raka materničnega vratu, se lahko pojavijo neželeni učinki drugega zdravila (cisplatina), ki ga boste prejeli skupaj z zdravilom Topotecan Hospira. Ti neželeni učinki cisplatina so opisani v njegovih navodilih za uporabo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Topotecan Hospira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Topotecan Hospira ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo in ga je treba po odprtju takoj uporabiti. Če ni uporabljeno takoj, lahko zdravilo Topotecan Hospira uporabljate še največ 24 ur, če ga shranjujete v hladilniku (zaščitene pred svetlobo) ali pri sobni temperaturi (v pogojih normalne dnevne svetlobe).

Če v raztopini opazite vidne delce, zdravila ne smete dati bolniku.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Topotecan Hospira

- Učinkovina je topotekan (v obliki klorida). 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg topotekana (v obliki klorida). Ena 4 ml viala koncentrata vsebuje 4 mg topotekana (v obliki klorida).
- Pomožne snovi so vinska kislina (E334), voda za injekcije in klorovodikova kislina (E507) ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH raztopine).

Izgled zdravila Topotecan Hospira in vsebina pakiranja

Zdravilo Topotecan Hospira je bister rumen ali rumenkasto zelen koncentrat za raztopino za infundiranje, ki je pakiran v prozorne steklene viale s po 4 ml koncentrata. Zdravilo Topotecan Hospira je na voljo v dveh velikostih pakiranja z 1 vialo ali 5 vialami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

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

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +_356 2134 4610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Navodilo je nazadnje revidirano {mesec LLLL}

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Shranjevanje, uporaba, ravnanje in odstranjevanje zdravila Topotecan Hospira**Shranjevanje**

Neodprte vial: Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Uporaba

Za celotne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Preden aplicirate zdravilo Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje bolniku, ga je treba razredčiti do končne koncentracije 25 do 50 mikrogramov/ml. Odobrene raztopine za redčenje koncentrata so 0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje (9 mg/ml) in 5 % raztopina glukoze za injiciranje (50 mg/ml). Pri vsakem nadaljnjem redčenju raztopine za infundiranje uporabite aseptično tehniko.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebujejo delce in ali so obarvana. Zdravilo Topotecan Hospira je rumena ali rumenkasto zelena raztopina.

Pred dajanjem prvega ciklusa topotekana mora imeti bolnik začetno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuziji, če je potrebna) in mu je treba zdraviti nevtropenijo in trombocitopenijo. Za dodatne informacije glejte SPC.

Odmerjanje: Drobnocelični pljučni karcinom

Začetni odmerek: $1,5 \text{ mg/m}^2$ telesne površine na dan, apliciran s 30-minutno intravensko infuzijo v času 5 zaporednih dni, s 3-tedenskimi razmiki med začetki posameznih ciklusov.

Poznejši odmerki: Topotekana bolnik ne sme ponovno prejeti, če število nevtrofilcev ni $\geq 1 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuziji, če je potrebna).

Odmerjanje: Rak jajčnika ali rak materničnega vratu

Začetni odmerek: $0,75 \text{ mg/m}^2$ na dan, apliciran s 30-minutno intravensko infuzijo vsak dan v dnevih 1, 2 in 3. Tudi cisplatin dajte bolniku v obliki intravenske infuzije prvi dan v odmerku 50 mg/m^2 na dan, po odmerku topotekana. To shemo zdravljenja ponavljajte na vsakih 21 dni 6 ciklusov ali dokler bolezen ne napreduje.

Poznejši odmerki: Topotekana ne sme ponovno aplicirati bolniku, če število nevtrofilcev ni $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuziji, če je potrebna).

Odmerjanje: Bolniki z ledvično okvaro

Malo podatkov, ki so na voljo, kažejo, da je treba odmerek zdravila zmanjšati pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro. Za dodatne informacije glejte SPC.

Odmerjanje: Pediatrični bolniki

Na voljo je le malo podatkov in uporaba zdravila pri tej starostni skupini ni priporočljiva.

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za čas 24 ur pri temperaturi 25°C v pogojih normalne osvetlitve ter pri temperaturi od 2°C do 8°C , kadar je zdravilo zaščiteno pred svetlobo. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas njegovega shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam uporabnik in običajno naj ne bi presegli 24 ur pri temperaturi 2°C do 8°C , razen če sta rekonstitucija in redčenje zdravila potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Ravnanje z zdravilom in njegovo odstranjevanje

Uporabiti je treba uveljavljene postopke za pravilno ravnanje s protitumorskimi zdravili in njihovo odstranjevanje:

- Osebe mora biti ustrezno usposobljeno za pripravo, dajanje in odstranjevanje citotoksičnih zdravil.
- Nosečnice ne smejo delati s tem zdravilom.
- Osebe, ki ravna s tem zdravilom, mora nositi ustrezno zaščitno obleko, vključno z masko, očali in rokavicami.
- Vse predmete, ki so bili uporabljeni pri pripravi, dajanju in čiščenju zdravila, vključno z rokavicami, morate odlagati v vreče za sežig nevarnih odpadkov pri visoki temperaturi, tekoče odpadke pa lahko sperete z veliko količino vode.
- Nenamerni stik zdravila s kožo ali očmi je treba nemudoma zdraviti s spiranjem z veliko količino vode. Če draženje ne preneha, se je treba posvetovati z zdravnikom.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.