ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Potactasol 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Potactasol 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Potactasol 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).
Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda fiolka zawiera 0,52 mg (0,0225 mmola) sodu.

Potactasol 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Każda fiolka zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).
Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda fiolka zawiera 2,07 mg (0,09 mmola) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Żółty liofilizat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Topotekan stosowany w monoterapii jest wskazany:
- do leczenia pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna.
- do leczenia pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca (ang. SLCL), u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za niewłaściwe (patrz punkt 5.1).

Topotekan stosowany 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, poddanych wcześniejszej ekspozycji na cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Topotekan powinien być podawany tylko w ośrodkach specjalizujących się w prowadzeniu chemioterapii cytotoksycznej i 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 topotekanem liczba granulocytów obojętnochłonnych musi wynosić ≥ 1,5 x 10^9/l, liczba płytek krwi musi wynosić ≥ 100 x 10^9/l i stężenie hemoglobiny musi wynosić ≥ 9 g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli to konieczne).

Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca

Dawka początkowa
Zalecaną dawką topotekanu jest 1,5 mg/m^2 powierzchni ciała na dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni z trzytygodniową przerwą pomiędzy rozpoczęciem każdego 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 ≥ 1 x 10^9/l, liczba płytek > 100 x 10^9/l, a stężenie hemoglobiny > 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 x 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 mg/m^2 pc./dobę do dawki 1,25 mg/m^2 pc./dobę (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 1,0 mg/m^2 pc./dobę).

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

Rak szyjki macicy

Dawka początkowa
Zalecaną dawką topotekanu jest 0,75 mg/m^2 pc. na dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, w dniach 1., 2. i 3. Cisplatyna podawana jest we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce 50 mg/m^2 pc. na dobę i po podaniu dawki 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 ≥ 1,5 x 10^9/l, liczba płytek ≥ 100 x 10^9/l, a stężenie hemoglobiny ≥ 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 x 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 mg/m^2 pc./dobę podczas kolejnych kursów terapii (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 0,45 mg/m^2 pc./dobę).

Podobnie należy zredukować dawkę, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej 25 x 10^9/l.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami 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 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 raka jajnika lub drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensem kreatyniny pomiędzy 20 a 39 ml/min wynosi 0,75 mg/m^2 pc. na dobę przez pięć kolejnych dni.

Terapia skojarzona (rak szyjki macicy)
Podczas badań klinicznych, w których topotekan w skojarzeniu z cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy było równe lub mniejsze niż 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 i (lub) 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^2 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 ≥ 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

Potactasol jest przeznaczony do wlewu dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Przed użyciem produkt musi być rozpuszczony, a następnie rozcieńczony (patrz punkt 6.6).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Rozpuszczenie i rozcieńczenie produktu leczniczego musi być przeprowadzone przez odpowiednio przeszkolony personel. Przygotowanie leku powinno się odbywać w określonym miejscu i w warunkach aseptycznych. Powinny być noszone odpowiednie ochronne jednorazowe rękawice, okulary, fartuch i maska. Zalecana jest ostrożność, aby uniknąć przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami. W przypadku kontaktu z oczami, należy przemyć je dużą ilością wody i następnie zwrócić się o pomoc do lekarza. W przypadku kontaktu ze skórą, należy dokładnie przemyć dużą ilością wody dotknięte rejony. Po zdjęciu rękawic należy zawsze dokładnie umyć ręce. Patrz punkt 6.6.

Kobiety w ciąży nie powinny pracować z produktami cytotoksycznymi.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

- Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, objawiające się liczbą granulocytów obojętnochłonnych < 1,5 x 10^9/l i (lub) liczbą płytek krwi < 100 x 10^9/l).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna jest zależna od wielkości dawki, dlatego należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Tak jak w przypadku innych cytotoksycznych produktów leczniczych, topotekan może powodować ciężką mielosupresję. U pacjentów leczonych topotekanem zgłaszano przypadki mielosupresji prowadzącej do posocznicy i przypadków zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. 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). Czynniki ryzyka obejmują 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 śródmiąższowej choroby płuc (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 w połączeniu z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie trombocytopenii. Należy o tym pamiętać przepisując topotekan, np. w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia związanego z obecnością guza, u których rozważa się rozpoczęcie terapii.

Tak jak oczekiwano pacjenci w złym stanie ogólnym (PS >1) (ang. performance status – PS) 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 równego 3.

Brak jest wystarczających doświadczeń dotyczących 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 ≥ 10 mg/dl). 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 topotekan dożylnie, w dawce 1,5 mg/m^2 pc./dobę, przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu. Jednakże brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Topotekan nie hamuje enzymów cytochromu P450 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, która zależy od tego, czy preparat platyny jest podawany w dniu 1. czy 5. stosowania topotekanu.
Jeżeli cisplatyna lub karboplatyna jest podawana w 1. dniu 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 mg/m^2 pc. na dobę przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny (60 mg/m^2 pc. na dobę w dniu pierwszym) w grupie 13 pacjentek z rakiem jajnika, w piątym dniu terapii stwierdzono niewielkie zwiększenie wartości AUC (12 %, n = 9) i C_{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 podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Chociaż nie wiadomo czy topotekan wydzielany jest z mlekiem matki, karmienie należy przerwać na początku leczenia.

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 i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Wymagana jest jednak ostrożność w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwania 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 bezpieczeństwa tego leku, stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna podczas leczenia skojarzonego z cisplatyną jest mniejsza w porównaniu z monoterapią topotekanem, ale większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

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

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

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały opisane w zależności od klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania (wszystkie zgłoszone zdarzenia). Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i 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.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	zakażenie
Często:	posocznica[1]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	gorączka neutropeniczna
	neutropenia (patrz Zaburzenia żołądka i jelit)
	małopłytkowość
	niedokrwistość
	leukopenia
Często	pancytopenia
Nieznana	ciężkie krwawienie (związane z małopłytkowością)
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka
Rzadko:	reakcja anafilaktyczna
	obrzęk naczynioruchowy
	pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	anoreksja (która może być ciężka)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko:	śródmiąższowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem)

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:	nudności, wymioty i biegunka (z których wszystkie mogą być ciężkie) zaparcia bóle brzucha[2] zapalenie śluzówek
Nieznana	perforacja przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	łysienie
Często:	świąd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	gorączka osłabienie zmęczenie
Często:	złe samopoczucie
Bardzo rzadko:	wynaczynienie[3]
Nieznana	zapalenie błony śluzowej

[1] U pacjentów leczonych topotekanem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4).
[2] Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4).
[3] Wynaczynienie miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj szczególnego leczenia.

Zdarzenia 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 z leczeniem topotekanem.

Hematologiczne
Neutropenia: Ciężką neutropenię (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 0,5 x 10^9/l) obserwowano podczas pierwszego kursu u 55 % pacjentów, trwającą ≥ siedem dni u 20 % pacjentów i ogółem u 77 % pacjentów (39 % kursów). Współistniejąca w ciężkiej neutropenii gorączka lub infekcja występowała u 16 % pacjentów podczas pierwszego kursu i ogólnie u 23 % pacjentów (6 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniósł dziewięć dni i średni czas trwania wynosił siedem dni. Ciężką neutropenię trwającą powyżej siedem dni obserwowano w 11 % wszystkich kursów. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych (uwzględniając tych pacjentów z ciężką neutropenią, jak i tych, u których ona nie wystąpiła) u 11 % (4 % kursów) wystąpiła gorączka, a w 26 % (9 % kursów) wystąpiła infekcja. Ponadto u 5 % wszystkich leczonych pacjentów (1 % kursów) rozwinęła się sepsa (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość: Ciężką małopłytkowość (liczba płytek < 25 x 10^9/l) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy 25 a 50 x 10^9/l) stwierdzono u 25 % pacjentów (15 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej trombocytopenii wynosił 15 dni i 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 do ciężkiej niedokrwistość (Hb ≤ 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 śluzówki (14 %). Częstość występowania ciężkich (3 lub 4 stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia śluzówek wynosiła 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 wynosiła 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 topotekanem, to anoreksja (12 %), złe samopoczucie (3 %) i hiperbilirubinemia (1 %).

Rzadko opisywano reakcje nadwrażliwości obejmujące wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne. 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 dożylnej (do 10-krotności zalecanej dawki) i topotekanem w postaci kapsułek (do 5-krotności zalecanej dawki). Objawy obserwowane po przedawkowania 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 dożylnej, 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 zatruć, 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 widełkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I przez 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 tygodnia. U pacjentek opornych na leczenie, lub u których wystąpiła wznowa 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 wznowa 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 od leczenia pierwszego rzutu: 84 dni w grupie pacjentów otrzymujących doustnie topotekan plus BSC, 90 dni w grupie samej 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 plus 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; 36,1), natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC, 13,9 tygodnia (95 % CI: 11,1; 18,6) (p = 0,0104).

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

Przeprowadzono jedno badanie fazy II (badanie 065) i jedno badanie fazy III (badanie 396) oceniające skuteczność topotekanu podawanego doustnie w porównaniu do topotekanu podawanego dożylnie u pacjentów z nawrotem choroby ≥ 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.

	Badanie 065		**Badanie 396**	
	Topotekan podawany doustnie	**Topotekan podawany dożylnie**	**Topotekan podawany doustnie**	**Topotekan podawany dożylnie**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Mediana czasu przeżycia (tygodnie) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Odsetek odpowiedzi (%) (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Różnica w odsetku odpowiedzi (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediana czasu do progresji (tygodnie) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Współczynnik ryzyka (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 tygodnia). Średni czas przeżycia w obu grupach wyniósł odpowiednio 25 i 24,7 tygodnia. 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; 33,4).

W populacji pacjentów z opornym na leczenie rakiem dobnokomórkowym 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 *Gynecologic 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 rakiem 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 50 mg/m^2 w dniu 1., co 21 dni	**Cisplatyna 50 mg/m^2 w dniu 1. + Topotekan 0,75 mg/m^2 w dniach 1-3, co 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).

Populacja pediatryczna
Topotekan oceniano również w populacji pediatrycznej, 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 niemowlęctwa do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi nowotworami o charakterze litych guzów, podawano topotekan w dawce początkowej 2 mg/m^2 pc. w 30 minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzanej reakcji na leczenie. Do leczonych w ten sposób nowotworów zaliczono mięsaka Ewinga/prymitywny guz neurektodermalny, nerwiaka płodowego (neurobastoma), 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 mg/m^2 pc. na dobę podczas stosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m^2 pc. na dobę bez stosowania G-CFS (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach 0,5 do 1,5 mg/m^2 pc. w 30 minutowym wlewie, codziennie przez 5 dni, topotekan wykazywał wysoki klirens osoczowy 62 l/h (SD 22) odpowiadający w przybliżeniu 2/3 przepływu wątrobowego. Topotekan wykazywał również dużą objętość dystrybucji, około 132 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 < 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 metabolitu do związku macierzystego 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 wydalane w moczu jako całkowity topotekan a 3 % jako N-demetylowa pochodna topotekanu. Wydalanie 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 P450 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 piątym dniu , w porównaniu z dniem pierwszym. był zmniejszony (19,1 l/h/m^2 w porównaniu do 21,3 l/h/m^2 [n = 9]) (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
Wartości klirensu osoczowego 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 osoczowego 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^2 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^2 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 jajeczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Potencjalne działanie rakotwórcze topotekanu nie było badane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Kwas winowy (E334)
Wodorotlenek sodu
Kwas solny (E507)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolki
4 lata.

Roztwór po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu
Trwałość chemiczna i fizyczna koncentratu jest zachowana przez 24 godziny w temperaturze 25 ± 2°C, w warunkach normalnego oświetlenia i przez 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C chronione przed światłem.

Trwałość chemiczna i fizyczna roztworu otrzymanego **po rozcieńczeniu** roztworem chlorku sodu 9 ml/ml (0,9 %) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5 %) do infuzji jest zachowana przez 4 godziny w temperaturze 25 ± 2°C, w warunkach normalnego oświetlenia. Badane koncentraty były przechowywane w temperaturze 25 ± 2°C przez 12 godzin po rekonstytucji i przez 24 godziny po rozpuszczeniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za przechowywanie spoczywa na użytkowniku i zwykle nie może być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, pod warunkiem że odtworzenie/rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozpuszczonego i rozcieńczonego roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Potactasol 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Fiolka z bezbarwnego szkła typu I (5 ml), z szarym korkiem z gumy bromobutylowej, aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym kapslem typu „flip-off" zawierająca 1 mg topotekanu.

Potactasol 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Fiolka z bezbarwnego szkła typu I (8 ml), z szarym korkiem z gumy bromobutylowej, aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym kapslem typu „flip-off" zawierająca 4 mg topotekanu.

Fiolki mogą być osłonięte zabezpieczeniem ochronnym.

Potactasol jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Potactasol 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Lek Potactasol, fiolki 1 mg należy rozpuścić w 1,1 ml wody do wstrzykiwań. Potactasol zawiera 10 % nadmiar technologiczny, koncentrat jest przezroczysty, koloru bladożółtego i zawiera 1 mg topotekanu w 1 ml.
Odpowiednią objętość sporządzonego roztworu należy następnie rozcieńczyć albo 9 mg/ml (0,9 %) roztworem chlorku sodu albo 5% roztworem glukozy, aby otrzymać końcowe stężenie leku pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml.

Potactasol 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Lek Potactasol, fiolki 4 mg należy rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań. Koncentrat jest przezroczysty, koloru bladożółtego i zawiera 1 mg topotekanu w 1 ml.
Opowiednią objętość sporządzonego roztworu należy następnie rozcieńczyć albo 9 mg/ml (0,9 %) roztworem chlorku sodu albo 5% roztworem glukozy, aby otrzymać końcowe stężenie leku pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml.

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

- Personel powinien być przeszkolony w rekonstytucji i rozcieńczaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rekonstytucji i rozcieńczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Potactasol 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
EU/1/10/660/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 stycznia 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 października 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) 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 (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
011171 Bucharest
Rumunia

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**

Wmagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów 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)**

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne – pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Potactasol 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
topotekan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).
Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera mannitol (E421), kwas winowy (E334), kwas solny (E507) i wodorotlenek sodu.
Dalsze informacje w Ulotce dla Pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
1 fiolka x 1 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego we wlewie, po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

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

Lek cytotoksyczny, specjalna instrukcja dotycząca przygotowania (patrz Ulotka dla Pacjenta)
Lek cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Pozostały niezużyty produkt lub odpadki materiałów należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis Group PTC ehf.,
220 Hafnarfjörður,
Islandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/660/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

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

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Potactasol 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
topotekan
IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

1 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne – pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Potactasol 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
topotekan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).
Po rekonstytucji, 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera mannitol (E421), kwas winowy (E334), kwas solny (E507) i wodorotlenek sodu.
Dalsze informacje w Ulotce dla Pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka x 4 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego we wlewie, po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

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

Lek cytotoksyczny, specjalna instrukcja dotycząca przygotowania (patrz Ulotka dla Pacjenta)
Lek cytotoksyczny.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

Pozostały niezużyty produkt lub odpadki materiałów należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Actavis Group PTC ehf.,
220 Hafnarfjörður,
Islandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/660/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

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

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Potactasol 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

topotekan
IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

4 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Potactasol 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Potactasol 4 mg proszek do sporządzania koncentratu 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.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Potactasol i w jakim celu się go stosuje

Lek Potactasol zawiera substancję czynną topotekan, która pomaga zabijać komórki nowotworowe.

