

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan medac, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę (1 ml/ 2 ml/ 4 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, żółtawy roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Topotekan stosowany w monoterapii jest wskazany w leczeniu:

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

Jeśli stosowana jest terapia skojarzona 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 przetoczeniu krwi, jeżeli jest to konieczne).

## Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca

### *Dawka początkowa*

Zalecaną dawką topotekanu jest 1,5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała/dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie, licząc od pierwszego dnia cyklu. 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 obojętnochłonnych 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 przetoczeniu 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 zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z gorączką lub infekcją, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 0,25 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę do dawki 1,25 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (lub, jeżeli to konieczne, zmniejszyć kolejną dawkę do 1,0 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę).

Podobnie należy zmniejszyć 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 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> pc./dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, w dniach 1., 2. i 3. Cisplatinę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> 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 przetoczeniu 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 zmniejszenie dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z gorączką lub infekcją, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 20 % do 0,60 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w kolejnych cyklach terapii (lub, jeżeli to konieczne, zmniejszyć kolejną dawkę do 0,45 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę).

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

### 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<sup>2</sup> pc./dobę przez pięć kolejnych dni.

Terapia skojarzona (rak szyjki macicy):

Podczas badań klinicznych, w których terapię skojarzoną topotekaniem i cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło ≤ 1,5 mg/dl. Jeśli podczas terapii topotekaniem 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. Nie ma wystarczających danych, dotyczących kontynuacji monoterapii topotekaniem u pacjentek z rakiem szyjki macicy po przerwaniu podawania cisplatyny.

#### *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 ≥ 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

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Topotekan przed użyciem musi być rozcieńczony. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Ciężką 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 już przed rozpoczęciem pierwszego kursu, potwierdzone liczbą granulocytów obojętnochłonnych < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) liczbą płytek krwi < 100 x 10<sup>9</sup>/l.

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

Hematologiczne objawy toksyczności są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2).

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

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

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease – ILD), niektóre z nich zakończone 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 pobudzających wzrost kolonii makrofagów. Należy obserwować pacjentów, czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie), a jeśli potwierdzi się nowe rozpoznanie śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekaniem.

Leczenie topotekaniem w monoterapii i topotekaniem z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy o tym pamiętać przepisując topotekan, np. gdy rozważa się rozpoczęcie terapii 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 upewnienia się, że nie pogorszył się on do  $PS = 3$ .

Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego 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). 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<sup>2</sup> pc./dobę, 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).

#### **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 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 ( $0,75$  mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny ( $60$  mg/m<sup>2</sup> pc./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 znaczenie kliniczne.

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

### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W badaniach nieklinicznych wykazano, że topotekan ma działanie letalne na zarodek i płód oraz powoduje 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 topotekaniem.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Topotecan medac oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni stosowali skuteczne metody antykoncepcji i nie podejmowali prób spłodzenia dziecka podczas otrzymywania produktu leczniczego Topotecan medac oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

### Ciąża

Jeśli topotekan jest stosowany w czasie ciąży lub w przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia topotekaniem, 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 przenika do mleka kobiecego. W przypadku rozpoczęcia leczenia topotekaniem karmienie piersią należy przerwać.

### Płodność

W badaniach toksycznego wpływu na rozród u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność 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 osobników płci męskiej.

Zaleca się konsultację genetyczną, jeśli pacjent zamierza mieć dzieci po leczeniu topotekaniem. Mężczyzn należy informować o możliwości konserwacji nasienia przez rozpoczęciem leczenia.

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

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

## **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 objawów 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 topotekaniem z cisplatyną jest mniejsza, niż podczas monoterapii topotekaniem, 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 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 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Konwencja dotycząca częstości	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie
	Często	posocznica <sup>1</sup>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	gorączka neutropeniczna, neutropenia (patrz „Zaburzenia żołądka i jelit“), małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia.
	Często	pancytopenia
	Częstość 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	jadłowstręt (który może być ciężki)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	śródmiażdżowa 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 <sup>2</sup> , zapalenie błon śluzowych
	Częstość 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 <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 specyficznego 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). Mediana czasu do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniosła dziewięć dni, a mediana czasu trwania siedem dni. Ciężką neutropenię trwającą powyżej siedmiu dni obserwowano w 11 % wszystkich kursów. Wśród wszystkich osób leczonych w ramach badań klinicznych (uwzględniając te z ciężką neutropenią, jak i te, w 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 posocznica (patrz punkt 4.4).

*Małopłytkowość:* Ciężką małopłytkowość (liczba płytek  $< 25 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy 25,0 a 50,0  $\times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25 % pacjentów (15 % kursów). Mediana czasu do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wyniosła 15 dni, mediana czasu trwania pięć dni. Masa płytkowa podana była w 4 % kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z małopłytkowością, 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 błon śluzowych (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 Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301,

faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Donoszono o przypadkach przedawkowania u pacjentów leczonych topotekaniem w postaci dożylniej (do 10-krotności zalecanej dawki) i topotekaniem 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 dożylniej, 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, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX17.

#### 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 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 mediana czasu do progresji wyniosła 19 tygodni w porównaniu do 15 tygodni (ryzyko względne 0,7 [0,6, 1,0]) odpowiednio dla topotekanu i paklitakselu. Mediana czasu przeżycia wyniosła 62 tygodnie dla topotekanu i 53 tygodnie dla paklitakselu (współczynnik ryzyka 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 %. Mediana czasu do wystąpienia reakcji w badaniach klinicznych wyniosła 7,6 - 11,6 tygodni. 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 drobnokomórkowy rak płuca

W badaniu III fazy (badanie 478) oceniano skuteczność leczenia topotekaniem 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 całkowitego 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 topotekaniem plus BSC wyniósł 25,9 tygodni (95 % CI, 18,3 i 36,1), natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC - 13,9 tygodni (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 topotekaniem 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)
<b>Mediana czasu przeżycia (tygodnie)</b>	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 (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Odsetek odpowiedzi (%)</b>	23,1	14,8	18,3	21,9
(95 % CI)	(11,6; 34,5)	(5,3; 24,3)	(12,2; 24,4)	(15,3; 28,5)
<b>Różnica w odsetku odpowiedzi (95 % CI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Mediana czasu do progresji (tygodnie)</b>	14,9	13,1	11,9	14,6
(95 % CI)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(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. Mediana czasu do progresji była podobna w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodnia i 12,3 tygodni). Mediana czasu przeżycia w obu grupach wyniosła 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 topotekaniem w badaniach u pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem 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 drobnokomórkowym rakiem płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem wynosił 4,0 %.

#### *Rak szyjki macicy*

Podczas randomizowanego badania porównawczego III fazy, prowadzonego przez *Gynaecological Oncology Group* (GOG 0179), porównywano wyniki terapii skojarzonej topotekaniem 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 topotekaniem 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

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

Mediana (95 % C.I.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Współczynnik ryzyka (95 % C.I.)	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 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 0,75 (0,49, 1,16).

### Dzieci i młodzież

Topotekan oceniano również w populacji dzieci i młodzieży, jednak ilość dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania jest ograniczona.

Podczas prowadzonego otwartego 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 2,0 mg/m<sup>2</sup> 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 neurektodermalny (PNET), nerwiaka płodowego (neuroblastoma), kostniaka zarodkowego (osteoblastoma) i mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (rhabdomyosarcoma). Działanie przeciwnowotworowe leku wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym. Działania toksyczne topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u osób dorosłych. W badaniu tym czterdziestu sześciu pacjentów (43 %) otrzymano G-CSF w czasie 192 kursów terapii (42,1 %), u sześćdziesięciu pięciu pacjentów (60 %) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 kursów terapii (30,5 %), zaś u pięćdziesięciu 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<sup>2</sup> pc./dobę podczas stosowania G-CSF i 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc./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<sup>2</sup> pc. w 30 minutowym wlewie, codziennie przez pięć 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

Eliminacja 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 mniejszy niż 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 P-450 takich, jak: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A lub CYP4A, ani ludzkich enzymów cytoplazmatycznych takich jak dihydropiryminy 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 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 z grupą kontrolną. 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 z kontrolną grupą 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 z grupą kontrolną. 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 mg/m<sup>2</sup> pc. 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 mg/m<sup>2</sup> pc. 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, lecz 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*. Wykazano również, że topotekan ma działanie letalne na zarodki i płody, kiedy był podawany szczurom i królikom.

W badaniach toksycznego wpływu na rozród 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

Woda do wstrzykiwań  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

Fiolki  
3 lata.

#### Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania

Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano w okresie do 48 godzin, w warunkach przechowywania 2 °C – 8 °C lub w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

#### Okres ważności gotowego do użycia roztworu do infuzji

Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano w okresie do 96 godzin w temperaturze 2 °C – 8 °C i do 48 godzin w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed jego użyciem odpowiada użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie może być dłuższy niż 24 godziny, w temperaturze 2 °C – 8 °C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1 mg/ml produktu Topotecan medac jest pakowane w 2R (2 ml) bezbarwne fiołki ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanym fluoropolimerem z aluminiowym zamknięciem typu flip-off.

1 mg/ml produktu Topotecan medac jest dostępny w opakowaniach kartonowych zawierających 1 fiołkę i 5 fiołek.

2 mg/2 ml produktu Topotecan medac jest pakowane w 6R-krótkie (6 ml) bezbarwne fiołki ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanym fluoropolimerem z aluminiowym zamknięciem typu flip-off.

2 mg/2 ml produktu Topotecan medac jest dostępne w opakowaniach kartonowych zawierających 1 fiołkę i 5 fiołek.

4 mg/4 ml produktu Topotecan medac jest pakowane w 6R (6 ml) bezbarwne fiołki ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanym fluoropolimerem z aluminiowym zamknięciem typu flip-off.

4 mg/4 ml produktu Topotecan medac jest dostępne w opakowaniach kartonowych zawierających 1 fiołkę i 5 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wymagane jest dalsze rozcieńczenie odpowiedniej ilości koncentratu 0,9 % roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych lub 5 % roztworem glukozy do infuzji dożylnych, aby otrzymać końcowe stężenie leku pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml.

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

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

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

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy  
Tel.: +49 4103 8006-0  
Faks: +49 4103 8006-100

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

18922

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2011-11-18

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2018-07-02

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

06/2023