

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Hospira, 4 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Każda fiolka o objętości 4 ml koncentratu zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przejrzysty, żółty do żółtozielonego koncentrat.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Topotecan stosowany w monoterapii jest wskazany do leczenia:

- pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna.
- pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca (ang. small cell lung carcinoma – SCLC), u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie (patrz punkt 5.1).

Topotecan w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek w stadium IVB zaawansowania choroby. U pacjentek, które wcześniej otrzymywały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Topotecan należy stosować tylko w ośrodkach specjalistycznych, prowadzących chemioterapię cytotoksyczną. Topotecan należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

#### Dawkowanie

W przypadku stosowania topotekanu w terapii skojarzonej z cisplatyną, konieczne jest zapoznanie się z treścią pełnej informacji o cisplatynie.

Przed rozpoczęciem pierwszego kursu leczenia topotekaniem liczba granulocytów obojętnochłonnych musi wynosić  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi musi wynosić  $\geq 100 \times 10^9/l$  i stężenie hemoglobiny musi wynosić  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

#### Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca

##### *Dawka początkowa*

Zalecaną dawką topotekanu jest  $1,5 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała na dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie licząc od pierwszego dnia

kursu. Jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane, może być kontynuowane do czasu progresji choroby (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### *Kolejne dawki*

Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów nie osiągnie wartości  $\geq 1 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano redukcję dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o  $0,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  do dawki  $1,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  (lub, jeżeli zachodzi taka konieczność, zmniejszyć kolejną dawkę do  $1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ ).

Podobnie należy zredukować dawki, jeżeli liczba płytek spada poniżej  $25 \times 10^9/l$ . W badaniach klinicznych podawanie topotekanu było przerywane w sytuacji, kiedy zmniejszono dawkę do  $1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych.

#### Rak szyjki macicy

##### *Dawka początkowa*

Zalecaną dawką topotekanu jest  $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ , podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce  $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ , po podaniu topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez sześć kursów, lub do wystąpienia postępu choroby.

#### *Kolejne dawki*

Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano redukcję dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 20% do  $0,60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  podczas kolejnych kursów terapii (lub, jeżeli zachodzi taka konieczność, zmniejszyć kolejną dawkę do  $0,45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ ).

Podobnie należy zredukować dawki, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej  $25 \times 10^9/l$ .

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

##### *Monoterapia (rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca)*

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 20 \text{ ml/min}$ ). Nie zaleca się stosowania topotekanu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka topotekanu w monoterapii drobnokomórkowego raka

płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 a 39 ml/min wynosi 0,75 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez pięć kolejnych dni.

#### *Terapia skojarzona (rak szyjki macicy)*

Podczas badań klinicznych, w których terapię skojarzoną topotekanem i cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło  $\leq 1,5$  mg/dl. Jeśli podczas terapii topotekanem i cisplatyną stężenie kreatyniny przekroczy wartość 1,5 mg/dl, zaleca się sprawdzenie pełnej informacji dotyczącej cisplatyny, w odniesieniu do zmniejszenia dawki/kontynuacji terapii. Po zaprzestaniu podawania cisplatyny należy mieć na uwadze, że nie ma wystarczających danych, dotyczących kontynuacji monoterapii topotekanem u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W małej grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano topotekan dożylnie, w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak nie ma wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dane dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wywołanymi marskością (stężenie bilirubiny w surowicy  $\geq 10$  mg/dl) są niewystarczające. Topotekan nie jest zalecany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Topotekan przed użyciem musi być rozpuszczony, a następnie rozcieńczony (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestujące się liczbą granulocytów obojętnochłonnych  $<1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczbą płytek krwi  $<100 \times 10^9/l$ .

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Hematologiczne objawy toksyczności są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi, włącznie z liczbą płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Tak jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może spowodować ciężką mielosupresję. U pacjentów leczonych topotekanem zgłaszano przypadki mielosupresji prowadzącej do posocznicy oraz przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia, wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis). W trakcie badań klinicznych topotekanu zgłaszano zgony z powodu zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii.

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. *Interstitial Lung Disease* – ILD), niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.8). Czynnikiem ryzyka są: wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przeszłości, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie substancji pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów

ze strony układu oddechowego, wskazujących na rozwój ILD (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie), a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekanem.

Leczenie topotekanem w monoterapii lub topotekanem z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy o tym pamiętać przepisując Topotecan Hospira, np. u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia związanego z obecnością guza.

Zgodnie z przewidywaniami, pacjenci w złym stanie ogólnym (PS>1) słabiej reagują na leczenie i zwiększa się u nich częstość występowania powikłań takich jak gorączka, infekcje i posocznica (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia bardzo ważna jest systematyczna ocena stanu ogólnego pacjenta w celu oceny, czy nie pogorszył się on do PS=3.

Dane, dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wywołanym marskością (stężenie bilirubiny w surowicy  $\geq 10$  mg/dl) są niewystarczające. Stosowanie topotekanu w tych grupach pacjentów nie jest zalecane (patrz punkt 4.2).

W małej grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano dożylnie dawkę topotekanu  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc. /dobę}$ , podawaną przez pięć dni, co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu; jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### Informacje dotyczące substancji pomocniczej

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Jeśli jednak do rozcieńczenia produktu leczniczego Topotecan Hospira przed podaniem zastosuje się roztwór soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu w stosunku wagowo-objętościowym), otrzymana dawka sodu będzie wyższa.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzano badań interakcji farmakokinetycznych *in vivo* u ludzi.

Topotekan nie hamuje enzymów cytochromu P-450 u ludzi (patrz punkt 5.2). W badaniu populacyjnym po podaniu dożylnym, jednoczesne podawanie granisetronu, ondansetronu, morfiny lub kortykosteroidów nie wpływało znacząco na farmakokinetykę całkowitego topotekanu (postaci aktywnej i nieaktywnej).

W trakcie skojarzonej chemioterapii z użyciem topotekanu i innych leków, może być konieczne zmniejszenie dawki każdego produktu leczniczego w celu poprawienia tolerancji leczenia. Jednakże, podczas leczenia skojarzonego z preparatami platyny występuje zmienna interakcja uzależniona od tego, czy preparat platyny jest podawany w dniu 1. czy 5. stosowania topotekanu. Jeżeli cisplatyna lub karboplatyna jest podawana w dniu 1. stosowania topotekanu, to, aby poprawić tolerancję, należy podawać mniejsze dawki obu leków w porównaniu do dawek, które można zastosować w przypadku podawania preparatu platyny w dniu 5. stosowania topotekanu.

Podczas stosowania topotekanu ( $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny ( $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  w dniu 1.) w grupie 13 pacjentek z rakiem jajnika, w dniu 5. terapii stwierdzono niewielkie zwiększenie wartości AUC (12%,  $n = 9$ ) i  $C_{\text{max}}$  (23%,  $n = 11$ ). Uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało istotne znaczenie kliniczne.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W badaniach nieklinicznych topotekan wykazywał działanie letalne na zarodek i płód oraz powodował wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może powodować uszkodzenie płodu i dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę podczas leczenia topotekanem.

Podobnie jak w przypadku każdej chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych, pacjentom stosującym topotekan i ich partnerom należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki antykoncepcyjne podczas leczenia topotekanem oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych oraz niezostawanie ojcem dziecka podczas otrzymywania topotekanu oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

### Ciąża

Jeśli topotekan jest stosowany w czasie ciąży, lub w przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia topotekanem, pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu.

### Karmienie piersią

Stosowanie topotekanu jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy topotekan wydzielany jest z mlekiem matki. W przypadku rozpoczęcia leczenia topotekanem karmienie piersią należy przerwać.

### Płodność

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic (patrz punkt 5.3). Jednakże, podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan wykazuje działanie genotoksyczne i nie można wykluczyć jego wpływu na płodność, również u mężczyzn.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Wymagana jest jednak ostrożność w przypadku prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn, jeśli utrzymuje się osłabienie i zmęczenie.

## **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach określających wielkość dawki, przeprowadzonych z udziałem 523 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika i 631 pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca stwierdzono, że toksycznością ograniczającą dawkę topotekanu stosowanego w monoterapii, jest toksyczność hematologiczna. Toksyczność ta była przewidywalna i odwracalna. Nie stwierdzono kumulowania się toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Profil bezpieczeństwa topotekanu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną w badaniach dotyczących leczenia raka szyjki macicy jest zgodny z profilem działań niepożądanych tego leku, stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna podczas leczenia skojarzonego z cisplatyną jest mniejsza, niż podczas monoterapii topotekanem, lecz większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną; działania te nie wiązały się ze stosowaniem topotekanu. Pełna lista działań niepożądanych cisplatyny znajduje się w informacji o tym leku, z którą należy się zapoznać.

Zebrane dane, dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii są przedstawione poniżej.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane w zależności od narządów i bezwzględnej częstości występowania (wszystkie zgłoszone zdarzenia). Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

|                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
| Bardzo często                                                                                                                                                                           | Zakażenie                                                                                                                 |
| Często                                                                                                                                                                                  | Posocznica <sup>1</sup>                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
| Bardzo często                                                                                                                                                                           | Gorączka neutropeniczna, neutropenia (patrz Zaburzenia żołądka i jelit), małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia       |
| Często                                                                                                                                                                                  | Pancytopenia                                                                                                              |
| Nieznana                                                                                                                                                                                | Ciężkie krwawienie (związane z małopłytkowością)                                                                          |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                                                                                                                               |                                                                                                                           |
| Często                                                                                                                                                                                  | Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka                                                                                     |
| Rzadko                                                                                                                                                                                  | Reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka                                                                 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                           |
| Bardzo często                                                                                                                                                                           | Jadłowstręt (który może być ciężki)                                                                                       |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>                                                                                                                   |                                                                                                                           |
| Rzadko                                                                                                                                                                                  | Śródmiąższowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem)                                                   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                                                                                                                                       |                                                                                                                           |
| Bardzo często                                                                                                                                                                           | Nudności, wymioty i biegunka (wszystkie mogą być ciężkie), zaparcie, bóle brzucha <sup>2</sup> , zapalenie błon śluzowych |
| Częstość nieznana                                                                                                                                                                       | Perforacja przewodu pokarmowego                                                                                           |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                                                                                                                                             |                                                                                                                           |
| Często                                                                                                                                                                                  | Hiperbilirubinemia                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                                                                                                                                             |                                                                                                                           |
| Bardzo często                                                                                                                                                                           | Łysienie                                                                                                                  |
| Często                                                                                                                                                                                  | Świąd                                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                                                                                                                                      |                                                                                                                           |
| Bardzo często                                                                                                                                                                           | Gorączka, osłabienie, zmęczenie                                                                                           |
| Często                                                                                                                                                                                  | Złe samopoczucie                                                                                                          |
| Bardzo rzadko                                                                                                                                                                           | Wynaczynienie <sup>3</sup>                                                                                                |
| Częstość nieznana                                                                                                                                                                       | Zapalenie błony śluzowej                                                                                                  |
| <sup>1</sup> U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4).                                                                       |                                                                                                                           |
| <sup>2</sup> Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4) |                                                                                                                           |
| <sup>3</sup> Wynaczynienie miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj szczególnego leczenia.                                                                                       |                                                                                                                           |

Działania niepożądane opisane powyżej mogą występować z większą częstością u pacjentów w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych, wymienionych poniżej określono na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych, uznanych za związane/prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu.

## Hematologiczne

### *Neutropenia*

Ciężką neutropenię (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) podczas pierwszego kursu obserwowano u 55% pacjentów, a trwającą  $\geq$  siedem dni u 20% pacjentów, ogółem u 77% pacjentów (39% kursów). Gorączka lub infekcja towarzysząca ciężkiej neutropenii występowała u 16% pacjentów podczas pierwszego kursu, a ogólnie u 23% pacjentów (6% kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniósł dziewięć dni, a średni czas trwania siedem dni. Ciężką neutropenię trwającą powyżej 7 dni obserwowano w 11% wszystkich kursów. Wśród wszystkich osób leczonych w ramach badań klinicznych (uwzględniając te z ciężką neutropenią, jak i te, u których ona nie wystąpiła) u 11% (4% kursów) wystąpiła gorączka, a w 26% (9% kursów) wystąpiła infekcja. Ponadto u 5% wszystkich pacjentów (1% kursów) wystąpiła sepsa (patrz punkt 4.4).

### *Małopłytkowość*

Ciężką małopłytkowość (liczba płytek mniej niż  $25 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25% pacjentów (8% kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy  $25$  a  $50 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25% pacjentów (15% kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej trombocytopenii wynosił 15 dni, średni czas trwania pięć dni.

Masa płytkowa podana była w 4% kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z trombocytopenią, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były niezbyt częste.

### *Niedokrwistość*

Umiarkowaną niedokrwistość do ciężkiej ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) obserwowano u 37% pacjentów (14% kursów). Masę erytrocytarną otrzymało 52% pacjentów (21% kursów).

## Niehematologiczne

Częstymi, niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności (52%), wymioty (32%), biegunka (18%), zaparcie (9%) i zapalenie śluzówek (14%). Częstość występowania ciężkich (3 lub 4 stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia śluzówek wyniosła odpowiednio 4, 3, 2, i 1%.

Niewielki ból brzucha odnotowano u 4% pacjentów.

Zmęczenie obserwowano u około 25% pacjentów, zaś osłabienie u 16% pacjentów otrzymujących topotekan. Częstość występowania ciężkiego (3 lub 4 stopień) zmęczenia i osłabienia wyniosła 3% dla obydwu objawów.

Całkowite lub wyraźne wyłysienie obserwowano u 30% pacjentów, a częściowe wyłysienie u 15% pacjentów.

Inne, ciężkie objawy niepożądane opisywane jako związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem topotekaniem, to anoreksja (12%), złe samopoczucie (3%) i hiperbilirubinemia (1%).

Reakcje nadwrażliwości, obejmujące wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne opisywane były rzadko. W badaniach klinicznych wysypka była opisywana u 4% pacjentów, a świąd u 1,5% pacjentów.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

Donoszono o przypadkach przedawkowania u pacjentów leczonych topotekanem w postaci dożyłnej (do 10-krotności zalecanej dawki) i topotekanem w postaci kapsułek (do 5-krotności zalecanej dawki). Objawy obserwowane po przedawkowaniu odpowiadały znanym działaniom niepożądanym związanym z zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.8). Podstawowymi powikłaniami przedawkowania są zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie śluzówek. Ponadto, w razie przedawkowania topotekanu w postaci dożyłnej, obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania topotekanu. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, kod ATC: L01CE01.

Mechanizm działania

Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy-I – enzymu uczestniczącego w replikacji DNA poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I poprzez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoizomerazy-I przez topotekan jest wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Nawrotowy rak jajnika

W badaniach klinicznych porównujących topotekan i paklitaksel u pacjentek leczonych wcześniej z powodu raka jajnika chemioterapią z użyciem platyny (odpowiednio  $n = 112$  i  $114$ ) odsetek reakcji na leczenie (95% CI) wyniósł 20,5% (13%, 28%) w porównaniu do 14% (8%, 20%), a średni czas do progresji wyniósł 19 tygodni w porównaniu do 15 tygodni (ryzyko względne 0,7 [0,6, 1,0]) odpowiednio dla topotekanu i paklitakselu. Średni okres przeżycia wyniósł 62 tygodnie dla topotekanu i 53 tygodnie dla paklitakselu (ryzyko względne 0,9 [0,6, 1,3]).

Odsetek reakcji na leczenie w całym programie leczenia raka jajnika ( $n = 392$ , wszystkie pacjentki leczone wcześniej cisplatyną lub cisplatyną z paklitakselem) wyniósł 16%. Średni czas do wystąpienia reakcji w badaniach klinicznych wyniósł 7,6-11,6 tygodni. U pacjentek opornych na leczenie, lub u których wystąpiła wznova w ciągu 3 miesięcy po leczeniu cisplatyną ( $n = 186$ ), odsetek odpowiedzi wyniósł 10%.

Dane te należy oceniać w kontekście całościowego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego, a przede wszystkim znaczącej toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.8).

Dodatkową retrospektywną analizą objęto 523 pacjentki, u których wystąpiła wznova raka jajnika. Ogólnie, obserwowano 87 całkowitych lub częściowych reakcji na leczenie, spośród których 13 wystąpiło podczas 5. i 6. kursu, a 3 wystąpiły później. Spośród pacjentek, które otrzymały więcej niż 6 kursów chemioterapii, 91% ukończyło badanie zgodnie z planem lub było leczonych do czasu progresji choroby, tylko u 3% przerwano leczenie z powodu objawów niepożądanych.

#### Nawrotowy rak drobnokomórkowy płuca

W badaniu III fazy (badanie 478) oceniano skuteczność leczenia topotekanem podawanym doustnie i stosowanej jednocześnie najlepszej terapii wspomagającej (ang. Best Supportive Care BSC) (n = 71) w porównaniu do stosowania jedynie BSC (n = 70), u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu pierwszego rzutu (średni czas do nawrotu [TTP] od leczenia pierwszego rzutu: 84 dni w grupie pacjentów otrzymujących doustnie topotekan plus BSC, 90 dni w samej grupie BSC), u których ponowne leczenie chemioterapią stosowaną dożylnie uznano za nieodpowiednie. W grupie pacjentów, u których stosowano topotekan doustnie plus BSC stwierdzono statystycznie istotną poprawę w zakresie czasu przeżycia (ang. overall survival) w porównaniu do grupy BSC (test log-rank  $p = 0,0104$ ). Nieskorygowany współczynnik ryzyka w grupie pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC w porównaniu do grupy BSC wynosił 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Średni czas przeżycia w grupie pacjentów leczonych doustnym topotekanem plus BSC wyniósł 25,9 tygodnia [95%CI, 18,3 i 36,1], natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC - 13,9 tygodnia (95% CI, 11,1 i 18,6) ( $p = 0,0104$ ).