Lek Potactasol jest stosowany 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. W tym przypadku leczenie lekiem Potactasol jest skojarzone z cisplatyną.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Potactasol

Kiedy nie stosować leku Potactasol:
- jeśli pacjent ma 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, jeśli pacjent myśli, że powyższe ostrzeżenia go dotyczą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Potactasol należy omówić poniższe z lekarzem:
- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami**.** Może być konieczne dostosowanie dawki leku Potactasol. Lek Potactasol nie jest zalecany w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby. Lek Potactasol nie jest zalecany w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby.
- jeśli pacjent ma zapalenie płuc z takim i objawami jak kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu, patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Lek Potactasol może powodować zmniejszenie liczby płytek krwi. To może prowadzić do silnego krwawienia z nawet relatywnie niewielkich ran takich jak małe skaleczenie. Rzadko, może to prowadzić do ciężkiego krwawienia (krwotoku). Należy porozmawiać z lekarzem o tym jak zmniejszyć ryzyko krwawienia.

Występowanie działań niepożądanych jest częstsze u pacjentów z ogólnie słabym stanem zdrowia. Lekarz oceni ogólny stan zdrowia pacjenta podczas leczenia i należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi gorączka, zakażenia lub jeżeli pacjent poczuje się źle.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży jest ograniczone, dlatego leczenie topotekanem nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Potactasol a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią
Leku Potactasol nie należy stosować u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży powinna niezwłocznie poinformować lekarza.
Należy stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia lekiem Potactasol oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy skonsultować się z lekarzem.

Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych oraz niepłodzenie dziecka podczas otrzymywania leku Potactasol oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Pacjenci którzy mają obawy dotyczące płodności powinni zapytać lekarza o poradę dotyczącą płodności i planowania potomstwa przed rozpoczęciem leczenia.

Nie wolno karmić piersią w czasie stosowania leku Potactasol.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn
Lek Potactasol może wywoływać zmęczenie lub osłabienie. W przypadku wystąpienia zmęczenia lub osłabienia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Potactasol zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, co oznacza że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Potactasol

Dawka leku Potactasol będzie zależała od:
- leczonej choroby,
- powierzchni ciała pacjenta (m^2),
- wyników badań krwi przeprowadzonych przed leczeniem i podczas leczenia,
- od tolerancji leku przez pacjenta.

Pacjenci dorośli
Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca
Zwykle stosowana dawka to 1,5 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała raz na dobę, przez 5 dni. Taki cykl leczenia będzie normalnie powtarzany co trzy tygodnie.

Rak szyjki macicy
Zwykle stosowana dawka to 0,75 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała raz na dobę, przez 3 dni. Taki cykl leczenia będzie normalnie powtarzany co trzy tygodnie.
Podczas leczenia raka szyjki macicy, lek Potactasol jest stosowany w połączeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym zawierającym cisplatynę. W celu uzyskania informacji o cisplatynie, należy zapoznać się z odpowiednią Ulotką dla Pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku w zależności od czynności nerek.

Jak przygotowuje się lek Potactasol
Topotekan jest dostarczany jako proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Proszek musi być rozpuszczony a powstały koncentrat następnie rozcieńczony przed podaniem.

Jak podawany jest lek Potactasol
Lekarz lub pielęgniarka podaje rozpuszczony i rozcieńczony roztwór leku Potactasol w postaci infuzji dożylnej (kroplówki), która jest zazwyczaj podawana do żyły ramiennej w czasie około 30 minut.

Jeśli podano zbyt wiele leku Potactasol
Ze względu na to, że lek podawany jest przez lekarza lub pielęgniarkę, podanie zbyt dużej ilości leku jest mało prawdopodobne. W sytuacji, gdy jednak wystąpi przedawkowanie lekarz będzie obserwować pacjenta pod względem działań niepożądanych. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących ilości podawanego leku.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane
Pacjent musi **niezwłocznie** powiadomić lekarza, jeśli wystąpią u niego następujące ciężkie działania niepożądane. Mogą one wymagać hospitalizacji lub nawet zagrażać życiu pacjenta.

- **Zakażenia** (bardzo często; mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów), które objawiają się jako:
  - gorączka
  - poważne pogorszenie stanu zdrowia
  - objawy miejscowe, takie jak ból gardła lub pieczenie podczas oddawania moczu
  - silny ból brzucha, gorączka lub ewentualnie biegunka (rzadko krwawa), które mogą być objawem zapalenia jelita (neutropeniczne zapalenie okrężnicy).

Lek Potactasol może zmniejszać zdolność do zwalczania zakażeń.

- **Zapalenie płuc** (rzadko; mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów), które objawia się jako:
  - trudności w oddychaniu
  - kaszel
  - gorączka

Ryzyko rozwoju ciężkiego stanu (śródmiąższowa choroba płuc) jest większe, jeśli pacjent miał ostatnio problemy z płucami, był poddawany w przeszłości naświetlaniu płuc promieniowaniem jonizującym lub leczony lekami, które spowodowały uszkodzenie płuc, patrz także punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności". Taki stan może zakończyć się zgonem.

- **Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaktyczne)** (rzadko; mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów), które objawiają się jako:
  - obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy i swędząca wysypka.

Inne działania niepożądane leku Potactasol obejmują:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- Uczucie zmęczenia i osłabienia, które może być objawem zmniejszenia liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość). W niektórych przypadkach może być konieczne przetoczenie krwi.
- Zmniejszenie liczby krążących białych krwinek (leukocytów) we krwi. Nienormalnie mała liczba granulocytów obojętnochłonnych (typ białych krwinek) we krwi, z lub bez gorączki.
- Nietypowa skłonność do siniaków lub krwawienia, czasami ciężka, spowodowana

zmniejszeniem liczby komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie (płytek krwi).
- Zmniejszenie masy ciała i utrata apetytu (anoreksja); zmęczenie; osłabienie.
- Nudności (mdłości), wymioty, biegunka, bóle brzucha, zaparcia.
- Stany zapalne błony śluzowej i przewodu pokarmowego.
- Gorączka.
- Wypadanie włosów.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości (w tym wysypka).
- Nienormalnie wysokie stężenie bilirubiny, produktu ubocznego produkowanego przez wątrobę podczas rozpadu czerwonych krwinek. Objawy mogą obejmować żółte zabarwienie skóry (żółtaczka).
- Zmniejszenie liczby wszystkich komórek krwi (pancytopenia).
- Złe samopoczucie.
- Ciężkie zakażenie krwi, które może zakończyć się zgonem.
- Świąd.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)
- Obrzęk spowodowany nagromadzeniem płynu (obrzęk naczynioruchowy), np. wokół oczu i ust, a także rąk, stóp i gardła. Jeśli jest poważny może powodować trudności w oddychaniu.
- Swędząca wysypka (lub pokrzywka).

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów)
- Łagodny ból i stan zapalny w miejscu wkłucia, spowodowany przypadkowym podaniem leku do okolicznych tkanek (wynaczynienie) np. przez wyciek.

Działania niepożądane o nieznanej częstości (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 Potactasol.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. 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 lek Potactasol

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po 'Termin ważności (EXP)'. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca..

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywanie roztworu po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu
Trwałość chemiczna i fizyczna koncentratu jest zachowana przez 24 godziny w temperaturze 25 ± 2°C, w warunkach normalnego oświetlenia i przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, przy ochronie przed światłem.

Trwałość chemiczna i fizyczna roztworu otrzymanego po rozcieńczeniu w roztworach do infuzji (chlorku sodu 0,9 % i glukozy 5 %) jest zachowana przez 4 godziny w temperaturze pokojowej, w warunkach normalnego oświetlenia. Badane roztwory były przechowywane w temperaturze 25 ± 2°C przez 12 godzin po rozpuszczeniu i przez 24 godziny po rozcieńczeniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za przechowywanie spoczywa na użytkowniku i zwykle nie może być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozpuszczenie/rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dla materiałów cytotoksycznych.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Potactasol
- Substancją czynną leku jest topotekan. Każda fiolka zawiera 1 mg (z 10% nadmiarem technologicznym) lub 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku). Po rozpuszczeniu każdy 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), kwas winowy (E334), kwas solny (E507) i wodorotlenek sodu (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Potactasol i co zawiera opakowanie
Lek Potactasol jest dostarczany w fiolkach z bezbarwnego szkła typu I, z szarym korkiem z gumy bromobutylowej, aluminiowym uszczelnbieniem i plastikowym kapslem typu „flip-off". Fiolki mogą być osłonięte zabezpieczeniem ochronnym. Fiolki zawierają odpowiednio 1 mg lub 4 mg topotekanu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny
Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

Wytwórca
S.C. Sindan Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
011171 Bucharest
Rumunia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Potactasol

INSTRUKCJA UŻYCIA

Rekonstytucja i rozcieńczenie przed podaniem

Przed infuzją, lek Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji musi być poddany rekonstytucji w odpowiedniej objętości wody do wstrzykiwań, jak poniżej:

- Potactasol 1 mg z 1,1 ml wody do wstrzykiwań (ponieważ zawiera 10 % nadmiaru technologicznego)
- Potactasol 4 mg z 4 ml wody do wstrzykiwań.

W rezultacie rozpuszczenia otrzymamy koncentrat zawierający 1 mg topotekanu na 1 ml. Koncentrat (1 mg/ml) musi być rozcieńczony przed podaniem.

Objętość rozpuszczonego koncentratu odpowiada wyliczonej indywidualnej dawce, która powinna być dalej rozcieńczona z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %) lub 5 % roztworem glukozy w celu uzyskania stężenia końcowego pomiędzy 25 a 50 mikrogramów na ml w roztworze do wlewu, np.:

	Objętość dla roztworu 25 mikrogram/ml	**Objętość dla roztworu 50 mikrogram/ml**
1 ml roztworu topotekanu 1 mg/ml	Dodać 39 ml do otrzymania 40 ml	Dodać 19 ml do otrzymania 20 ml
4 ml roztworu topotekanu 1 mg/ml	Dodać 156 ml do otrzymania 160 ml	Dodać 76 ml do otrzymania 80 ml

Przechowywanie roztworu po rekonstytucji i rozcieńczeniu
Trwałość chemiczna i fizyczna koncentratu jest zachowana przez 24 godziny w temperaturze 25 ± 2°C, w warunkach normalnego oświetlenia i przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chroniąc przed światłem.

Trwałość chemiczna i fizyczna roztworu otrzymanego **po rozcieńczeniu** roztworem chlorku sodu 9 ml/ml (0,9 %) do wstrzykiwań lub roztworem glukozy 50 mg/ml (5 %) do infuzji jest zachowana przez 4 godziny w temperaturze 25 ± 2°C, w warunkach normalnego oświetlenia. Badane koncentraty były przechowywane w temperaturze 25 ± 2°C przez 12 godzin po rekonstytucji i przez 24 godziny po rozcieńczeniu.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za przechowywanie spoczywa na użytkowniku i zwykle nie może być dłuższe niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, pod warunkiem że

rekonstytucja/rozcieńczenie odbyły się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

Postępowanie z lekiem i usuwanie jego pozostałości
Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego postępowania z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i usuwania ich pozostałości:
- Personel powinien być przeszkolony w rekonstytucji i rozcieńczaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rekonstytucji i rozcieńczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach.