

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топотекан Teva 1 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор  
Топотекан Teva 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Топотекан Teva 1 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор

1 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 1 mg топотекан (topotecan) (като хидрохлорид).

Топотекан Teva 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор

Един ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 1 mg топотекан (като хидрохлорид).  
Един флакон от 4 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 4 mg топотекан (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистра, бледожълта течност pH = 2,0-2,6.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Монотерапия с топотекан е показана за лечение на:

- пациенти с метастатичен карцином на яйчника след неуспех на първа линия или последваща терапия.
- пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), при които повторното приложение на лечението от първа линия не се счита за подходящо (вж. точка 5.1).

Топотекан в комбинация с цисплатин е показан за пациенти с рецидивирал цервикален карцином след лъчетерапия и при пациенти в стадий IVB на заболяването. При пациенти лекувани с цисплатин е необходим продължителен период без прием на лекарства, за да се назначи лечение с комбинацията (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на топотекан трябва да бъде ограничена само в специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия. Топотекан трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (вж. точка 6.6).

#### Дозировка

При приложение на топотекан в комбинация с цисплатин е необходимо да се има предвид пълната лекарствена информация за цисплатин.

Преди приложението на първия курс с топотекан, пациентите трябва да са с изходен брой на неутрофили  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$  и ниво на хемоглобин  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (след кръвопреливане, ако се налага).

### Овариален и дребноклетъчен белодробен карцином

#### Първоначална доза

Препоръчителната доза топотекан е  $1,5 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност дневно, прилагана под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно, за пет последователни дни с интервал от три седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи до прогресия на заболяването (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължи само ако броят на неутрофилите е  $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ , броят на тромбоцитите е  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$  и нивото на хемоглобина е  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартната онкологична практика за преодоляване на неутропения е прилагане на топотекан с други лекарствени продукти (напр. G-CSF) или намаляване на дозата за поддържане броя на неутрофилните гранулоцити.

Ако бъде избрано намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (неутрофили  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) продължила повече от седем дни или тежка неутропения свързана с повишена температура или инфекция, или при които лечението вече е било отлагано поради неутропения, дозата трябва да бъде намалена с  $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  до  $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  (или с постепенно намаляване до  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ , ако се налага).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин и при намаляване броя на тромбоцитите под  $25 \times 10^9/\text{l}$ . В клинични проучвания, когато дозата е била намалена до  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с топотекан е било преустановявано.

### Цервикален карцином

#### Първоначална доза

Препоръчителната доза топотекан е  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ , приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути през 1-ви, 2-ри и 3-ти ден. Цисплатин се прилага под формата на интравенозна инфузия през първия ден в доза от  $50 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  и след прилагане на дозата топотекан. Тази схема на лечение се повтаря на всеки 21 дни за шест курса или до настъпване на прогресия на заболяването.

#### Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само ако броят на неутрофилите е  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ , броят на тромбоцитите е  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$  и нивото на хемоглобина е  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (при необходимост и след кръвопреливане).

Стандартната онкологична практика за преодоляване на неутропения е прилагане на топотекан с други лекарствени продукти (напр. G-CSF) или намаляване на дозата за поддържане на броя на неутрофилните гранулоцити.

Ако бъде избрано намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой неутрофили  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) продължила повече от седем дни или тежка неутропения свързана с повишена температура или инфекция, или при които лечението вече е било отлагано поради неутропения, дозата трябва да бъде намалена с 20% до  $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  за следващите курсове (или с постепенно намаляване до  $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ , ако се налага).

По подобен начин трябва да бъде намалена дозата, ако броят на тромбоцитите е под  $25 \times 10^9/\text{l}$ .

### Специални популации

#### Пациенти с бъбречно увреждане

#### Монотерапия (карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином)

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на

бъбречната функция (креатининов клирънс < 20 ml/min). Не се препоръчва употребата на топотекан при тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Ограничените данни показват, че дозата трябва да се намали при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчителната доза при монотерапия с топотекан при пациенти с карцином на яйчника или дребноклетъчен карцином на белия дроб и с креатининов клирънс между 20 и 39 ml/min е 0,75 mg/m<sup>2</sup>/ден, за пет последователни дни.

#### *Комбинирана терапия (цервикален карцином)*

В клинични проучвания с топотекан в комбинация с цисплатин за лечение на цервикален карцином, е било започнато лечение само при пациенти със серумен креатинин по-нисък или равен на 1,5 mg/dl. Ако по време на комбинираната терапия с топотекан/цисплатин серумният креатинин превиши 1,5 mg/dl, се препоръчва да се има предвид пълната лекарствена информация за намаляване/поддържане на дозата на цисплатин. Ако се преустанови приложението на цисплатин, данните за продължаване на лечението с монотерапия с топотекан при пациенти с цервикален карцином са недостатъчни.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

При малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) е приложен интравенозно топотекан в доза 1,5 mg/m<sup>2</sup>/ден за пет дни на всеки три седмици. Наблюдава се намаляване на клирънса на топотекан. Има обаче недостатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозировката за тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин ≥ 10 mg/dl) поради цироза. Не се препоръчва употребата на топотекан при тази група пациенти (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Преди употреба топотекан трябва допълнително да се разреди (вж. точка 6.6).

### **4.3 Противопоказания**

- Тежка свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Тежко потискане на костния мозък преди започване на първия курс на лечение, което се определя от изходния брой на неутрофилите < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и/или брой на тромбоцитите < 100 x 10<sup>9</sup>/l.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Хематологичната токсичност е свързана с дозата и затова пълната кръвна картина, включително броят на тромбоцитите, трябва да се изследват редовно (вж. точка 4.2).

Както и при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини тежка миелосупресия. При пациенти лекувани с топотекан е съобщавана миелосупресия, водеща до сепсис и смърт поради сепсис (вж. точка 4.8).

Топотекан-индуцираната неутропения може да доведе до неутропеничен колит. В клинични проучвания с топотекан са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на неутропеничен колит. При пациенти с повишена температура, неутропения и съпътстваща коремна болка, трябва да се има предвид вероятността за неутропеничен колит.

Приложението на топотекан се свързва със съобщения за интерстициална белодробна болест (ИББ), някои от които са били с фатален изход (вж. точка 4.8). Подлежащите рискови фактори включват анамнеза за ИББ, белодробна фиброза, белодробен карцином, лъчетерапия в областта на гръдния кош и приложението на пневмотоксични вещества и/или колонистимулиращи фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за симптоми от страна на белия дроб, показателни за ИББ (напр. кашлица, повишена температура, диспнея и/или хипоксия) и ако новодиагностицираната интерстициална белодробна болест бъде потвърдена, лечението с топотекан трябва да бъде преустановено.

Монотерапията с топотекан и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид, когато се предписва Топотекан Teva, напр. ако се обмисля терапия при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи.

Както може да се очаква, при пациенти в увредено общо състояние ( $PS > 1$ ) се наблюдава по-слаб отговор и повече случаи с усложнения като повишена температура, инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не се влошават до стойност на  $PS \geq 3$ .

Опитът от приложението на топотекан при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс  $< 20 \text{ ml/min}$ ) или тежко увредена чернодробна функция (серумен билирубин  $\geq 10 \text{ mg/dl}$ ) вследствие на цироза е недостатъчен. Не се препоръчва приложението на топотекан при тези групи пациенти (вж. точка 4.2).

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) е прилаган интравенозно топотекан в доза от  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  в продължение на пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан, но няма достатъчно данни, на базата на които да се препоръча дозировка при тази група пациенти (вж. точка 4.2).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани *in vivo* проучвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.

Топотекан не инхибира човешките P450 ензими (вж. точка 5.2). В популационно проучване с интравенозно приложение, едновременното прилагане на гранизетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не е оказало значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна и неактивна форма).

При комбиниране на топотекан с други химиотерапевтични средства, може да се изисква намаляване на дозата на всеки от лекарствените продукти за подобряване на поносимостта. Въпреки това, при комбиниране с продукти, съдържащи платина се наблюдава отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина, е приложен на 1-ия или 5-ия ден от приема на топотекан. Ако на първия ден от приема на топотекан е приложен цисплатин или карбоплатин, за подобряване на поносимостта е необходимо дозите на всяко от лекарствата да бъдат намалени в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-ия ден от приложението на топотекан.

При приложението на топотекан ( $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  за 5 последователни дни) и цисплатин ( $60 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  на 1-вия ден), на 13 пациенти с карцином на яйчника е установено слабо повишаване на AUC (12 %,  $n=9$ ) и  $C_{\text{max}}$  (23 %,  $n=11$ ) на 5-ия ден. Смята се, че това повишение е малко вероятно да има клинично значение.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

В предклинични проучвания е установено, че топотекан води до ембриофетална смъртност и малформации (вж. точка 5.3). Както и при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини увреждане на плода и по тази причина жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с топотекан.

Както при всяка цитотоксична химиотерапия, пациентите, лекувани с топотекан, трябва да бъдат съветвани те или техният партньор да използват ефективен метод за контрацепция.

#### Бременност

Ако топотекан е прилаган по време на бременност или пациентката забременее по време на лечението с топотекан, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода.

#### Кърмене

Топотекан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Въпреки че не е известно дали топотекан се екскретира в човешкото мляко, кърменето трябва да бъде преустановено при започване на лечението.

#### Фертилитет

В проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове, не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3). Все пак както и други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан е генотоксичен и ефекти върху фертилитета, включително мъжкия фертилитет не могат да бъдат изключени.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини в случай на персистираща умора и астения.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

При проучвания за определяне на дозата, включващи 523 пациенти с рецидивиращ овариален карцином и 631 пациенти с рецидивиращ дребноклетъчен карцином на белия дроб, е било установено, че при монотерапия с топотекан, лимитиращата доза токсичност е хематологична. Токсичността е била предвидима и обратима. Не са били наблюдавани признаци на кумулативна хематологична или нехематологична токсичност.

Профилът на безопасността на топотекан, приложен в комбинация с цисплатин в клинични проучвания за цервикален карцином, е в съответствие с този, наблюдаван при монотерапия с топотекан. Общата хематологична токсичност е по-ниска при пациенти, лекувани с топотекан в комбинация с цисплатин в сравнение с монотерапия с топотекан, но е по-висока от тази при самостоятелно приложение на цисплатин.

Допълнителни нежелани реакции са наблюдавани, когато топотекан е прилаган в комбинация с цисплатин; тези събития са наблюдавани при монотерапия с цисплатин и не се отнасят за топотекан. За пълния списък от нежелани реакции, свързани с употребата на цисплатин, трябва да се има предвид лекарствената информация за цисплатин.

Обобщените данни за безопасност при монотерапия с топотекан са представени по-долу.

Нежеланите реакции са изброени по-долу в зависимост от органната система и абсолютната честота (всички съобщени случаи). Честотите са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ , до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ , до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки

(< 1/10 000), включително изолирани съобщения и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Много чести	Инфекция
Чести	Сепсис <sup>1</sup>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много чести	Фебрилна неутропения, неутропения (вж. „Стомашно-чревни нарушения“), тромбоцитопения, анемия, левкопения
Чести	Панцитопения
С неизвестна честота	Тежко кървене (свързано с тромбоцитопения)
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Чести	Реакция на свръхчувствителност, включително обрив
Редки	Анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много чести	Анорексия (която може да бъде тежка)
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Редки	Интерстициална белодробна болест (някои случаи са били с летален изход)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки), запек, коремна болка <sup>2</sup> , мукозит
С неизвестна честота	Стомашно-чревна перфорация
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Чести	Хипербилрубинемия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести	Алопеция
Чести	Сърбеж
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	Пирексия, астения, умора
Чести	Неразположение
Много редки	Екстравазация <sup>3</sup>
С неизвестна честота	Лигавично възпаление
<sup>1</sup> Случаи с летален изход, дължащ се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4).	
<sup>2</sup> Като усложнение на топотекан-индуцирана неутропения е съобщаван неутропеничен колит, включително летален неутропеничен колит (вж. точка 4.4).	
<sup>3</sup> Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специално лечение.	

Честотата на посочените по-горе нежелани събития вероятно е по-висока при пациенти в тежко общо състояние (вж. точка 4.4).

Посочените по-долу честоти на нежелани реакции свързани с хематологична и нехематологична токсичност, представляват съобщенията за нежелани ефекти приемани като свързани/вероятно свързани с лечението с топотекан.

### Хематологични

#### Неутропения

Тежка неутропения (брой неутрофили < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) по време на първия курс се наблюдава при 55 % от пациентите, с продължителност ≥ седем дни при 20 % и общо при 77 % от пациентите (39 % от курсовете). Във връзка с тежката неутропения са били наблюдавани повишена температура или инфекция при 16 % от пациентите по време на първия курс на лечение и общо

при 23 % от пациентите (6 % от курсовете). Средното време до развитие на неутропения е било девет дни, със средна продължителност седем дни. Тежката неутропения е продължила повече от седем дни при общо 11 % от курсовете. От всички пациенти участвали в клинични проучвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са развили тежка неутропения), при 11 % (4 % от курсовете) е наблюдавана повишена температура и при 26 % (9 % от курсовете) е наблюдавана инфекция. В допълнение към това, 5 % от всички лекувани пациенти (1 % от курсовете на лечение) са развили сепсис (вж. точка 4.4).