Samodzielne rejestrowanie objawów, dokonywane przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, uwidocznilo zgodną tendencję w zakresie złagodzenia objawów u pacjentów otrzymujących topotekan doustnie plus BSC.

Przeprowadzono jedno badanie fazy 2. (badanie 065) i jedno badanie fazy 3. (badanie 396) oceniające skuteczność topotekanu podawanego doustnie w porównaniu do topotekanu podawanego dożylnie u pacjentów z nawrotem choroby  $\geq 90$  dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, w obydwu badaniach wykazano, że zarówno doustne jak i dożylne stosowanie topotekanu związane było z podobnym zmniejszeniem nasilenia objawów u pacjentów z wrażliwym na topotekan rakiem drobnokomórkowym płuca.

**Tabela 1. Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia, odsetka odpowiedzi i czasu do progresji u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca leczonych topotekanem podawanym doustnie lub dożylnie.**

|                                                           | <b>Badanie 065</b>                              |                                                 | <b>Badanie 396</b>                              |                                                 |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                           | <u>Topotekan</u><br>podawany<br><b>doustnie</b> | <u>Topotekan</u><br>podawany<br><b>dożylnie</b> | <u>Topotekan</u><br>podawany<br><b>doustnie</b> | <u>Topotekan</u><br>podawany<br><b>dożylnie</b> |
|                                                           | <b>(N=52)</b>                                   | <b>(N=54)</b>                                   | <b>(N=153)</b>                                  | <b>(N=151)</b>                                  |
| <b>Mediana czasu przeżycia</b><br>(tygodnie)              | 32,3                                            | 25,1                                            | 33,0                                            | 35,0                                            |
| (95% CI)                                                  | (26,3; 40,9)                                    | (21,1; 33,0)                                    | (29,1; 42,4)                                    | (31,0; 37,1)                                    |
| Współczynnik ryzyka<br>(95% CI)                           | 0,88 (0,59; 1,31)                               |                                                 | 0,88 (0,7; 1,11)                                |                                                 |
| <b>Odsetek odpowiedzi (%)</b><br>(95% CI)                 | 23,1<br>(11,6; 34,5)                            | 14,8<br>(5,3; 24,3)                             | 18,3<br>(12,2; 24,4)                            | 21,9<br>(15,3; 28,5)                            |
| <b>Różnica w odsetku</b><br><b>odpowiedzi</b><br>(95% CI) | 8,3 (-6,6; 23,1)                                |                                                 | -3,6 (-12,6; 5,5)                               |                                                 |
| <b>Mediana czasu do</b><br><b>progresji (tygodnie)</b>    | 14,9                                            | 13,1                                            | 13,1                                            | 14,6                                            |
| (95% CI)                                                  | (8,3; 21,3)                                     | (11,6; 18,3)                                    | (9,7; 14,1)                                     | (13,3; 18,9)                                    |
| Współczynnik ryzyka<br>(95% CI)                           | 0,90 (0,60; 1,35)                               |                                                 | 1,21 (0,96; 1,53)                               |                                                 |

N = Całkowita liczba leczonych pacjentów

CI = Przedział ufności

W kolejnym randomizowanym badaniu III fazy, porównującym skuteczność topotekanu podawanego dożylnie z cyklofosfamidem, doksorubicyną i winkrystyną (CAV) u pacjentów z nawrotowym, wrażliwym na chemioterapię drobnokomórkowym rakiem płuca, całkowity odsetek odpowiedzi na

leczenie wyniósł 24,3% w grupie topotekanu w porównaniu do 18,3% w grupie CAV. Średni czas do progresji był podobny w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodnia i 12,3 tygodni). Średni czas przeżycia w obu grupach wyniósł odpowiednio 25 i 24,7 tygodni. Współczynnik ryzyka dla przeżycia grup pacjentów po podaniu dożylnym topotekanu względem CAV wyniósł 1,04 (95% CI 0,78-1,40).

Łączny odsetek odpowiedzi na leczenie topotekanem w badaniach u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, wrażliwym na chemioterapię pierwszego rzutu (n = 480) wyniósł 20,2%. Mediana czasu przeżycia wyniosła 30,3 tygodnia (95% CI, 27,6 i 33,4)

W populacji pacjentów z opornym na leczenie rakiem drobnokomórkowym płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekanem wynosił 4,0%.

#### Rak szyjki macicy

Podczas randomizowanego badania porównawczego III fazy, prowadzonego przez Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), porównywano wyniki terapii skojarzonej topotekanem z cisplatyną (n = 147) z samą cisplatyną (n = 146) u pacjentek z histologicznie potwierdzonym przetrwałym, nawrotowym, lub będącym w stadium zaawansowania IVB raku szyjki macicy, którego leczenie chirurgiczne i (lub) radioterapią uznano za niewłaściwe. Po korekcie analiz dokonanych w trakcie badania okazało się, że leczenie topotekanem z cisplatyną w sposób istotny statystycznie poprawia ogólne przeżycie, w porównaniu z monoterapią cisplatyną (test log-rank, p = 0,033).

**Tabela 2. Wyniki badania GOG-0179**

| Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat-ITT) |                                                         |                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              | Cisplatyna<br>50 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1., co 21 dni | Cisplatyna<br>50 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1. +<br>Topotekan<br>0,75 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1-3, co<br>21 dni |
| Przeżycie (miesiące)                                                         | (n=146)                                                 | (n=147)                                                                                                          |
| Mediana (95% CI)                                                             | 6,5 (5,8, 8,8)                                          | 9,4 (7,9, 11,9)                                                                                                  |
| Ryzyko względne (95% CI)                                                     | 0,76 (0,59-0,98)                                        |                                                                                                                  |
| Log rank test; wartość p                                                     | 0,033                                                   |                                                                                                                  |
| Pacjentki nieleczone wcześniej cisplatyną i radioterapią                     |                                                         |                                                                                                                  |
|                                                                              | Cisplatyna                                              | Topotekan/Cisplatyna                                                                                             |
| Przeżycie (miesiące)                                                         | (n=46)                                                  | (n=44)                                                                                                           |
| Mediana (95% CI)                                                             | 8,8 (6,4, 11,5)                                         | 15,7 (11,9, 17,7)                                                                                                |
| Ryzyko względne (95% CI)                                                     | 0,51 (0,31, 0,82)                                       |                                                                                                                  |
| Pacjentki leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią                        |                                                         |                                                                                                                  |
|                                                                              | Cisplatyna                                              | Topotekan/Cisplatyna                                                                                             |
| Przeżycie (miesiące)                                                         | (n=72)                                                  | (n=69)                                                                                                           |
| Mediana (95% CI)                                                             | 5,9 (4,7, 8,8)                                          | 7,9 (5,5, 10,9)                                                                                                  |
| Ryzyko względne (95% CI)                                                     | 0,85 (0,59, 1,21)                                       |                                                                                                                  |

U pacjentek z nawrotem w okresie do 180 dni (n = 39) po leczeniu cisplatyną i radioterapią, mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 4,6 miesiąca (95% CI: 2,6, 6,1), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 4,5 miesiąca (95% CI: 2,9, 9,6) z współczynnikiem ryzyka względnego 1,15 (0,59, 2,23). U pacjentek z nawrotem po upływie 180 dni (n = 102) mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 9,9 miesiąca (95% CI: 7, 12,6), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 6,3 miesiąca (95% CI: 4,9, 9,5) z współczynnikiem ryzyka względnego 0,75 (0,49, 1,16).

#### Dzieci i młodzież

Topotekan oceniano również w populacji dzieci i młodzieży, jednakże istnieją jedynie ograniczone dane, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Podczas prowadzonego na zasadzie otwartej badania u dzieci ( $n = 108$ , zakres wiekowy: od niemowlęstwa do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi nowotworami o charakterze litych guzów, podawano topotekan w dawce początkowej  $2,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 30-minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzonej reakcji na leczenie. Do leczonych w ten sposób nowotworów zaliczono mięsaka Ewinga/prymitywny guz neuroektodermalny (PNET), nerwiaka płodowego (neuroblastoma), kostniaka zarodkowego (osteoblastoma) i mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (rhabdomyosarcoma). Działanie przeciwnowotworowe leku wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym. Toksyczności topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u osób dorosłych. W omawianym badaniu 46 pacjentów (43%) otrzymywało G-CSF w czasie 192 kursów terapii (42,1%), u 65 pacjentów (60%) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 kursów terapii (30,5%), zaś u 50 pacjentów (46%) przetaczano koncentrat płytkowy w czasie 159 kursów terapii (34,9%). Na podstawie danych, dotyczących mielosupresji, będącej działaniem toksycznym ograniczającym wielkość możliwej do zastosowania dawki, ocenianej podczas badania farmakokinetycznego u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi ustalono, że maksymalna tolerowana dawka leku (MTD) wynosi  $2,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  podczas stosowaniu G-CSF i  $1,4 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  bez stosowania G-CSF (patrz punkt 5.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach  $0,5$  do  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 30 minutowym wlewie, codziennie przez 5 dni, topotekan wykazywał wysoki klirens osoczowy  $62 \text{ l/h}$  (SD 22) odpowiadający w przybliżeniu  $2/3$  przepływu wątrobowego. Topotekan wykazywał również dużą objętość dystrybucji, około  $132 \text{ l}$  (SD 57) i stosunkowo krótki okres półtrwania 2-3 godziny. Porównanie parametrów farmakokinetycznych nie wykazało żadnych zmian w farmakokinetyce podczas podawania topotekanu przez 5 dni. Pole pod krzywą zwiększało się proporcjonalnie do zwiększania się dawki. Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych kumulacja topotekanu jest niewielka lub nie następuje. Nie stwierdzono również zmiany farmakokinetyki topotekanu po podaniu wielokrotnym. W badaniach nieklinicznych wykazano, że wiązanie topotekanu z białkami osocza jest małe (35%) a dystrybucja pomiędzy komórkami krwi i osoczem jest prawie jednorodna.

### Metabolizm

Wydalanie topotekanu było tylko częściowo badane u ludzi. Głównym mechanizmem eliminacji jest hydroliza pierścienia laktonowego do pochodnej karboksylowej o otwartym pierścieniu.

Metabolizm stanowi mniej niż 10% eliminacji topotekanu. Obecność N-demetylowej pochodnej, której aktywność wykazana w badaniach na komórkach jest podobna lub mniejsza od związku macierzystego, stwierdzana była w moczu, osoczu i kale. Stosunek wielkości pola powierzchni pod krzywą metabolit: związek macierzysty był  $< 10\%$  zarówno dla całkowitego topotekanu, jak i laktonu. Zarówno metabolit O-glukuronidacji topotekanu jak i N-demetylowa pochodna topotekanu zostały wykryte w moczu.

### Eliminacja

Całkowity odzysk pochodnego materiału topotekanu po podaniu pięciu dobowych dawek topotekanu wynosił 71 do 76% dawki podanej dożylnie. Około 51% było wydalone w moczu jako całkowity topotekan, a 3% jako N-demetylowa pochodna topotekanu. Wydalenie całkowitego topotekanu z kałem wynosiło 18%, natomiast 1,7% stanowiła pochodna N-demetylowa topotekanu. Ogólnie, N-demetylowa pochodna topotekanu stanowiła średnio mniej niż 7% (zakres 4-9%) całkowitego materiału pochodnego topotekanu wykrywanego w moczu i kale. O-glukuronid topotekanu i N-demetyl-O-glukuronid topotekanu w moczu stanowiły mniej niż 2,0%.

Badania prowadzone *in vitro* na mikrosomach wątroby człowieka wykazały powstawanie niewielkiej ilości pochodnej N-demetylowej topotekanu. *In vitro* topotekan nie hamuje ani ludzkich izoenzymów

cytochromu P-450 takich, jak: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A lub CYP4A, ani ludzkich enzymów cytoplazmatycznych takich jak dihydropirymidyna czy oksydaza ksantynowa.

Podczas stosowania w skojarzeniu z cisplatyną (cisplatyna w dniu 1., topotekan w dniach od 1. do 5.), klirens topotekanu w dniu 5., w porównaniu z dniem 1. był zmniejszony (19,1 l/h/m<sup>2</sup> w porównaniu do 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (patrz punkt 4.5).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności wątroby

Wartości klirensu osocznego u osób z zaburzeniem czynności wątroby (stężenia bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10,0 mg/dl) były zmniejszone do około 67% wartości w porównaniu do grupy kontrolnej. Okres półtrwania topotekanu był zwiększony o około 30%, ale nie obserwowano zmian w objętości dystrybucji. Osoczowy klirens całkowitego topotekanu (aktywnej i nieaktywnej postaci) u osób z zaburzeniem czynności wątroby był zmniejszony tylko o około 10% w porównaniu do kontrolnej grupy pacjentów.

##### Zaburzenia czynności nerek

Wartość klirensu osocznego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) zmniejszała się do około 67% w porównaniu do grupy kontrolnej. Objętość dystrybucji była nieznacznie zmniejszona, a okres półtrwania zwiększał się o 14%. U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek osoczowy klirens topotekanu był zmniejszony do 34% wartości w grupie kontrolnej. Średni okres półtrwania zwiększał się z 1,9 do 4,9 godzin.

##### Wiek/masa ciała

W badaniu populacyjnym czynniki takie, jak wiek, masa ciała i wodobrzusze nie miały istotnego wpływu na klirens całkowitego topotekanu (w postaci aktywnej i nieaktywnej).

##### Dzieci i młodzież

Podczas dwóch badań oceniano właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego w 30-minutowym wlewie przez 5 dni. W jednym z tych badań stosowano dawki od 1,4 do 2,4 mg/m<sup>2</sup> pc. u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat; n = 18), młodzieży (w wieku od 12 do 16 lat; n = 9) oraz u młodych osób dorosłych (w wieku od 16 do 21 lat; n = 9) z opornymi na leczenie guzami litymi. W drugim badaniu stosowano dawki od 2,0 do 5,2 mg/m<sup>2</sup> pc. u dzieci (n = 8), młodzieży (n = 3) oraz u młodych osób dorosłych (n = 3) z białaczką. W żadnym z tych badań nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce topotekanu u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych z guzami litymi lub białaczką, tym niemniej dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie formułować jednoznaczne wnioski.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W wyniku swojego mechanizmu działania, topotekan jest genotoksyczny w stosunku do komórek ssaków (komórki chłoniaka mysiego i ludzkie limfocyty) *in vitro* i mysich komórek szpiku kostnego *in vivo*. Topotekan wykazywał działanie letalne na zarodki i płody, kiedy był podawany szczurom i królikom.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej topotekanu u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic. Jednakże u samic obserwowano jajczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Potencjalne działanie rakotwórcze topotekanu nie było badane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas winowy (E334)  
Kwas solny (E507) (do dostosowania pH)  
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, poza podanymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

*Nie otwarta fiolka*  
3 lata.

*Po pierwszym otwarciu*

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25°C przy zachowaniu prawidłowych warunków świetlnych oraz w temperaturze 2°C-8°C, jeśli produkt był chroniony przed światłem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem, co zwykle nie powinno przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C, chyba, że odtworzenia/rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C-8°C). Nie zamrażać.  
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml mg jest dostarczany w fiolkach z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętych korkiem z kauczuku butylowego, aluminiową plombą i plastikowym kapslem typu flip-off.  
Każda fiolka zawiera 4 ml koncentratu.

Topotecan Hospira 1 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę i 5 fiolek.  
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Topotecan Hospira występuje w postaci jałowego koncentratu zawierającego 4 mg topotekanu w 4 ml roztworu (1 mg/ml).

Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Roztwór produktu Topotecan Hospira jest żółty/żółtozielony. Jeżeli w roztworze znajdują się widoczne cząstki stałe, leku nie należy podawać.

Następnie, przed podaniem, koncentrat należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9 %) roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych lub 50 mg/ml (5 %) roztworem glukozy do infuzji dożylnych, aby otrzymać ostateczne stężenie topotekanu pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml roztworu do wstrzykiwań.

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego użytkowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych, mianowicie:

- Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu i podawaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym w maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- Wszystkie przedmioty używane do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do odpadów wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Płynne odpady mogą być spłukane dużą ilością wody.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje, należy skonsultować się z lekarzem.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/633/001 – jedna fiolka w opakowaniu  
EU/1/10/633/002 – 5 fiolek w opakowaniu

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 czerwca 2010  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2015

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w Module 1.8.2. dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Tekturowe pudełko

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
topotekan

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).  
Każda fiolka o objętości 4 ml zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: kwas winowy (E334), wodę do wstrzykiwań i kwas solny (E507) lub sodu wodorotlenek (do dostosowania pH).

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.  
4 mg/4 ml  
1 fiolka  
5 fiolek

### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.  
Rozcieńczyć przed podaniem.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)  
Zużyć natychmiast po otwarciu.

### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

UWAGA: Środek cytotoksyczny. Wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących stosowania i usuwania (patrz Ulotka dla Pacjenta.)

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Naklejka fiołki**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml, jałowy koncentrat  
topotekan  
Podanie dożylnie.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Rozcieńczyć przed podaniem.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

4 mg/4 ml

**6. INNE**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

### Topotecan Hospira, 4 mg/4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji topotekan

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Topotecan Hospira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Topotecan Hospira
3. Jak stosować Topotecan Hospira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Topotecan Hospira
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest topotecan hospira i w jakim celu się go stosuje

Topotecan Hospira jest lekiem przeciwnowotworowym. Jest podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę, w postaci infuzji dożylniej.

**Topotecan Hospira jest używany w leczeniu:**

- **raka jajnika lub drobnokomórkowego raka płuca** w przypadku wystąpienia nawrotu po chemioterapii;
- **zaawansowanego raka szyjki macicy** w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Podczas leczenia raka szyjki macicy, Topotecan Hospira jest stosowany w połączeniu z innym lekiem, zwanym *cisplatyną*.

Lekarz zdecyduje wraz z pacjentem, czy lepiej zastosować Topotecan Hospira, czy też ponownie chemioterapię stosowaną początkowo.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Topotecan Hospira

##### Kiedy nie stosować leku Topotecan Hospira

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na topotekan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka karmi piersią;
- jeśli liczba krwinek jest zbyt mała. Lekarz udzieli informacji na ten temat w oparciu o wyniki ostatniego badania krwi.

**Należy poinformować lekarza** w przypadku wystąpienia tych okoliczności.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują choroby nerek lub wątroby. W tych stanach może zachodzić potrzeba dostosowania dawki leku Topotecan Hospira,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę. Patrz niżej punkt „Ciąża i karmienie piersią”.
- jeśli pacjent planuje zostać ojcem dziecka. Patrz niżej punkt „Ciąża i karmienie piersią”.

**Należy poinformować lekarza** w przypadku wystąpienia tych okoliczności.

### **Topotecan Hospira a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również o preparatach ziołowych lub lekach, które wydawane są bez recepty.

Należy poinformować lekarza w przypadku rozpoczęcia stosowania innych leków podczas stosowania leku Topotecan Hospira.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Topotecan nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży. Może on uszkodzić dziecko w przypadku poczęcia przed, w trakcie lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia topotekaniem oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy próbować zajść w ciążę dopóki lekarz nie stwierdzi, że jest to bezpieczne.

Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych oraz niepłodzenie dziecka podczas otrzymywania topotekanu oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Jeśli mężczyzna planuje zostać ojcem dziecka, powinien zasięgnąć porady lekarza w zakresie planowania rodziny lub sposobu leczenia. Jeśli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę podczas stosowania przez niego topotekanu, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

**Nie wolno** karmić piersią w czasie stosowania topotekanu. Nie wolno ponownie rozpoczynać karmienia piersią, dopóki lekarz nie stwierdzi, że jest to bezpieczne.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Topotecan może wywoływać zmęczenie. W przypadku wystąpienia zmęczenia lub osłabienia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Topotecan Hospira zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jeśli do rozcieńczenia leku Topotecan Hospira lekarz użyje roztworu soli fizjologicznej, otrzymana dawka sodu będzie większa.

## **3. Jak stosować Topotecan Hospira**

Dawka topotekanu jest ustalana przez lekarza w zależności od:

- wielkości ciała pacjenta (poła powierzchni mierzonego w metrach kwadratowych);
- wyników badań krwi przeprowadzonych przed rozpoczęciem leczenia;
- leczzonej choroby.

### **Zazwyczaj stosowana dawka**

- **Rak jajnika oraz drobnokomórkowy rak płuc:** 1,5 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała na dobę. Lek jest podawany raz na dobę przez 5 dni. Taki schemat leczenia powtarzany jest zazwyczaj co 3 tygodnie.
- **Rak szyjki macicy:** 0,75 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała na dobę. Lek jest podawany raz na dobę przez 3 dni. Taki schemat leczenia powtarzany jest zazwyczaj co 3 tygodnie.  
**Podczas leczenia raka szyjki macicy,** Topotecan Hospira jest stosowany w połączeniu z innym lekiem, zwanym *cisplatyną*. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę *cisplatyny*. Sposób leczenia może zostać zmieniony w zależności od wyników regularnie wykonywanych badań krwi.

### **Jak podawany jest topotecan**

Lekarz lub pielęgniarka podaje Topotecan Hospira w infuzji do żyły ramiennej, w czasie około 30 minut.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Ciężkie działania niepożądane: należy powiadomić lekarza**

Poniższe **bardzo częste** działania niepożądane mogą wystąpić **u więcej niż 1 na 10 pacjentów** otrzymujących lek Topotecan Hospira:

- **Objawy zakażenia:** Topotecan Hospira może zmniejszać ilość białych krwinek i zmniejszać odporność na zakażenia. Może to powodować zagrożenie dla życia. Objawy obejmują:
  - gorączkę,
  - poważne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia,
  - objawy miejscowe, np. zapalenie gardła lub dolegliwości ze strony dróg moczowych (takie jak pieczenie podczas oddawania moczu, które może być objawem zakażenia dróg moczowych).
- Silny ból brzucha, gorączka i ewentualnie biegunka (rzadko krwawa), które sporadycznie mogą być objawami zapalenia jelita (*zapalenia okrężnicy*).

Poniższe **rzadkie** działania niepożądane mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów** otrzymujących lek Topotecan Hospira:

- **Zapalenie płuc** (*śródmieższowa choroba płuc*): Największe ryzyko dotyczy pacjentów z istniejącą chorobą płuc, poddawanych w przeszłości naświetlaniu płuc promieniowaniem jonizującym lub leczonych lekami, które spowodowały uszkodzenie płuc. Objawy obejmują:
  - trudności w oddychaniu,
  - kaszel,
  - gorączkę.

**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy opisanych powyżej stanów, ponieważ może być konieczne leczenie szpitalne.

##### **Bardzo częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **u więcej niż 1 na 10 pacjentów** otrzymujących lek Topotecan Hospira:

- Zmęczenie i osłabienie (przemijająca *niedokrwistość*). W niektórych przypadkach może być konieczne przetoczenie krwi.
- Nieadekwatne siniaczenie lub krwawienie, spowodowane zmniejszeniem liczby komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie. Może to prowadzić do nasilonego krwawienia po stosunkowo niewielkich urazach, takich jak niewielkie skaleczenia. Rzadko może wystąpić bardziej nasilone krwawienie (*krwotok*). Należy poradzić się lekarza, jak zminimalizować ryzyko krwawienia.
- Zmniejszenie masy ciała i utrata apetytu (*anoreksja*), zmęczenie, osłabienie.
- Nudności (mdłości), wymioty, biegunka, bóle brzucha, zaparcia.
- Stany zapalne i owrzodzenie ust, języka lub dziąseł.
- Podwyższenie ciepłoty ciała (gorączka).
- Wypadanie włosów.

##### **Częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów** otrzymujących lek Topotecan Hospira:

- Reakcje alergiczne lub *nadwrażliwości* (w tym wysypka).
- Żółte zabarwienie skóry.
- Złe samopoczucie.
- Swędzenie.

##### **Rzadkie działania niepożądane**

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów** otrzymujących lek Topotecan Hospira:

- Ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje *anafilaktyczne*.
- Obrzęk spowodowany nagromadzeniem płynu (*obrzęk naczynioruchowy*).

- Niewielki ból i stan zapalny w miejscu wkłucia.
- Swędząca wysypka (lub *pokrzywka*).

#### **Działania niepożądane o nieznanej częstotliwości**

Częstość niektórych działań niepożądanych jest nieznana (działania zgłoszone w raportach spontanicznych, częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Ostry ból żołądka, nudności, wymioty z krwią, czarny lub krwawy stolec (możliwe objawy perforacji przewodu pokarmowego).
- Owrzodzenie jamy ustnej, problemy z przełykaniem, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, krwawe stolce (możliwe objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, żołądka i (lub) jelit).

**Podczas leczenia raka szyjki macicy**, mogą wystąpić działania niepożądane innego leku (cisplatyny) stosowanego jednocześnie z lekiem Topotecan Hospira. Te działania niepożądane są opisane w ulotce dla pacjenta dotyczącej cisplatyny.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym **lekarzowi lub farmaceutce**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V”. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać Topotecan Hospira**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować leku Topotecan Hospira po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pudełku po „Termin ważności” lub „EXP”.

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego wykorzystania. Produkt należy zużyć bezpośrednio po otwarciu fiolki. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, lek Topotecan Hospira można wykorzystać w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (chroniony przed światłem) lub temperaturze pokojowej (w prawidłowych warunków świetlnych).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się widoczne cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera Topotecan Hospira**

Substancją czynną leku Topotecan Hospira jest topotekan (w postaci chlorowodoru). 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru). Każda fiolka o objętości 4 ml koncentratu zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Inne składniki leku to: kwas winowy (E334), woda do wstrzykiwań i kwas solny (E507) lub sodu wodorotlenek (do dostosowania pH).

**Jak wygląda Topotecan Hospira i co zawiera opakowanie**

Topotecan Hospira to przezroczysty, żółty do żółtozielonego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, dostarczany w fiolkach z bezbarwnego szkła, każda zawierająca 4 ml koncentratu. Topotecan Hospira jest dostępny w dwóch wielkościach opakowań, zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

Pfizer Service Company BV  
Hermeslaan 11  
1932 Zaventem  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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**  
Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070/1/2

**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

**Data zatwierdzenia ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

---

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego****Instrukcja dotycząca przechowywania, stosowania, postępowania z produktem Topotecan Hospira i usuwania jego pozostałości.****Przechowywanie**

Nieotwarta fiolka: Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2-8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**Stosowanie**

Szczegółowa informacja, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Przed podaniem leku Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć, aby uzyskać ostateczne stężenie topotekanu pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml roztworu. Dopuszczalnymi rozcieńczalnikami dla koncentratu są 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Wszystkie dalsze rozcieńczenia roztworu do infuzji należy wykonywać z zachowaniem zasad aseptyki.

Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych i zmian barwy. Roztwór leku Topotecan Hospira jest żółty/żółtozielony.

Przed rozpoczęciem pierwszego kursu leczenia topotekanem liczba granulocytów obojętnochłonnych musi wynosić  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi musi wynosić  $\geq 100 \times 10^9/l$  i stężenie hemoglobiny musi wynosić  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne). W przypadku neutropenii lub małopłytkowości należy wdrożyć odpowiednie postępowanie. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

#### **Dawkowanie: Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca**

Dawka początkowa:  $1,5 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała/dobę, podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie, licząc od pierwszego dnia kursu.

Kolejne dawki: Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów nie osiągnie wartości  $\geq 1 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

#### **Dawkowanie: Rak szyjki macicy**

Dawka początkowa:  $0,75 \text{ mg/m}^2$  pc./dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce  $50 \text{ mg/m}^2$  pc./dobę, po podaniu topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez 6 kursów lub do wystąpienia postępu choroby.

Kolejne dawki: Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

#### **Dawkowanie: Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek**

Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

#### **Dawkowanie: Dzieci i młodzież**

Dane dotyczące stosowania u dzieci są ograniczone. Nie zaleca się stosowania.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze  $25^\circ\text{C}$  przy zachowaniu prawidłowych warunków świetlnych oraz w temperaturze  $2^\circ\text{C}$ - $8^\circ\text{C}$ , jeśli produkt był chroniony przed światłem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem, co zwykle nie powinno przekraczać 24 godzin w temperaturze  $2^\circ\text{C}$ - $8^\circ\text{C}$ , chyba, że odtworzenia/rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

#### **Postępowanie z lekiem i usuwanie jego pozostałości.**

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego użytkowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych, mianowicie:

- Personel powinien być odpowiednio przeszkolony w przygotowaniu, podawaniu i usuwaniu cytostatyków.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- Wszystkie przedmioty używane do przygotowania, podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do odpadów wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Płynne odpady mogą być spłukane dużą ilością wody.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody. Jeżeli podrażnienie się utrzymuje, należy skonsultować się z lekarzem.
- Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.