#### Тромбоцитопения

Тежка тромбоцитопения (тромбоцити < 25 x 10<sup>9</sup>/l) е наблюдавана при 25 % от пациентите (8 % от курсовете), умерена (тромбоцити между 25,0 и 50,0 x 10<sup>9</sup>/l) при 25 % от пациентите (15 % от курсовете). Средното време за развитие на тежка тромбоцитопения е било 15-ти ден, а средната продължителност е била пет дни. При 4 % от курсовете са провеждани трансфузии на тромбоцити. Съобщенията за значими последствия свързани с тромбоцитопения, включително фатални случаи след кръвоизливи от тумора са били редки.

#### Анемия

Умерено тежка до тежка анемия (Hb ≤ 8,0 g/dl) при 37 % от пациентите (14 % от курсовете). При 52 % от пациентите (21 % от курсовете) са извършени преливания на еритроцитен концентрат.

#### Нехематологични

Често съобщавани нехематологични нежелани ефекти са тези от страна на стомашно-чревния тракт като гадене (52 %), повръщане (32 %), диария (18 %), констипация (9 %) и мукозит (14 %). Честотата на тежки (Степен 3 или 4) гадене, повръщане, диария и мукозит е била съответно 4, 3, 2 и 1 %.

При 4 % от пациентите се съобщава слаба коремна болка.

Умора е наблюдавана при приблизително 25 %, а астения - при 16 % от пациентите на лечение с топотекан. Тежки (Степен 3 или 4) умора и астения възникват с честота 3 %.

Цялостна или ясно изразена алопеция е била наблюдавана при 30 % от пациентите, а частична алопеция – при 15 % от пациентите.

Други тежки събития, регистрирани като свързани или вероятно свързани с лечението с топотекан, са били анорексия (12 %), неразположение (3 %) и хипербилирубинемия (1 %).

Реакции на свръхчувствителност включително обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции са били съобщавани рядко. В клинични проучвания при 4 % от пациентите е било съобщено за обрив, а при 1,5 % от пациентите за сърбежи.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

#### **4.9 Предозиране**

Съобщавани са случаи на предозиране при пациенти на лечение с интравенозен топотекан (до 10 пъти над препоръчителната доза) и при пациенти на лечение с топотекан капсули (до 5 пъти над препоръчителната доза). Наблюдаваните признаци и симптоми на предозиране са в съответствие с известните нежелани събития, свързани с топотекан (вж. точка 4.8). Основните



усложнения при предозирание са супресия на костния мозък и мукозит. В допълнение са съобщавани повишени чернодробни ензими при предозирание с интравенозен топотекан.

При предозирание с топотекан няма известен антидот. По-нататъшното лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на Националния токсикологичен център, ако такъв е наличен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX17.

#### Механизъм на действие

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим, който участва непосредствено в репликацията на ДНК като освобождава торзионното напрежение пред движещата се репликационна вилка. Топотекан инхибира топоизомераза-I като стабилизира ковалентния комплекс на ензима и разделената на две вериги ДНК, което е междинен етап на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво, следствието от инхибирането на топоизомераза-I от топотекан е индукция на протеин-асоциирани разкъсвания на едноверижната ДНК.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Рецидивиращ карцином на яйчника

В сравнително изпитване с топотекан и паклитаксел, при пациенти с предшестващо лечение за овариален карцином с химиотерапия на основата на платина (съответно  $n = 112$  и  $114$ ), честотата на повлияване (95 % CI) е била 20,5 % (13 %, 28 %) спрямо 14 % (8 %, 20 %), а средното време до прогресия е било 19 седмици спрямо 15 седмици (съотношение на риска 0,7 [0,6; 1,0]), съответно за топотекан и паклитаксел. Средната обща преживяемост е била 62 седмици за топотекан спрямо 53 седмици за паклитаксел (съотношение на риска 0,9 [0,6; 1,3]).

Честотата на повлияване за цялата програма за овариален карцином ( $n = 392$ , всички са били с предшестващо лечение с цисплатин или цисплатин и паклитаксел) е била 16 %. Средното време за постигане на отговор в клинични проучвания е било 7,6-11,6 седмици. При пациенти неповлияващи се на лечение или такива с рецидив на заболяването 3 месеца след терапията с цисплатин ( $n = 186$ ), честотата на повлияване е била 10 %.

Тези данни трябва да се оценяват в контекста на общия профил на безопасност на лекарството, особено по отношение на значимата хематологична токсичност (вж. точка 4.8).

Бил е проведен допълнителен ретроспективен анализ на данните от 523 пациенти с рецидивирал карцином на яйчника. Наблюдавани са били общо 87 пълни и частични отговори, като 13 от тях са били при цикли 5 и 6, а 3 – след това. От пациентите, получили повече от 6 цикъла на лечение, 91 % са завършили проучването, както е било запланувано или са били лекувани докато заболяването прогресира, а само 3 % са прекратили лечението, поради нежелани реакции.

##### Рецидивирал дребноклетъчен белодробен карцином

Проучване фаза III (Проучване 478) е сравнявало топотекан приет перорално плюс най-добрата поддържаща терапия (*Best Supportive Care* (BSC) ( $n=71$ ) с BSC самостоятелно ( $n=70$ ), при пациенти с рецидив след първа линия терапия (медианно време до прогресия [TTP] при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан плюс BSC, 90 дни за BSC,

приложен самостоятелно) и при които повторното лечение с интравенозно приложена химиотерапия не се е считало за подходящо. В групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC е имало статистически значимо подобрене в общата преживяемост в сравнение с групата само на BSC (логаритмично трансформиран ранк тест  $p = 0,0104$ ). Некоригираният коефициент на риск в групата на топотекан прилаган перорално плюс BSC в сравнение с групата само на BSC е бил 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Медианната преживяемост при пациентите, лекувани с топотекан, приложен перорално, плюс BSC е била 25,9 седмици (95 % CI 18,3; 31,6), в сравнение с 13,9 седмици (95 % CI 11,1; 18,6) при пациентите, приемащи само BSC ( $p = 0,0104$ ).

Съобщенията на самите пациенти за симптомите при използване на открит метод за оценяване са показали последователна тенденция на облекчаване на симптомите при топотекан, приложен перорално, плюс BSC.

Били са проведени едно проучване фаза II (Проучване 065) и едно проучване фаза III (Проучване 396) за оценка на ефикасността на топотекан прилаган перорално спрямо топотекан прилаган интравенозно, на пациенти с рецидив след  $\geq 90$  дни след завършване на предшестващ режим химиотерапия (виж таблица 1). Топотекан прилаган перорално както и топотекан прилаган интравенозно са били свързани със сходна степен на облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивирал, чувствителен на терапия дребноклетъчен карцином на белия дроб при съобщенията на самите пациенти, по откритата скала за оценка на симптомите във всяко от тези две проучвания.

**Таблица 1. Обобщение на преживяемостта, степента на повлияване и времето до прогресия при пациенти с SCLC, лекувани с топотекан, приложен перорално или интравенозно**

	Проучване 065		Проучване 396	
	Топотекан перорално (N = 52)	Топотекан интравенозно (N = 54)	Топотекан перорално (N = 153)	Топотекан интравенозно (N = 151)
<b>Медианна преживяемост (седмици)</b> (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)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Степен на повлияване (%)</b> (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)
<b>Разлика в степента на повлияване (95 % CI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Медиана на времето до прогресия (седмици)</b> (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)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = общо брой лекувани пациенти.

CI = доверителен интервал

В друго рандомизирано проучване фаза III, сравняващо топотекан, приложен интравенозно (i.v.) с циклофосфамид, доксорубин и винкристин (CAV), при пациенти с рецидивирал, чувствителен на лечение дребноклетъчен белодробен карцином, степента на общ отговор е било 24,3 % за групата на топотекан, в сравнение с 18,3 % за групата на CAV. Медианата на времето до прогресия на заболяването е било сходно в двете групи (13,3 седмици и съответно

12,3 седмици). Медианата на преживяемостта за двете групи е била съответно 25,0 и 24,7 седмици. Съотношението на риска за преживяване за топотекан i.v. спрямо CAV е 1,04 (95 % CI 0.78 – 1.40).

Честотата на повлияване при топотекан в комбинираната програма за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином (n = 480), при пациенти с рецидив на болестта, чувствителни на първа линия терапия е била 20,2 %. Медианата на преживяемостта е била 30,3 седмици (95 % CI: 27,6; 33,4).

В популацията от пациенти с рефрактерен на лечение дребноклетъчен белодробен карцином (тези, които не отговарят на първа линия терапия), честотата на повлияване била 4,0 %.

#### Цервикален карцином

В рандомизирано сравнително проучване фаза III, проведено от Гинекологичната Онкологична Група (GOG 0179), топотекан плюс цисплатин (n = 147) е бил сравнен с цисплатин прилаган самостоятелно (n = 146) за лечение на хистологично доказан персистиращ, рецидивирал или карцином на маточната шийка в стадий IVB, при който хирургичното или лъчелечението не се считат за подходящи. Режимът съставен от топотекан плюс цисплатин е показал статистически значимо превъзходство спрямо монотерапията с цисплатин, по отношение на общата преживяемост след коригиране за междинен анализ. (Log-rank p = 0,033).

**Таблица 2: Резултати от проучване GOC-0179**

<b>ITT популация</b>		
	<b>Цисплатин 50 mg/m<sup>2</sup> на ден 1, на всеки 21 дни</b>	<b>Цисплатин 50 mg/m<sup>2</sup> на ден 1 + Топотекан 0,75 mg/m<sup>2</sup> на ден 1-3, на всеки 21 дни</b>
<b>Преживяемост (месеци)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Средна (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-стойност	0,033	
<b>Пациенти, които не са лекувани с химио-лъче-терапия, съдържаща цисплатин</b>		
	<b>Цисплатин</b>	<b>Топотекан/цисплатин</b>
<b>Преживяемост (месеци)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Средна (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
<b>Пациенти с предшестваща химио-лъчетерапия, съдържаща цисплатин</b>		
	<b>Цисплатин</b>	<b>Топотекан/Цисплатин</b>
<b>Преживяемост (месеци)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Средна (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

При пациенти (n = 39) с рецидив в рамките на 180 дни след химиолъчетерапия с цисплатин, средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 4,6 месеца (95 % CI: 2,6; 6,1) спрямо 4,5 месеца (95 % CI: 2,9; 9,6) за рамото цисплатин, с коефициент на риска 1,15 (0,59; 2,23). При пациентите (n = 102) с рецидив след 180 дни, средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 9,9 месеца (95 % CI: 7; 12,6) спрямо 6,3 месеца (95 % CI: 4,9; 9,5) за рамото цисплатин, при коефициент на риска 0,75 (0,49; 1,16).

#### Педиатрична популация

Топотекан е бил изпитван и при педиатричната популация, но по отношение на неговата ефикасност и безопасност са налични само ограничени данни.

В отворено проучване, включващо деца ( $n = 108$ , възрастова граница до 16 години) с рецидивиращи или прогресирали солидни тумори, топотекан е бил прилаган в начална доза от  $2,0 \text{ mg/m}^2$  под формата на 30-минутна инфузия в продължение на 5 последователни дни, всеки три седмици до една година в зависимост от отговора към терапията. Включените туморните типове са били сарком на Ewing (ранен невроектодермален тумор), невробластом, остеобластом и рабдомиосарком. Антитуморната активност е доказана основно при пациенти с невробластом. Токсичността на топотекан при деца с рецидивирали и неподатливи на лечение солидни тумори е била подобна на тази наблюдавана в миналото при възрастни пациенти. В това изпитване 46 (43 %) пациенти са приемали G-CSF за 192 (42,1 %) курса; на 65 (60 %) е бил преливан еритроцитен концентрат, а на 50 (46 %) – тромбоцитен концентрат за 139 и съответно за 159 курса (30,5 % и 34,9 %). Въз основа на дозалимитиращата токсичност за миелосупресия във фармакокинетичното изпитване при педиатрични пациенти с рефрактерни на лечение солидни тумори, е била установена максимална поносима доза от  $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  с факор G-CSF и  $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  без G-CSF (вж. точка 5.2).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Разпределение

След интравенозно приложение на топотекан в дози от  $0,5$  до  $1,5 \text{ mg/m}^2$  дневно като 30-минутна инфузия в продължение на 5 дни, топотекан е показал висок плазмен клирънс от  $62 \text{ l/h}$  (SD 22), съответстващ приблизително на  $2/3$  от чернодробния кръвоток. Освен това, топотекан има висок обем на разпределение, приблизително  $132 \text{ l}$  (SD 57) и сравнително кратък полуживот 2-3 часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри не показва промяна във фармакокинетиката при петдневен период на приложение. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на повишаване на дозата. При многократно приложение на дневна доза, няма доказателства за промени във фармакокинетиката. Предклиничните проучвания са показали, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35 %) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

### Биотрансформация

Елиминирането на топотекан при хора е изследвано частично. Основният път на елиминиране на топотекан е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен.

Метаболизмът представлява  $< 10 \%$  от елиминирането на топотекан. N-десметиловия метаболит, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчни проби е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното съотношение на AUC на метаболита и AUC на изходното вещество е  $< 10 \%$ , както за общия топотекан, така и за топотекан-лактон. В урината са били открити метаболити на топотекан от O-глюкоронидирането и N-десметилов топотекан.

### Елиминиране

Общото елиминиране на вещества, свързани с топотекан, след 5-дневно приложение на топотекан, е било 71 до 76 % от интравенозно приложената доза. Приблизително 51 % е бил екскретиран като общ топотекан, а 3 % е бил екскретиран под формата на N-десметилов топотекан в урината. Елиминирането на топотекан с фецеса е било 18 %, докато елиминирането на N-десметилов топотекан с фецеса е било 1,7 %. Като цяло N-десметиловия метаболит представлява средно по-малко от 7 % (в рамките на 4-9 %) от общото количество вещества, свързани с топотекан, които се екскретират с урината и фецеса. Топотекан-O-глюкуронид и N-десметилов топотекан-O-глюкуронид в урината са били по-малко от 2,0 %.

Данните от изпитване *in vitro* с използване на човешки чернодробни микростоми са показали образуването на малки количества N-деметиран топотекан. *In vitro* топотекан не инхибира човешките P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропиридин или ксантин оксидаза.

Когато се прилага в комбинация с цисплатин (цисплатин на ден 1, топотекан от 1 до 5 ден), клирънсът на топотекан е бил намален на петия ден в сравнение с Д1 (19,1 l/h/m<sup>2</sup> в сравнение с 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (вж. точка 4.5).

### Специални популации

#### Чернодробно увреждане

Плазменият клирънс на пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) намалява до около 67 %, в сравнение с контролна група пациенти. Полуживотът на топотекан нараства с около 30 %, но не се наблюдава ясна промяна в обема на разпределение. Плазменият клирънс на общия топотекан (активна и неактивна форма) при пациентите с чернодробно увреждане намалява само с около 10 %, в сравнение с контролната група пациенти.

#### Бъбречно увреждане

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 41-60 ml/min.) намалява до около 67 % в сравнение с контролната група пациенти. Обемът на разпределение намалява слабо и по този начин полуживотът се удължава само с 14 %. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане, плазменият клирънс на топотекан намалява до 34 % от стойността при контролната група пациенти. Средният полуживот се удължава от 1,9 часа до 4,9 часа.

#### Възраст/тегло

В популяционно изпитване, голям брой фактори включително възраст, телесно тегло и асцит не са оказали значим ефект върху клирънса на общия топотекан (активна и неактивна форма).

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на топотекан приложен като 30-минутна инфузия за пет дни, е била проучена в две проучвания. Първото проучване е включвало дози от 1,4 до 2,4 mg/m<sup>2</sup> при деца (на възраст от 2 до 12 години, n = 18), юноши (на възраст от 12 до 16 години, n = 9) и млади хора (на възраст от 16 до 21 години, n = 9) с рефрактерни на лечение солидни тумори. Второто проучване е включвало дози от 2,0 до 5,2 mg/m<sup>2</sup> при деца (n = 8), юноши (n = 3) и млади хора (n = 3) с левкемия. В тези проучвания не е имало съществени разлики във фармакокинетиката на топотекан при деца, юноши и млади пациенти със солидни тумори или левкемия, но данните са твърде ограничени, за да се направят определени заключения.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Поради механизма си на действие, топотекан е генотоксичен за клетките на бозайниците (клетки от лимфом при мишки и човешки лимфоцити) при условия *in vitro* и за клетки от костен мозък на мишка при условия *in vivo*. Освен това, прилаган на плъхове и зайци, топотекан води до ембриофетална смъртност.

В проучвания за репродуктивна токсичност с топотекан при плъхове, не са били наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжките или женските индивиди. Все пак, при женските индивиди са наблюдавани хиперовулация и слабо повишаване на загубите преди имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА**

## **6.1 Списък на помощните вещества**

Винена киселина (E334)  
Хлороводородна киселина (E507) (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (E524) (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

## **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.б.

## **6.3 Срок на годност**

*Флакон преди отваряне*  
30 месеца

*Разреден разтвор*

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 12 часа при съхранение под 25°C или 24 часа при 2-8°C, освен ако разреждането не е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2-8°C). Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Данни за опаковката**

Флакон от безцветно стъкло тип I със запушалка от бромобутилова гума, алуминиева обкатка и полипропиленово отчупващо се капаче, съдържащ 1 ml или 4 ml концентрат.

Torotecan Teva се предлага в картонени кутии, съдържащи 1 или 5 флакона.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

### Общи предпазни мерки

За правилната работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти, трябва да бъде одобрена стандартна процедура, а именно:

- Персоналът трябва да бъде обучен за разреждането на лекарственият продукт.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- Персоналът, който работи с този лекарствен продукт по време на разреждането трябва да използва защитно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се изплакне с обилно количество вода.
- Всички медицински изделия използвани за прилагане или почистване, включително ръкавиците трябва да бъдат изхвърлени в торби за високорискови отпадъци и подходящи за високотемпературна инсинерация. Течните отпадъци могат да бъдат отмити с обилно количество вода.

#### Указания за разреждане

Концентратът е бледожълт на цвят и съдържа 1 mg топотекан в 1 ml. Допълнителното разреждане до необходимия обем на концентрата става или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или с глюкоза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор до достигане на концентрация на топотекан в инфузионния разтвор между 25 и 50 микрограма/ml.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

Топотекан Teva 1 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор

EU/1/09/552/001 - 1 флакон

EU/1/09/552/002 - 5 флакон

Топотекан Teva 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор

EU/1/09/552/003 – 1 флакон

EU/1/09/552/004 – 5 флакона

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 21 септември 2009 г.

Дата на последно подновяване: 19 юни 2014 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Нидерландия

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Унгария

Отпечатаната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаване на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Топотекан Teva 1 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор  
топотекан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВОЩЕСТВО(А)**

1 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 1 mg топотекан (като хидрохлорид).  
Всеки флакон съдържа 1 mg топотекан (като хидрохлорид) в 1 ml концентрат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Винена киселина (E334), хидрохлорна киселина (E507) (за корекция на рН), натриев хидроксид (E524) (за корекция на рН) и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон от 1 ml (1 mg топотекан)  
5 флакона от 1 ml (1 mg топотекан)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение, след разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ЦИТОСТАТИК, специални указания за работа (вижте листовка)

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
За срока на годност на разредения продукт вижте листовката.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/552/001 - 1 флакон  
EU/1/09/552/002 - 5 флакон

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Топотекан Teva 1 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор  
топотекан  
i.v. приложение.

**2. НАЧИНЕ НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГО**

Цитостатик

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Топотекан Teva 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор  
топотекан (*topotecan*)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВОЩЕСТВО(А)**

1 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 1 mg топотекан (като хидрохлорид).  
Всеки флакон съдържа 4 mg топотекан (като хидрохлорид) в 4 ml концентрат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Винена киселина (E334), хидрохлорна киселина (E507) (за корекция на рН), натриев хидроксид (E524) (за корекция на рН) и вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон от 4 ml (4 mg)  
5 флакона от 4 ml (4 mg)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение, след разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ЦИТОСТАТИК, специални указания за работа (вижте листовка)

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
За срока на годност на разредения продукт вижте листовката.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/552/003 - 1 флакон  
EU/1/09/552/004 - 5 флакон

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Топотекан Teva 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор  
топотекан  
i.v. приложение

**2. НАЧИНЕ НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

4 ml

**6. ДРУГО**

Цитостатик

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Топотекан Teva 1 mg/1 ml концентрат за инфузионен разтвор топотекан (topotecan)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинската сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Топотекан Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Топотекан Teva
3. Как да приемате Топотекан Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Топотекан Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Топотекан Teva и за какво се използва

Топотекан Teva помага за унищожаване на туморните клетки.

Топотекан Teva се използва за лечение на:

- **рак на яйчниците или дребноклетъчен рак на белите дробове**, който се възвръща след химиотерапия
- **напреднал рак на маточната шийка**, ако лъчетерапията или хирургичното лечение не са подходящи. При лечение на рак на шийката на матката, Топотекан Teva се комбинира с друго лекарство наречено цисплатин.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Топотекан Teva

##### Не приемайте Топотекан Teva

- ако сте алергични към топотекан или към някоя от останалите съставки на това лекарство ( изброени в точка б);
- ако кърмите;
- ако броят на кръвните Ви клетки е много нисък. Вашият лекар ще Ви информира, дали е така, въз основа на резултатите от Вашите последни кръвни изследвания.

→**Кажете на Вашия лекар**, ако мислите, че някое от тези би могло да е валидно за Вас.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашият лекар или медицинска сестра, преди да приемете **Топотекан Teva**:

- ако имате бъбречни проблеми. Може да се наложи дозата на Топотекан Teva да бъде коригирана. Употребата на Топотекан Teva не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане;
- ако имате чернодробни проблеми. Може да се наложи дозата на Топотекан Teva да бъде коригирана. Употребата на Топотекан Teva не се препоръчва при пациенти с чернодробни проблеми;
- ако в момента имате белодробни проблеми или наскоро сте получавали лъчетерапия или лекарства, които може да засегнат белите Ви дробове (вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”);

- ако страдате от необичайно лесно образуване на синини или кръвоизливи (вижте също точка 4 "Възможни нежелани реакции")
- ако се чувствате много зле.

### **Други лекарства и Топотекан Тева**

**Информирайте Вашия лекар**, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Топотекан Тева не трябва да се прилага на бременни жени освен в случай на категорична необходимост. Ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, незабавно информирайте Вашия лекар.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да предотвратят забременяване по време на лечението.

Пациентите мъже, които искат да имат дете, трябва да се консултират с техния лекар относно семейно планиране или лечение.

Докато се лекувате с Топотекан Тева не трябва да кърмите.

### **Шофиране и работа с машини.**

Топотекан Тева може да Ви накара да чувствате изморен или слаб.

Ако се почувствате така, не шофирайте и не използвайте никакви машини.

### **Топотекан Тева съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Топотекан Тева**

Вашата доза Топотекан Тева ще зависи от:

- заболяването, което се лекува;
- Вашата телесна повърхност (m<sup>2</sup>);
- резултатите от проведените кръвни изследвания преди и по време на лечението;
- как понасяте лечението.

### Рак на яйчниците и дребноклетъчен белодробен рак

Обичайната доза е 1,5 mg на m<sup>2</sup> телесна повърхност, веднъж дневно в продължение на 5 дни. Този цикъл на лечение обикновено се повтаря на всеки три седмици.

### Рак на шийката на матката

Обичайната доза е 0,75 mg на m<sup>2</sup> телесна повърхност, веднъж дневно в продължение на 3 дни. Този цикъл на лечение обикновено се повтаря на всеки три седмици.

Когато се използва за лечение на рак на шийката на матката, ще се комбинира с друго противораково лекарство, съдържащо цисплатин. За повече информация за цисплатин, моля вижте съответната листовка за пациента.

Опитът при деца е ограничен, поради което лечението не се препоръчва.

### **Как се приготвя Топотекан Тева**

Топотекан Тева е под формата на концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът трябва да се разрежда преди приложението му.

## Как се прилага Топотекан Тева

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложат разрежения разтвор Топотекан Тева под формата на инфузия (капково вливане) обикновено в ръката, за около 30 минути.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### Сериозни нежелани реакции:

**Вие трябва да информирате Вашия лекар незабавно**, ако получите някоя от следващите нежелани реакции. Те може да налагат приемане в болница или дори да бъдат животозастрашаващи.

- **Инфекции** (много често: може да засегнат повече от 1 на 10 души) с признаци като:
  - повишена температура;
  - сериозно влошаване на общото Ви състояние;
  - локални симптоми като възпалено гърло или усещане за парене при уриниране;
  - силна стомашна болка, треска и възможно също диария (рядко с кръв) могат да са признаци на чревно възпаление (неутропеничен колит).

Топотекан Тева може да намали съпротивителните Ви сили за борба с инфекции.

- **Белодробно възпаление** (рядко: може да засегнат до 1 на 1 000 души) с признаци като:
  - затруднено дишане;
  - кашлица;
  - треска.

Рискът от развитие на това тежко заболяване (интерстициална белодробна болест) е по-висок, ако понастоящем имате белодробни проблеми или сте били на лъчетерапия, или сте получавали лекарства, които са засегнали белите Ви дробове (вижте също точка 2 "Какво трябва да знаете, преди да приемете Топотекан Тева")

### Други нежелани реакции с Топотекан Тева включват:

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- усещане за обща слабост и уморяемост, което може да е симптом на намален брой на червените кръвни клетки (анемия). В някои случаи може да се нуждаете от кръвопреливане;
- необичайно образуване на синини или кървене, понякога тежко, предизвикани от намален брой на кръвните клетки, участващи в кръвосъсирването (тромбоцити);
- необичайно нисък брой бели кръвни клетки (левкопения, неутропения), който може да се придружава от повишена температура и признаци на инфекции (фебрилна неутропения);
- загуба на тегло и липса на апетит (анорексия), уморяемост, слабост;
- повдигане (гадене), повръщане, диария, болка в стомаха, запек;
- възпаление и разязвяване на устата, гърлото, езика или венците (мукозит);
- треска;
- косопад.

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- намален брой на всички кръвни клетки (панцитопения);
- алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително обрив);
- пожълтяване на кожата (жълтеница) вследствие на нарушена чернодробна функция;
- сърбеж (пруритус);
- тежка инфекция (сепсис);
- неразположение.

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- тежки алергични (анафилактични) реакции, причиняващи оток на устните, лицето или шията, водещи до силно затруднено дишане, кожен обрив или копривна треска, анафилактичен шок (силно понижаване на кръвното налягане, бледост, възбуда, слаб пулс, намалена степен на съзнание);
- внезапен оток на кожата и лигавицата (напр. на гърлото или езика), предизвикан от задържане на течност (ангиоедем);
- сърбящ обрив (или уртикария).

**Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- изтичане на кръв в тъканите (екстравазация).

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

- Силна стомашна болка, гадене, повръщане на кръв, черни или кървави изпражнения (възможни симптоми на стомашно-чревна перфорация).
- Афти в устата, затруднено преглъщане, коремна болка, гадене, повръщане, диария, кървави изпражнения (възможни признаци и симптоми на възпаление на лигавицата на устата, стомаха и/или червата [лигавично възпаление]).

Информирайте Вашия лекар, ако някоя от тези реакции Ви безпокои.

**Ако Ви лекуват за рак на шийката на матката**, може да получите нежелани реакции от другото лекарство (цисплатин), което ще Ви бъде прилагано заедно с Топотекан Teva.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V\***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Топотекан Teva**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2-8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

*Разреден разтвор*

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 12 часа при съхранение под 25°C или 24 часа при 2-8°C, освен ако разтварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Не използвайте Топотекан Teva ако забележите видими частици или разтворът е мътен.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични материали.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Топотекан Тева**

- Активното вещество е топотеканов хидрохлорид. Един флакон от 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан (като хидрохлорид).
- Другите съставки са: винена киселина (E334), хлороводородна киселина (E507), натриев хидроксид (E524) и вода за инжекции.

### **Как изглежда Топотекан Тева и какво съдържа опаковката**

Топотекан Тева е бистра бледожълта течност в безцветни стъклени флакони, със запушалка от бромобутилова гума, алуминиева обкатка и отчупващо се капаче.

Всеки флакон съдържа 1 ml от концентрата за инфузионен разтвор. Топотекан Тева се предлага в картонени кутии, съдържащи 1 или 5 флакона. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

#### **Производител**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

#### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Дата на последно преразглеждане на листовката: ММ/ГГГГ**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>



**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

## **Инструкции за начина на разреждане, съхраняване и изхвърляне на Топотекан Тева**

### **Указания за разреждане**

Концентратът е бледожълт на цвят и съдържа 1 mg топотекан в 1 ml. Допълнителното разреждане до необходимия обем на концентрата става или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или с глюкоза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор, до достигане на концентрация на топотекан в инфузионния разтвор между 25 и 50 микрограма/ml..

### **Съхранение на разредения разтвор**

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 12 часа при съхранение под 25°C или 24 часа при 2-8°C, освен ако разреждането не е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия

### **Работа и унищожаване**

Трябва да се спазват стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на противоракови лекарствени продукти:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на разреждане персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура.

## Листовка: информация за потребителя

### Топотекан Teva 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор топотекан (topotecan)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди, да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинската сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Топотекан Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Топотекан Teva
3. Как да приемате Топотекан Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Топотекан Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Топотекан Teva и за какво се използва

Топотекан Teva помага за унищожаване на туморните клетки.

Топотекан Teva се използва за лечение на:

- рак на яйчниците или дребноклетъчен рак на белите дробове, който се възвръща след химиотерапия;
- напреднал рак на маточната шийка, ако лъчетерапията или хирургичното лечение не са подходящи. При лечение на рак на шийката на матката, Топотекан Teva се комбинира с друго лекарство наречено цисплатин.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Топотекан Teva

##### Не приемайте Топотекан Teva

- ако сте алергични към топотекан или към някоя от останалите съставки на това лекарство ( изброени в точка б);
- ако кърмите;
- ако броят на кръвните Ви клетки е много нисък. Вашият лекар ще Ви информира, дали е така, въз основа на резултатите от Вашите последни кръвни изследвания.

→**Кажете на Вашия лекар**, ако мислите, че някое от тези би могло да е валидно за Вас.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашият лекар или медицинска сестра, преди да приемете Топотекан Teva:

- ако имате бъбречни проблеми. Може да се наложи дозата на Топотекан Teva да бъде коригирана. Употребата на Топотекан Teva не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане;
- ако имате чернодробни проблеми. Може да се наложи дозата на Топотекан Teva да бъде коригирана. Употребата на Топотекан Teva не се препоръчва при пациенти с чернодробни проблеми;
- ако в момента имате белодробни проблеми или наскоро сте получавали лъчетерапия или лекарства, които може да засегнат белите Ви дробове (вижте също точка 4 "Възможни нежелани реакции");

- ако страдате от необичайно лесно образуване на синини или кръвоизливи (вижте също точка 4 "Възможни нежелани реакции")
- ако се чувствате много зле.

### **Други лекарства и Топотекан Тева**

**Информирайте Вашия лекар**, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Топотекан Тева не трябва да се прилага на бременни жени освен в случай на категорична необходимост. Ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, незабавно информирайте Вашия лекар.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да предотвратят забременяване по време на лечението.

Пациентите мъже, които искат да имат дете, трябва да се консултират с техния лекар за съвет относно семейно планиране или лечение.

Докато се лекувате с Топотекан Тева не трябва да кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Топотекан Тева може да Ви накара да чувствате изморен или слаб.

Ако се почувствате така, не шофирайте и не използвайте никакви машини.

### **Топотекан Тева съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Топотекан Тева**

Вашата доза Топотекан Тева ще зависи от:

- заболяването, което се лекува;
- Вашата телесна повърхност (m<sup>2</sup>);
- резултатите от проведените кръвни изследвания преди и по време на лечението;
- как понасяте лечението.

### Рак на яйчниците и дребноклетъчен белодробен рак

Обичайната доза е 1,5 mg на m<sup>2</sup> телесна повърхност веднъж дневно в продължение на 5 дни. Този цикъл на лечение обикновено се повтаря на всеки три седмици.

### Рак на шийката на матката

Обичайната доза е 0,75 mg на m<sup>2</sup> телесна повърхност веднъж дневно в продължение на 3 дни. Този цикъл на лечение обикновено се повтаря на всеки три седмици.

Когато се използва за лечение на рак на шийката на матката, ще се комбинира с друго противораково лекарство, съдържащо цисплатин. За повече информация за цисплатин, моля вижте съответната листовка за пациента.

Опитът при деца е ограничен, поради което лечението не се препоръчва.

### **Как се приготвя Топотекан Тева**

Топотекан Тева е под формата на концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът трябва да се разрежда преди приложението му.

## Как се прилага Топотекан Тева

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложат разредения разтвор Топотекан Тева под формата на инфузия (капково вливане) обикновено в ръката, за около 30 минути.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### Сериозни нежелани реакции:

**Вие трябва да информирате Вашия лекар незабавно**, ако получите някое от следващите нежелани реакции. Те може да налагат приемане в болница или дори да бъдат животно-застрашаващи.

- **Инфекции** (много често: може да засегнат повече от 1 на 10 души) с признаци като:
  - повишена температура;
  - сериозно влошаване на общото Ви състояние;
  - локални симптоми като възпалено гърло или усещане за парене при уриниране;
  - силна стомашна болка, треска и възможно също диария (рядко с кръв) могат да са признаци на чревно възпаление (неутропеничен колит).

Топотекан Тева може да намали съпротивителните Ви сили за борба с инфекции.

- **Белодробно възпаление** (рядко: може да засегнат до 1 на 1 000 души) с признаци като:
  - затруднено дишане;
  - кашлица;
  - треска.

Рискът от развитие на това тежко заболяване (интерстициална белодробна болест) е по-висок, ако понастоящем имате белодробни проблеми или сте били на лъчетерапия, или сте получавали лекарства, които са засегнали белите Ви дробове (вижте също точка 2 "Какво трябва да знаете, преди да приемете Топотекан Тева")

### Други нежелани реакции с Топотекан Тева включват:

- **Много често** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
  - усещане за обща слабост и уморяемост, което може да е симптом на намален брой на червените кръвни клетки (анемия). В някои случаи може да се нуждаете от кръвопреливане;
  - необичайно образуване на синини или кървене, понякога тежко, предизвикани от намален брой на кръвните клетки, участващи в кръвосъсирването (тромбоцити);
  - необичайно нисък брой бели кръвни клетки (левкопения, неутропения), който може да се придружава от повишена температура и признаци на инфекции (фебрилна неутропения);
  - загуба на тегло и липса на апетит (анорексия), уморяемост, слабост;
  - повдигане (гадене), повръщане, диария, болка в стомаха, запек;
  - възпаление и разязвяване на устата, гърлото, езика или венците (мукозит)
  - треска;
  - косопад.

### Чести

 (може да засегнат до 1 на 10 души)

- намален брой на всички кръвни клетки (панцитопения);
- алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително обрив);
- пожълтяване на кожата (жълтеница) вследствие на нарушена чернодробна функция;
- сърбеж (пруритус);
- тежка инфекция (сепсис);
- неразположение.

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- тежки алергични (анафилактични) реакции, причиняващи оток на устните, лицето или шията, водещи до силно затруднено дишане, кожен обрив или копривна треска, анафилактичен шок (силно понижаване на кръвното налягане, бледост, възбуда, слаб пулс, намалена степен на съзнание);
- внезапен оток на кожата и лигавицата (напр. на гърлото или езика), предизвикан от задържане на течност (ангиоедем);
- сърбящ обрив (или уртикария).

**Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- изтичане на кръв в тъканите (екстравазация).

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

- Силна стомашна болка, гадене, повръщане на кръв, черни или кървави изпражнения (възможни симптоми на стомашно-чревна перфорация).
- Афти в устата, затруднено преглъщане, коремна болка, гадене, повръщане, диария, кървави изпражнения (възможни признаци и симптоми на възпаление на лигавицата на устата, стомаха и/или червата [лигавично възпаление]).

Информирайте Вашия лекар, ако някоя от тези реакции Ви безпокои.

**Ако Ви лекуват за рак на шийката на матката**, може да получите нежелани реакции от другото лекарство (цисплатин), което ще Ви бъде прилагано заедно с Топотекан Teva.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V\***. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Топотекан Teva**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2-8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

#### *Разреден разтвор*

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 12 часа при съхранение под 25°C или 24 часа при 2-8°C, освен ако разтварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Не използвайте Топотекан Teva, ако забележите видими частици или разтворът е мътен.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични материали.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Топотекан Тева**

- Активното вещество е топотеканов хидрохлорид. Един флакон от 4 ml концентрат съдържа 4 mg топотекан (като хидрохлорид).
- Другите съставки са: винена киселина (E334), хлороводородна киселина (E507), натриев хидроксид (E524) и вода за инжекции.

### **Как изглежда Топотекан Тева и какво съдържа опаковката**

Топотекан Тева е бистра, бледожълта течност в безцветни стъклени флакони със запушалка от бромобутилова гума, алуминиева обкатка и отчупващо се капаче.

Всеки флакон съдържа 4 ml концентрат за инфузионен разтвор. Топотекан Тева се предлага в картонени кутии, съдържащи 1 или 5 флакона. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Нидерландия

#### **Производител**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

#### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Дата на последно преразглеждане на листовката: ММ/ГГГГ**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти :**

## **Инструкции за начина на разреждане, съхраняване и изхвърляне на Топотекан Teva**

### **Указания за разреждане**

Концентратът е бледожълт на цвят и съдържа 1 mg топотекан в 1 ml. Допълнителното разреждане до необходимия обем на концентрата става или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или с глюкоза 50 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор, до достигане на концентрация на топотекан в инфузионния разтвор между 25 и 50 микрограма/ml.

### **Съхранение на разредения разтвор**

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 12 часа при съхранение под 25°C или 24 часа при 2-8°C, освен ако разреждането не е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия

### **Работа и унищожаване**

Трябва да се спазват стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на противоракови лекарствени продукти:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на разреждане персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура.