

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum).
Jedna injekční lahvička se 4 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje topotecanum 4 mg (jako topotecani hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá světle žlutá kapalina. pH = 2,0-2,6

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topotekan v monoterapii je indikován k léčbě:

- pacientek s metastazujícím karcinomem ovarií v případě selhání léků první linie nebo v případě následné terapie.
- pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba terapií první linie považována za vhodnou (viz bod 5.1).

Topotekan v kombinaci s cisplatinou je indikován u pacientek s karcinomem děložního hrdla rekurentním po radioterapii a u pacientek s onemocněním ve stadiu IVB. U pacientek, které již byly léčeny cisplatinou, se vyžaduje dostatečně dlouhý interval bez léčby k tomu, aby bylo možno považovat podání této kombinace za odůvodněné (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Topotekan lze používat pouze na pracovištích specializovaných na podávání cytotoxické chemoterapie. Topotekan má být podáván pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání chemoterapie (viz bod 6.6).

Dávkování

Při současném podávání topotekanu s cisplatinou je třeba prostudovat úplnou informaci o použití cisplatinu.

Před podáním prvního cyklu topotekanu musí mít pacienti výchozí počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná)

Ovariální karcinom a malobuněčný plicní karcinom

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je 1,5 mg/m² plochy tělesného povrchu/den. Podává se denně formou 30 minut trvající nitrožilní infuze, a to pět po sobě následujících dní, s intervalem tří týdnů mezi začátky jednotlivých cyklů. V léčbě je možné pokračovat, pokud je dobře snášena, až do progresse onemocnění (viz bod 4.8 a 5.1).

Následující dávkování

Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (např. G-CSF) nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientů s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající sedm nebo více dní nebo u těch, kde je těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii oddálena, snižuje dávka, měla by být snížena o 0,25 mg/m²/den na 1,25 mg/m²/den (nebo následně až na 1,0 mg/m²/den, pokud je to nezbytné).

Obdobně je třeba snížit dávky, pokud počet trombocytů klesne pod hodnotu $25 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla aplikace topotekanu přerušena, pokud redukce dávky na 1,0 mg/m²/den nedostačovala a vzhledem k nežádoucím účinkům by bylo nezbytné její další snížení.

Karcinom děložního hrdla

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je 0,75 mg/m²/den podávaná 1., 2. a 3. den léčby formou intravenózní infuze trvající 30 minut. Cisplatina se podává formou intravenózní infuze 1. den léčby v dávce 50 mg/m²/den následně po podání dávky topotekanu. Toto léčebné schéma se opakuje každých 21 dnů, a to v šesti cyklech nebo do progresse onemocnění.

Následující dávkování

Topotekan nemá být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (např. G-CSF) nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientek s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající 7 nebo více dní nebo u těch, kde je těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientek, u nichž byla terapie pro neutropenii oddálena, snižuje dávka, měla by být snížena o 20 % na 0,60 mg/m²/den v následujících cyklech (nebo následně až na 0,45 mg/m²/den, pokud je to nezbytné).

Podobně mají být dávky sníženy, pokud dojde k poklesu počtu trombocytů pod $25 \times 10^9/l$.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Monoterapie (ovariální a malobuněčný plicní karcinom)

S použitím topotekanu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 20 \text{ ml/min}$) nejsou dostatečné zkušenosti. Použití topotekanu u této skupiny pacientů není doporučeno (viz bod 4.4).

Omezené údaje naznačují, že by se u pacientů se středně závažným renálním poškozením měly dávky snížit. Doporučené dávkování topotekanu v monoterapii u pacientů ovariálním nebo malobuněčným plicním karcinomem a s clearance kreatininu mezi 20-39 ml/min je 0,75 mg/m²/den po dobu pěti po sobě následujících dnů.

Kombinovaná léčba (karcinom děložního hrdla)

V klinických studiích s topotekanem podávaným v kombinaci s cisplatinou k léčbě karcinomu děložního hrdla byla léčba zahájena pouze u pacientek s hodnotou sérového kreatininu menší nebo rovnou 1,5 mg/dl (132,6 μmol/l). Pokud při kombinované léčbě topotekanem/cisplatinou přesáhnou hodnoty sérového kreatininu 1,5 mg/dl (132,6 μmol/l), je třeba se řídit doporučeními pro snížení dávky/pokračování v léčbě cisplatinou uvedenými v úplné informaci o použití cisplatin. K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající se pokračování monoterapie topotekanem u pacientek s karcinomem děložního hrdla, pokud je podávání cisplatin přerušeno.

Pacienti s poruchou funkce jater

Malé skupině pacientů s poruchou funkce jater (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 a 10 mg/dl) byl podán intravenózní topotekan v dávce 1,5 mg/m²/den po dobu pěti dnů každé tři týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu pacientů dosud není dostačující množství údajů (viz bod 4.4).

S použitím topotekanu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (sérový bilirubin ≥ 10 mg/dl) způsobenou cirhózou nejsou dostatečné zkušenosti. Použití topotekanu u této skupiny pacientů není doporučeno (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Topotekan musí být před použitím dále naředěn (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Těžký útlum kostní dřeně před zahájením prvního cyklu vyjádřený výchozím počtem neutrofilů < 1,5 x 10⁹/l a/nebo počtem trombocytů ≤ 100 x 10⁹/l.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita je závislá na dávce. Pravidelně má být sledován úplný krevní obraz včetně počtu trombocytů (viz bod 4.2).

Podobně jako další cytotoxické léčivé přípravky může topotekan způsobit těžkou myelosupresi. U pacientů léčených topotekanem byla hlášena myelosuprese vedoucí k sepsi a úmrtí v důsledku sepsy (viz bod 4.8).

Topotekanem vyvolaná neutropenie může způsobit neutropenickou kolitidu. V klinických studiích s topotekanem byly hlášeny případy neutropenické kolitidy s fatálními následky. U pacientů s horečkou, neutropenií a odpovídajícími příznaky abdominální bolesti je třeba uvažovat o možnosti rozvoje neutropenické kolitidy.

Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (IPO), z nichž některé byly fatální (viz bod 4.8). Rizikové faktory zahrnují IPO v anamnéze, plicní fibrózu, plicní karcinom, ozařování hrudníku a užívání pneumotoxických látek a/nebo užívání faktorů stimulujících kolonie. Pacienti musí být sledováni s ohledem na možný výskyt plicních příznaků svědčících pro IPO (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení diagnózy IPO musí být léčba topotekanem ukončena.

Léčba topotekanem v monoterapii a topotekanem v kombinaci s cisplatinou je často spojena s klinicky relevantní trombocytopenií. Tuto skutečnost je třeba při předepisování Topotecanu Teva vzít v úvahu např. pokud se zvažuje léčba u pacientek se zvýšeným rizikem nádorového krvácení.

U pacientů v celkově špatném stavu (PS performance status > 1) lze očekávat nižší terapeutickou odpověď a vyšší výskyt komplikací, jako jsou například horečka, infekce a sepse (viz bod 4.8). Pečlivé posouzení celkového stavu v době podávání léčby je důležité pro ujištění, že nedošlo ke zhoršení celkového stavu pacienta na úroveň 3.

Dosud jsou jen nedostatečné zkušenosti s podáváním topotekanu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nebo s těžkou poruchou funkce jater způsobenou cirhózou (sérový bilirubin \geq 10 mg/dl). U těchto skupin pacientů není proto podání topotekanu doporučeno (viz bod 4.2).

Malé skupině pacientů s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) byla podávána intravenózní dávka topotekanu 1,5 mg/m²/den po dobu pěti dní každé tři týdny. Bylo zjištěno snížení clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu pacientů dosud není dostačující množství údajů (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie farmakokinetických interakcí u lidí.

Topotekan neinhibuje humánní enzymy P450 (viz bod 5.2). V populační studii nebylo při intravenózní formě aplikace prokázáno, že by souběžné podávání granisetronu, ondansetronu, morfinu nebo kortikosteroidů mělo signifikantní vliv na farmakokinetiku celkového topotekanu (aktivní i neaktivní formy).

Při kombinované léčbě topotekanem a dalšími protinádorovými chemoterapeutiky je pro zlepšení snášenlivosti nezbytná redukce dávek jednotlivých léčivých přípravků. Při kombinaci topotekanu s cytostatiky obsahujícími platinu dochází k rozdílným interakcím v závislosti na tom, zda je platinové cytostatikum podáno první nebo pátý den podávání topotekanu. Pokud jsou cisplatinu nebo karboplatinu aplikovány první den podávání topotekanu, musí být pro zlepšení snášenlivosti podány nižší dávky těchto léčiv než v případě jejich aplikace pátý den podávání topotekanu.

Při podávání topotekanu (0,75 mg/m²/den po dobu pěti po sobě následujících dnů) a cisplatinu (60 mg/m²/den první den) 13 pacientkám s ovariálním karcinomem bylo 5. den léčby zaznamenáno mírné zvýšení AUC (12 %, n = 9) a C_{max} (23 %, n = 11). Není pravděpodobné, že by toto zvýšení bylo klinicky relevantní.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

V preklinických studiích bylo prokázáno, že topotekan způsobuje embryo-fetální úmrtí a malformace (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytotoxické léčivé přípravky může topotekan způsobit poškození plodu, a proto by měly být ženy v reprodukčním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekanem otěhotnět.

Stejně jako u všech cytotoxických chemoterapeutik musí být pacientky léčené topotekanem poučeny, že ony nebo jejich partneři musí používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Pokud je topotekan užíván v průběhu těhotenství nebo pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby topotekanem, musí být pacientka upozorněna na možná rizika pro plod.

Kojení

Během kojení je podávání topotekanu kontraindikováno (viz bod 4.3). I když není prokázáno, zda topotekan prochází do mateřského mléka, musí se kojení na začátku terapie přerušit.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity prováděných na potkanech nebylo pozorováno žádné ovlivnění samčí nebo samičí fertility (viz bod 5.3). Nicméně podobně jako všechny cytotoxické léčivé přípravky je topotekan genotoxický a ovlivnění fertility, včetně fertility mužů, nemůže být vyloučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů by se však měla zachovávat opatrnost, zvláště pokud přetrvává únava a astenie.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve studiích zabývajících se hledáním optimálního dávkování, do kterých bylo zahrnuto 523 pacientek s relapsem ovariálního karcinomu a 631 pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu, byly limitujícím faktorem monoterapie topotekaniem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla předpokládána a reverzibilní. Nebyly zjištěny žádné známky kumulativní hematologické nebo jiné toxicity.

Bezpečnostní profil topotekanu podávaného v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích u pacientek s karcinomem děložního hrdla byl v souladu s profilem nežádoucích účinků zaznamenaných při léčbě topotekaniem v monoterapii. Celková hematologická toxicita je nižší u pacientů léčených topotekaniem v kombinaci s cisplatinou ve srovnání s topotekaniem podávaným v monoterapii, ale vyšší než při podávání samotné cisplatiny.

Při podávání topotekanu v kombinaci s cisplatinou byly hlášeny další nežádoucí účinky, tyto nežádoucí účinky však byly hlášeny při monoterapii cisplatinou a nebyly přisuzovány topotekanu. Úplný seznam nežádoucích účinků zaznamenaných při užívání cisplatiny je uveden v informaci o použití cisplatiny.

Integrované údaje o bezpečnosti topotekanu podávaného v monoterapii jsou uvedeny níže.

Nežádoucí účinky seřazené dle systému orgánových tříd a absolutní frekvence (všechny hlášené případy) jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nemůže být určena četnost).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazené podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce
Časté	Sepse ¹
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Febrilní neutropenie, neutropenie (viz „Gastrointestinální poruchy“), trombocytopenie, anemie, leukopenie
Časté	Pancytopenie
Není známo	Závažné krvácení (spojené s trombocytopenií)
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivní reakce včetně vyrážky
Vzácné	Anafylaktická reakce, angioedém, kopřivka

Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Anorexie (může být závažná)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné	Intersticiální plicní onemocnění (některé případy byly fatální)
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné), zácpa, bolest břicha ² , mukozitida
Není známo	Gastrointestinální perforace
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Alopecie
Časté	Svědění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Pyrexie, astenie, únava
Časté	Malátnost
Velmi vzácné	Extravazace ³
Není známo	Zánět sliznice
¹ Fatální případy způsobené sepsí byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem (viz bod 4.4).	
² Neutropenická kolitida, včetně fatální neutropenické kolitidy, byla hlášena jako komplikace topotekanem vyvolané neutropenie (viz bod 4.4).	
³ Reakce byly mírné a obvykle nevyžadovaly specifickou léčbu.	

Výše uvedené nežádoucí účinky se obvykle objevují s vyšší frekvencí u pacientů v celkově špatném stavu (viz bod 4.4).

Četnost hematologických a jiných než hematologických nežádoucích účinků uváděných níže vychází z hlášení nežádoucích účinků považovaných za nežádoucí účinky vznikající v souvislosti/možné souvislosti s léčbou topotekanem.

Hematologické

Neutropenie

Během 1. cyklu byla pozorována těžká neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) u 55 % pacientů (z toho u 20 % přetrvávaly déle než sedm dní) a celkově se vyskytovaly u 77 % pacientů (ve 39 % cyklů). V souvislosti s výskytem těžké neutropenie se objevila horečka a známky infekce u 16 % pacientů během prvního cyklu a celkově u 23 % pacientů (v 6 % cyklů). Střední doba nástupu těžké neutropenie byla devět dní a střední délka trvání byla sedm dní. Těžká neutropenie trvající déle než sedm dní se objevila celkově v 11 % cyklů. Ve skupině všech pacientů léčených v rámci klinických studií (zahrnující jak pacienty, u nichž se objevila těžká neutropenie, tak pacienty, u nichž se těžká neutropenie neobjevila) se u 11 % pacientů (ve 4 % cyklů) vyskytly horečky a u 26 % pacientů (v 9 % cyklů) se vyskytly infekce. U 5 % všech léčených pacientů (v 1 % cyklů) došlo navíc k rozvoji sepse (viz bod 4.4).

Trombocytopenie

Těžká trombocytopenie (počet trombocytů $< 25 \times 10^9/l$) se objevila u 25 % pacientů (v 8 % cyklů), středně těžká trombocytopenie (počet trombocytů $25,0-50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientů (v 15 % cyklů). Střední doba nástupu těžké trombocytopenie byla 15. den a střední délka trvání byla pět dní. Transfuze trombocytární masy byla podána ve 4 % cyklů. Signifikantní následky vznikající v souvislosti s trombocytopenií, včetně úmrtí v důsledku nádorového krvácení, byly hlášeny vzácně.

Anemie

Středně těžká až těžká anemie ($Hb \leq 8,0$ g/dl) byla pozorována u 37 % pacientů (ve 14 % cyklů). Transfuze erytrocytární masy byla aplikována u 52 % pacientů (v 21 % cyklů).

Jiné než hematologické

Nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky jiné než hematologické byly gastrointestinální nežádoucí účinky, jako např. nauzea (52 %), zvracení (32 %), průjem (18 %), obstipace (9 %) a mukozitida (14 %). Těžké projevy (3. nebo 4. stupně) nauzey se objevovaly u 4 %, zvracení u 3 %, průjmu u 2 % a mukozitidy u 1 %.

Mírná bolest břicha byla popsána u 4 % pacientů.

Únavu uvádělo asi 25 % a astenii 16 % pacientů léčených topotekanem. Výskyt těžké únavy a astenie (3. nebo 4. stupně) byl v obou případech 3 %.

Kompletní nebo významná alopecie byla pozorována u 30 % pacientů a částečná alopecie u 15 % pacientů.

Další závažné nežádoucí účinky, které vznikaly v přímé nebo možné souvislosti s léčbou topotekanem, byly anorexie (12 %), malátnost (3 %) a hyperbilirubinemie (1 %).

Hypersenzitivní reakce zahrnující vyrážku, kopřivku, angioedém a anafylaktické reakce byly hlášeny vzácně. V klinických studiích byla vyrážka zaznamenána u 4 % pacientů a svědění u 1,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny u pacientů léčených intravenózně podávaným topotekanem (až do 10násobku doporučené dávky) i topotekanem podávaným ve formě tobolek (až do 5násobku doporučené dávky). Znamky a příznaky pozorované po předávkování byly konzistentní se známými nežádoucími účinky spojenými s topotekanem (viz bod 4.8). Primárními komplikacemi předávkování jsou myelosuprese a mukozitida. Kromě toho bylo při předávkování intravenózně podávaným topotekanem hlášeno zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Antidotum použitelné při předávkování topotekanem není známé. Další léčba má probíhat podle klinické potřeby nebo podle doporučení národního toxikologického centra, pokud je dostupné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01X X17.

Mechanismus účinku

Cytostatická aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I, který hraje důležitou roli při procesu replikace DNA tím, že uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před pohybující se replikační vidličkou. Topotekan inhibuje topoizomerázu I stabilizací kovalentního komplexu mezi enzymem a štěpeným vláknem DNA, což je mezistupeň katalytického procesu. Inhibice topoizomerázy I topotekanem vede v buňce k indukci jednovláknových zlomů v DNA asociovaných s proteiny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ovariální karcinom s relapsem

Ve srovnávací studii topotekanu a paclitaxelu byla u pacientek s ovariálním karcinomem léčených v první fázi cytostatiky s platinou (n = 112, resp. N = 114) byla zaznamenána odpověď na léčbu (interval spolehlivosti 95 %) u 20,5 % (13 %, 28 %) pacientek léčených topotekanem oproti 14 % (8 %, 20 %) pacientek léčených paclitaxelem. Střední doba k začátku progresu onemocnění byla 19 týdnů při léčbě topotekanem a 15 týdnů při léčbě paclitaxelem (poměr rizik 0,7 [0,6; 1,0]). Střední doba přežívání byla u topotekanu 62 týdnů, u paclitaxelu 53 týdnů (poměr rizik 0,9 [0,6; 1,3]).

V celém programu zaměřeném na nemocné s ovariálním karcinomem (n = 392, všechny pacientky byly v předchozím období léčeny cisplatinou nebo cisplatinou a paclitaxelem) byla pozitivní terapeutická odpověď 16 %. Střední doba k začátku odpovědi na léčbu činila v klinických studiích 7,6-11,6 týdnů. U pacientek, u nichž terapie cisplatinou nebyla účinná nebo u nichž došlo během 3 měsíců po léčbě cisplatinou k relapsu (n = 186), byla pozitivní terapeutická odpověď 10 %.

Tyto údaje by se měly hodnotit v souvislosti s celkovým bezpečnostním profilem léčivého přípravku, zvláště ve vztahu k významné hematologické toxicitě (viz bod 4.8).

Retrospektivně byly analyzovány údaje 523 pacientek s relapsem ovariálního karcinomu. Úplná nebo částečná odpověď na léčbu byla pozorována celkem v 87 případech, z toho u 13 pacientek během pátého a šestého cyklu a u 3 pacientek ještě později. Z pacientek, které byly léčeny více než šesti cykly, 91 % buď dokončilo léčbu podle plánu nebo bylo léčeno až do progresu onemocnění a pouze u 3 % byla léčba ukončena pro nežádoucí účinky.

SCLC s relapsem

V klinické studii fáze III (studie č. 478) byl porovnáván perorální topotekan v kombinaci s nevhodnější symptomatickou léčbou (best supportive care, BSC) (n = 71) se samotnou BSC (n = 70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první linie (střední doba do začátku progresu onemocnění [TTP] od ukončení léčby první linie: 84 dní pro perorální topotekan + BSC, 90 dní pro BSC samotnou) a u kterých nebyla opakovaná léčba intravenózními cytostatiky považována za vhodnou. Ve skupině užívající perorální topotekan v kombinaci s BSC došlo ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití ve srovnání se skupinou užívající samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravený poměr rizik činil pro skupinu užívající perorální topotekan plus BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95 % IS: 0,45; 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených perorálním topotekanem v kombinaci s BSC byla 25,9 týdnů (95 % IS 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdnů (95 % IS 11,1; 18,6) u pacientů užívajících samotnou BSC (p = 0,0104).

Hlášení symptomů pacienty za použití nezaslepeného hodnocení prokázala konzistentní trend zlepšování symptomů pro perorální topotekan v kombinaci s BSC.

K posouzení účinnosti perorálního topotekanu ve srovnání s intravenózním topotekanem u pacientů, u kterých došlo k relapsu za ≥ 90 dnů po skončení jednoho předchozího chemoterapeutického režimu byly provedeny jedna studie fáze II (studie 065) a jedna studie fáze III (studie 396) (viz tabulka 1). Hlášení symptomů pacienty při nezaslepeném hodnocení v obou těchto studiích prokázala, že je perorální i intravenózní léčba topotekanem spojena s podobným paliativním účinkem na symptomy u pacientů s relapsem SCLC reagujícím na léčbu.

Tabulka 1. Souhrn údajů týkajících se přežití, četnosti odpovědi a doby do začátku progresu onemocnění u pacientů s SCLC léčených perorálně nebo intravenózně topotekanem

	Studie 065		Studie 396	
	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Střední doba přežití (týdny) (95 % IS)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Poměr rizik (95% IS)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Četnost odpovědi (%) (95 % IS)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdíl v četnosti odpovědi (95 % IS)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Střední doba do začátku progresu (týdny) (95 % IS)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Poměr rizik (95% IS)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet léčených pacientů.

IS = interval spolehlivosti.

V další randomizované klinické studii fáze III srovnávající intravenózní topotekan s cyklofosfamidem, doxorubicinem a vinkristinem (CAV) u pacientů s relapsem SCLC odpovídajícím na léčbu činila celková odpověď na léčbu 24,3 % u skupiny užívající topotekan ve srovnání s 18,3 % u skupiny dostávající CAV. Střední doba do začátku progresu onemocnění byla u obou skupin podobná (13,3 týdne, respektive 12,3 týdne). Střední doba přežití u obou skupin byla 25,0, respektive 24,7 týdnů. Poměr rizika pro přežití po podání intravenózního topotekanu vzhledem k podání CAV byl 1,04 (95% IS: 0,78; 1,40).

Míra odpovědi na léčbu topotekanem v kombinovaném programu léčby malobuněčného plicního karcinomu (n=480) u pacientů s relapsem onemocnění odpovídajícím na terapii první linie byla 20,2 %. Střední doba přežití byla 30,3 týdnů (95% IS: 27,6; 33,4).

V populaci pacientů s refrakterním SCLC (neodpovídajícím na léčbu první linie) činila míra odpovědi na léčbu topotekanem 4,0 %.

Karcinom děložního hrdla

V randomizované, srovnávací studii fáze III prováděné skupinou pro gynekologickou onkologii (GOG 0179) byl porovnáván topotekan plus cisplatina (n = 147) se samotnou cisplatinou (n = 146) v léčbě histologicky potvrzeného perzistentního, rekurentního karcinomu děložního hrdla nebo karcinomu děložního hrdla stadia IVB v případech, kdy kurativní chirurgická léčba a/nebo radioterapie nebyly považovány za vhodné. Topotekan s cisplatinou byly statisticky významně účinnější v ovlivnění celkového přežití oproti monoterapii cisplatinou po úpravě v interim analýze (Log-rank p = 0,033).

Tabulka 2: Výsledky studie GOG-0179

ITT populace		
	Cisplatina 50 mg/m² v den 1 každých 21 dní	Cisplatina 50 mg/m² v den 1 + topotekan 0,75 mg/m² ve dnech 1–3 každých 21 dní
Přežití (měsíce)	(n = 146)	(n = 147)
Medián (95 % IS)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Poměr rizik (95 % IS)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez předchozího podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
Přežití (měsíce)	(n = 46)	(n = 44)
Medián (95 % IS)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Poměr rizik (95 % IS)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky s předchozím podáním chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatin
Přežití (měsíce)	(n = 72)	(n = 69)
Medián (95 % IS)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Poměr rizik (95 % IS)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientek (n = 39), u kterých došlo k recidivě onemocnění během 180 dnů po chemoradioterapii s cisplatinou, byl medián přežití ve větvi užívající topotekan a cisplatinu 4,6 měsíce (95 % IS: 2,6; 6,1) oproti 4,5 měsíce (95 % IS: 2,9; 9,6) ve větvi užívající samotnou cisplatinu s poměrem rizik 1,15 (0,59; 2,23). U těch pacientek (n = 102), u kterých došlo k recidivě onemocnění po 180 dnech, byl medián přežití ve větvi s topotekanem a cisplatinou 9,9 měsíce (95 % IS: 7; 12,6) oproti 6,3 měsíce (95 % IS: 4,9; 9,5) ve větvi s cisplatinou s poměrem rizik 0,75 (0,49; 1,16).

Dětsí pacienti

Topotekan byl také hodnocen v dětské populaci; k dispozici jsou však pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti.

V otevřené studii zahrnující děti (n = 108, věkové rozmezí: od kojeneckého věku do 16 let) s rekurentními nebo progresivními solidními nádory byl topotekan podáván v počáteční dávce 2,0 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů opakovaně každé 3 týdny až po dobu jednoho roku v závislosti na odpovědi na léčbu. Typy nádorů zahrnovaly Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rhabdomyosarkom. Protnádorová aktivita byla prokázána zejména u pacientů s neuroblastomem. Toxicita topotekanu u dětských pacientů s rekurentními a refrakterními solidními nádory byla podobná toxicitě zaznamenané již dříve u dospělých pacientů. V této studii dostalo 46 pacientů (43 %) G-CSF ve více než 192 (42,1 %) cyklech; 65 pacientům (60 %) byla podána transfuze erytrocytů a ve více než 139 cyklech (30,5%) a 50 pacientů (46 %) dostalo transfuzi trombocytů ve více než 159 cyklech (34,9 %). Na základě faktoru limitujícího dávku, kterým byla myelosuprese, byla ve farmakokinetické studii u dětských pacientů s refrakterními solidními nádory (viz bod 5.2) stanovena maximální tolerovaná dávka (MTD) ve výši 2,0 mg/m²/den při podávání G-CSF a 1,4 mg/m²/den bez podávání G-CSF (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózním podávání topotekanu v denních dávkách 0,5 až 1,5 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů byla jeho plazmatická clearance vysoká (62 l/h; SD 22), odpovídající přibližně 2/3 jaterního krevního průtoku. Topotekan měl též velký distribuční objem (okolo 132 l; SD 57) a

relativně krátký biologický poločas, asi 2 až 3 hodiny. Srovnání farmakokinetických parametrů nenaznačuje žádné změny farmakokinetiky během opakované aplikace po dobu 5 dnů. Plocha pod křivkou rostla proporcionálně se zvyšující se dávkou léku. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádnému nebo pouze mírnému hromadění topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky po podání opakovaných dávek. V preklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35 %) a distribuce mezi krevními buňkami a plazmou je celkem homogenní.

Biotransformace

Eliminace topotekanu z lidského organismu byla hodnocena jen částečně. Topotekan je metabolizován z převážné části hydrolýzou laktonového kruhu za vzniku karboxylátu s otevřeným kruhem.

Metabolismus představuje < 10 % eliminace topotekanu. N-desmetylovaný metabolit, u kterého byla v testu na buňkách prokázána aktivita podobná jako u mateřské látky nebo menší, byl nalezen v moči, plazmě a stolici. Průměrný poměr AUC metabolitu a mateřské látky byl < 10 % pro celkový topotekan i lakton topotekanu. Metabolit vznikající po O-glukuronidaci topotekanu a N-desmetylovaný topotekan byly nalezeny v moči.

Eliminace

Celkové vyloučení topotekanu příbuzných látek po pěti dnech léčby topotekaniem činilo 71-76 % podané i.v. dávky. Přibližně 51 % bylo vyloučeno ve formě celkového topotekanu a 3 % ve formě N-desmethyl topotekanu močí. Vylučování celkového topotekanu stolicí činilo 18 %, zatímco vylučování N-desmetylovaného metabolitu stolicí bylo 1,7 %. Celkově N-desmetylovaný metabolit tvořil v průměru méně než 7 % (rozmezí 4-9 %) z celkového množství topotekanu příbuzných látek v moči a stolici. Množství topotekan-O-glukuronidu a N-desmetylovaného topotekan-O-glukuronidu v moči bylo méně než 2,0 %.

Údaje z *in vitro* studií používajících lidské jaterní mikrozomy naznačují tvorbu malého množství N-desmetylovaného topotekanu. *In vitro* topotekan neinhiboval enzymy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A nebo CYP4A lidského cytochromu P450 ani lidské cytosolové enzymy dihydropyrimidinoxidázu a xanthinoxidázu.

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatina podaná 1.den, topotekan podán 1. až 5. den) došlo ke snížení clearance topotekanu v 5. dnu ve srovnání s 1. dnem (19,1 l/h/m² oproti 21,3 l/h/m²) [n = 9] (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Plazmatická clearance u pacientů s poruchou funkce jater (sérový bilirubin v rozmezí od 1,5 mg/dl do 10 mg/dl) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolní skupinou. Biologický poločas topotekanu byl prodloužen asi o 30 %, nebyl však prokázán rozdíl v jeho distribučním objemu. Plazmatická clearance celkového topotekanu (aktivní i inaktivní formy) se u pacientů s poruchou funkce jater snížila jen o 10 % ve srovnání s kontrolní skupinou.

Porucha funkce ledvin

Plazmatická clearance u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 41-60 ml/min) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolním souborem. Distribuční objem byl lehce snížen a biologický poločas zvýšen pouze o 14 %. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin byla plazmatická clearance topotekanu snížena na 34 % hodnoty kontrolní skupiny. Průměrný biologický poločas vzrostl z 1,9 hodin na 4,9 hodin.

Věk/tělesná hmotnost

V populační studii neměly faktory jako věk, tělesná hmotnost a ascites žádný významný vliv na clearance celkového topotekanu (účinné i neúčinné formy).

Dětsí pacienti

Farmakokinetika topotekanu podávaného ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů byla posuzována ve dvou studiích. V první studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 1,4 do 2,4 mg/m² u dětí (ve věku od 2 do 12 let, n = 18), dospívajících (ve věku od 12 do 16 let, n = 9) a mladých pacientů (ve věku 16 až 21 let, n = 9) s refrakterními solidními nádory. Ve druhé studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 2,0 do 5,2 mg/m² u dětí (n = 8), dospívajících (n = 3) a mladých pacientů (n = 3) s leukemií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými dospělými pacienty se solidními nádory nebo s leukemií, vzhledem k omezeným údajům však není možno vyvodit z těchto studií konečné závěry.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ohledem na mechanismus účinku působí topotekan genotoxicky *in vitro* na savčí buňky (buňky myšího lymfomu a lidské lymfocyty a) a *in vivo* na buňky kostní dřeně myši. Topotekan způsobuje u potkanů a u králíků embryo-fetální letalitu.

Ve studiích reprodukční toxicity topotekanu provedených na potkanech nebylo zaznamenáno žádné ovlivnění samčí ani samičí fertility; u samic však byla pozorována častější ovulace a mírně zvýšené preimplantační ztráty.

Kancerogenní účinek topotekanu nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina vinná (E334)
Kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (E524) (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvičky před prvním otevřením
30 měsíců.

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska by se měl přípravek použít okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je odpovědnost za dobu uchovávání po naředění a podmínky takového uchovávání na uživateli. Doba uchovávání by neměla za normálních okolností přesáhnout 12 hodin, je-li přípravek uchováván při teplotě do 25°C nebo 24 hodin, je-li uchován při teplotě 2-8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (při teplotě 2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu I s brombutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylénovým snap-cap víčkem obsahující 1 ml nebo 4 ml koncentrátu.

Přípravek Topotecan Teva je dostupný v krabičce obsahující 1 injekční lahvičku a 5 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení

Obecné pokyny

Při zacházení s cytostatickými léky a odstraňování jejich zbytků musí být dodrženy následující zásady:

- Rekonstituci léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál.
- Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.
- Při rekonstituci tohoto léčivého přípravku je nutné používat ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic.
- Pokud se topotekan dostane na kůži nebo do oka, je nutné okamžité a důkladné opláchnutí postiženého místa velkým množstvím vody.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením při vysoké teplotě. Tekuté zbytky je možno vylít po naředění větším množstvím vody.

Návod k naředění

Koncentrát je světle žluté barvy a obsahuje 1 mg/ml topotekanu. Další ředění na požadovaný objem koncentrátu se provádí buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukózy 50 mg/ml (5 %) tak, aby se dosáhlo konečné koncentrace topotekanu mezi 25 a 50 µg/ml v roztoku pro infuzi.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/09/552/001- 1 injekční lahvička

EU/1/09/552/002- 5 injekčních lahviček

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/09/552/003- 1 injekční lahvička

EU/1/09/552/004- 5 injekčních lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 19. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Ve vytištěné příbalové informaci léčivého přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění příslušné šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NAZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum).
Jedna injekční lahvička obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum) v 1 ml koncentrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH

kyselina vinná (E334), kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH), hydroxid sodný (E524) (pro úpravu pH) a voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička 1 ml (1 mg topotecanum)
5 injekčních lahviček 1 ml (1 mg topotecanum)

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K intravenóznímu podání po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÉ, zvláštní pokyny pro použití (viz příbalová informace)

8. POUŽITELNOST

EXP
Doba použití naředěného přípravku - čtěte příbalovou informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Injekční lahvičku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo nebo jeho zbytky musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/552/001 – 1 injekční lahvička
EU/1/09/552/002 – 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek na injekční lahvičku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 ml

6. JINÉ

Cytotoxické

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NAZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum).
Jedna injekční lahvička obsahuje topotecanum 4 mg (jako topotecani hydrochloridum) ve 4 ml koncentrátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH

kyselina vinná (E334), kyselina chlorovodíková (E507) (pro úpravu pH), hydroxid sodný (E524) (pro úpravu pH) a voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička 4 ml (4 mg topotecanum)
5 injekčních lahviček 4 mg (4 mg topotecanum)

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K intravenóznímu podání po naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

CYTOTOXICKÉ, zvláštní pokyny pro použití (viz příbalová informace)

8. POUŽITELNOST

EXP
Doba použití naředěného přípravku - čtěte příbalovou informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Injekční lahvičku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo nebo jeho zbytky musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/552/003 – 1 injekční lahvička
EU/1/09/552/004 – 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek na injekční lahvičku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

4 ml

6. JINÉ

Cytotoxické

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrát pro infuzní roztok topotecanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Topotecan Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Topotecan Teva používat
3. Jak se přípravek Topotecan Teva používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Topotecan Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Topotecan Teva a k čemu se používá

Přípravek Topotecan Teva pomáhá zabít nádorové buňky.

Přípravek Topotecan Teva se používá k léčbě:

- **nádorů vaječníků nebo malobuněčného plicního nádoru**, který se znovu objevil po cytostatické léčbě
- **pokročilého nádoru děložního hrdla** v případech, kdy není možná operační léčba nebo léčba ozařováním. K léčbě nádoru děložního hrdla se Topotecan Teva podává v kombinaci s dalším léčivem nazývaným cisplatina.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám začnete přípravek Topotecan Teva používat

Nepoužívejte přípravek Topotecan Teva

- jestliže jste alergický(á) na topotekan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže kojíte.
- jestliže máte málo krvinek. O tom Vás bude informovat lékař na základě výsledků posledních krevních testů.

→Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Topotecan Teva se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte problémy s ledvinami. Tyto případy mohou vyžadovat úpravu dávkování přípravku Topotecan Teva. Použití přípravku Topotecan Teva se nedoporučuje pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin.
- jestliže máte problémy s játry. Je možné, že bude potřeba Vaši dávku přípravku Topotecan Teva upravit. Přípravek Topotecan Teva se nedoporučuje pacientům, kteří mají závažnou poruchu funkce jater.
- jestliže máte současně problémy s plícemi nebo jste byl již dříve ozařován nebo jste dostával/a přípravky s účinkem na plíce (viz také kapitola 4 „Možné nežádoucí účinky“)
- jestliže trpíte neobvyklými podlitinami nebo krvácením (viz také kapitola 4 „Možné nežádoucí účinky“)
- jestliže se cítíte velmi nemocně

Další léčivé přípravky a přípravek Topotecan Teva

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Přípravek Topotecan Teva nesmí užívat těhotné ženy, pokud to není zcela nezbytné. Pokud si myslíte, že jste těhotná nebo byste mohla být, řekněte to okamžitě svému lékaři.

Ženy, které mohou otěhotnět, by měly po dobu léčby užívat účinnou antikoncepci, aby zabránily těhotenství.

Pacienti, kteří si přejí stát se otcem dítěte, by se měli poradit o plánovaném rodičovství a léčbě se svým lékařem.

V průběhu léčby přípravkem Topotecan Teva se nesmí kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Topotecan Teva se může u Vás objevit únava nebo slabost.

Pokud máte takovou zkušenost, neřid'te dopravní prostředek nebo neobsluhujte stroje.

Přípravek Topotecan Teva obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Topotecan Teva používá

Vaše dávka přípravku Topotecan Teva závisí na:

- onemocnění, které má být léčeno
- tělesném povrchu Vašeho těla (m^2)
- výsledcích krevních testů provedených před započítím léčby a v jejím průběhu
- na tom, jak budete léčbu snášet

Nádor vaječníků a malobuněčný nádor plic

Obvyklá dávka je 1,5 mg/ m^2 povrchu těla jednou denně po dobu 5 dnů. Tento léčebný cyklus se bude opakovat každé 3 týdny.

Nádor děložního hrdla

Obvyklá dávka je 0,75 mg/ m^2 povrchu těla jednou denně po dobu 3 dnů. Tento léčebný cyklus se bude opakovat každé 3 týdny.

U nádoru děložního hrdla se přípravek Topotecan Teva podává v kombinaci s dalším léčivem obsahujícím cisplatinu. Další odpovídající informace o cisplatině naleznete v příbalové informaci.

Zkušenost s podáváním dětem je omezená, proto není léčba doporučována.

Jak se přípravek Topotecan Teva připravuje

Přípravek Topotecan Teva se dodává jako koncentrát pro infuzní roztok. Tento koncentrát musí být před podáním naředěn.

Jak se přípravek Topotecan Teva podává

Lékař nebo sestra Vám podá naředěný roztok přípravku Topotecan Teva jako infuzi („kapačka“) obvykle do Vaší paže trvající více než 30 min.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vážné nežádoucí účinky

Informujte okamžitě svého lékaře, jestliže shledáte u sebe následující vážné nežádoucí účinky, které budou pravděpodobně vyžadovat hospitalizaci a mohou být dokonce život ohrožující.

- **Infekce** (velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)) s příznaky jako jsou:
 - horečku
 - závažné zhoršení Vašeho celkového stavu
 - místní příznaky infekce jako bolest v krku nebo pálení při močení
 - výrazná bolest břicha, horečka a někdy též průjem (vzácně s příměsí krve) mohou být příznaky zánětu tlustého střeva (neutropenická kolitida).

Přípravek Topotecan Teva může snížit Vaši obranyschopnost proti infekcím.

- **Plicní zánět** (vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů)) s příznaky jako jsou:
 - dušnost
 - kašel
 - horečka

Riziko rozvoje těžkého stavu (intersticiální plicní nemoc) je vyšší než Vaše současné plicní problémy nebo pokud jste již byl/a ozářena nebo užívala léčivé přípravky s účinkem na plíce (viz také bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Topotecan Teva používat“.

Mezi další nežádoucí účinky přípravku Topotecan Teva se zahrnují:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)

- Pocit celkové slabosti a únavy s možným příznakem snížení počtu červených krvinek (chudokrevnost). V některých případech může být nezbytné podání krevní transfuze;
- Neobvyklá tvorba modřin nebo krvácení, někdy závažné, způsobené snížením počtu krevních destiček (trombocytů);
- Nenormální pokles počtu bílých krvinek (leukopenie, neutropenie), která může být doprovázena horečkou a příznaky infekce (febrilní neutropenie);
- Snížení tělesné hmotnosti a snížení chuti k jídlu (nechutenství); únava; slabost;
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem, bolest břicha, zácpa;
- Zánět nebo vředy v ústech, hrdle, na jazyku a dásních (mukozitida);
- Horečka;
- Vypadávání vlasů.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů)

- Snížení počtu všech krvinek (pancytopenie);
- Alergické reakce nebo reakce precitlivělosti (včetně vyrážky);
- Zežloutnutí kůže (žloutenka) způsobená nenormální funkcí jater;
- Svědění (pruritus);
- Těžká infekce (sepsy);
- Pocit nemoci (malátnost).

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů)

- Těžké alergické (anafylaktické) reakce způsobující otok rtů, tváře nebo krku ztěžující dýchání, kožní vyrážku nebo kopřivku, anafylaktický šok (prudké snížení krevního tlaku, bledost, neklid, slabý puls, snížené vědomí);
- Náhlý otok kůže a sliznic (např. hrdla nebo jazyku) způsobené zadržováním vody v těle (angioedém);
- Svědivá vyrážka (nebo kopřivka).

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů)

- Výtok krve do tkání (extravazace).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Těžká bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení krve, černá nebo krvavá stolice (možné příznaky proděravění žaludku nebo střeva);
- Vředy v ústech, obtížné polykání, bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, průjem, krvavá stolice (možné známky a příznaky zánětu sliznice úst, žaludku a/nebo střeva).

V případě, že Vás tyto příznaky obtěžují, oznamte to svému lékaři.

Pokud jste léčena pro nádor děložního hrdla, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky vyvolané dalším léčivem (cisplatinou), které budete dostávat zároveň s přípravkem Topotecan Teva.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Topotecan Teva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Den použitelnosti odpovídá poslednímu dni v příslušném měsíci.

Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 12 hodin, je-li přípravek uchováván při teplotě do 25 °C nebo 24 hodin, pokud je přípravek uchováván při teplotě 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužívejte přípravek Topotecan Teva, jestliže si všimnete viditelných částic nebo roztok není čirý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxický materiál.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Topotecan Teva obsahuje

- Léčivou látkou je topotecan hydrochloridum. Jedna injekční lahvička 1 ml koncentráту obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecan hydrochloridum).
- Dalšími pomocnými látkami jsou kyselina vinná (E334), kyselina chlorovodíková (E507), hydroxid sodný (E524), voda na injekci.

Jak přípravek Topotecan Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Topotecan Teva je čirá světle žlutá kapalina v injekční lahvičce z bezbarvého skla s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastickým krytem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml koncentráту pro infuzní roztok.
Přípravek Topotecan Teva je dostupný v krabičce obsahující 1 nebo 5 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

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

Pro další informace k léčivému přípravku prosím kontaktujte lokálního zástupce držitele registračního rozhodnutí

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
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Τέλ: +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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky**Návod jak naředit, uchovávat a likvidovat přípravek Topotecan Teva****Návod k naředění**

Koncentrát je světle žluté barvy a obsahuje 1 mg/ml topotekanu. Další ředění na požadovaný objem koncentrátu se provádí, buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukózy 50 mg/ml (5 %) tak, aby se dosáhlo konečné koncentrace topotekanu mezi 25 a 50 µg/ml v roztoku pro infuzi.

Uchovávání připraveného roztoku

Z mikrobiologického hlediska by se měl přípravek použít okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je odpovědnost za dobu uchovávání po naředění a podmínky takového uchovávání na uživateli. Doba uchovávání by neměla za normálních okolností přesáhnout 12 hodin, je-li přípravek uchováván při teplotě do 25°C nebo 24 hodin, je-li uchován při teplotě 2-8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Pokyny pro zacházení s přípravkem a k jeho likvidaci

Při zacházení s cytostatickými léky a odstraňování jejich zbytků musí být dodrženy následující zásady:

- Personál musí být zaškolen, jak tento přípravek rekonstituovat.
- Těhotné ženy s tímto přípravkem nesmějí pracovat.
- Při manipulaci s tímto přípravkem během ředění musí personál používat ochranný oděv, včetně masky, ochranných brýlí a rukavic.
- Dostane-li se látka náhodně na kůži nebo do oka, je nutné postižené místo okamžitě opláchnout velkým množstvím vody.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci přípravku nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením při vysoké teplotě.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok topotecanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Topotecan Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Topotecan Teva používat
3. Jak se přípravek Topotecan Teva používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Topotecan Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Topotecan Teva a k čemu se používá

Přípravek Topotecan Teva pomáhá zabít nádorové buňky.

Přípravek Topotecan Teva se používá k léčbě:

- **nádorů vaječníků nebo malobuněčného plicního nádoru**, který se znovu objevil po cytostatické léčbě
- **pokročilého nádoru děložního hrdla** v případech, kdy není možná operační léčba nebo léčba ozařováním. K léčbě nádoru děložního hrdla se Topotecan Teva podává v kombinaci s dalším léčivem nazývaným cisplatina.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Topotecan Teva používat

Nepoužívejte přípravek Topotecan Teva

- jestliže jste alergický(á) na topotekan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže kojíte.
- jestliže máte málo krvinek. O tom Vás bude informovat lékař na základě výsledků posledních krevních testů.

→Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Topotecan Teva se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte problémy s ledvinami. Tyto případy mohou vyžadovat úpravu dávkování přípravku Topotecan Teva. Použití přípravku Topotecan Teva se nedoporučuje pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin.
- jestliže máte problémy s játry. Je možné, že bude potřeba Vaši dávku přípravku Topotecan Teva upravit. Přípravek Topotecan Teva se nedoporučuje pacientům, kteří mají závažnou poruchu funkce jater.
- jestliže máte současně problémy s plícemi nebo jste byl již dříve ozařován nebo jste dostával/a přípravky s účinkem na plíce (viz také kapitola 4 „Možné nežádoucí účinky“)
- jestliže trpíte neobvyklými podlitinami nebo krvácením (viz také kapitola 4 „Možné nežádoucí účinky“)
- jestliže se cítíte velmi nemocně

Další léčivé přípravky a přípravek Topotecan Teva

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Přípravek Topotecan Teva nesmí užívat těhotné ženy, pokud to není zcela nezbytné. Pokud si myslíte, že jste těhotná nebo byste mohla být, řekněte to okamžitě svému lékaři.

Ženy, které mohou otěhotnět, by měly po dobu léčby užívat účinnou antikoncepci, aby zabránily těhotenství.

Pacienti, kteří si přejí stát se otcem dítěte, by se měli poradit o plánovaném rodičovství a léčbě se svým lékařem.

V průběhu léčby přípravkem Topotecan Teva se nesmí kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Topotecan Teva se může u Vás objevit únava nebo slabost.

Pokud máte takovou zkušenost, neřid'te dopravní prostředek nebo neobsluhujte stroje.

Přípravek Topotecan Teva obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Topotecan Teva používá

Vaše dávka přípravku Topotecan Teva závisí na:

- onemocnění, které má být léčeno
- tělesném povrchu Vašeho těla (m^2)
- výsledcích krevních testů provedených před započítím léčby a v jejím průběhu
- na tom, jak budete léčbu snášet

Nádor vaječníků a malobuněčný nádor plic:

Obvyklá dávka je 1,5 mg/ m^2 povrchu těla jednou denně po dobu 5 dnů. Tento léčebný cyklus se bude opakovat každé 3 týdny.

Nádor děložního hrdla:

Obvyklá dávka je 0,75 mg/ m^2 povrchu těla jednou denně po dobu 3 dnů. Tento léčebný cyklus se bude opakovat každé 3 týdny.

U nádoru děložního hrdla se přípravek Topotecan Teva podává v kombinaci s dalším léčivem obsahujícím cisplatinu. Další odpovídající informace o cisplatině naleznete v příbalové informaci.

Zkušenost s podáváním dětem je omezená, proto není léčba doporučována.

Jak se přípravek Topotecan Teva připravuje

Přípravek Topotecan Teva se dodává jako koncentrát pro infuzní roztok. Tento koncentrát musí být před podáním naředěn.

Jak se přípravek Topotecan Teva podává

Lékař nebo sestra Vám podá naředěný roztok přípravku Topotecan Teva jako infuzi („kapačka“) obvykle do Vaší paže trvající více než 30 min.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vážné nežádoucí účinky

Informujte okamžitě svého lékaře, jestliže shledáte u sebe následující vážné nežádoucí účinky, které budou pravděpodobně vyžadovat hospitalizaci a mohou být dokonce život ohrožující.

- **Infekce** (velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)) s příznaky jako jsou:
 - horečka
 - závažné zhoršení Vašeho celkového stavu
 - místní příznaky infekce jako bolest v krku nebo pálení při močení
 - výrazná bolest břicha, horečka a někdy též průjem (vzácně s příměsí krve) mohou být příznaky zánětu tlustého střeva (neutropenická kolitida).

Přípravek Topotecan Teva může snížit Vaši obranyschopnost proti infekcím.

- **Plicní zánět** (vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů)) s příznaky jako jsou:
 - dušnost
 - kašel
 - horečka

Riziko rozvoje těžkého stavu (intersticiální plicní nemoc) je vyšší než Vaše současné plicní problémy nebo pokud jste již byl/a ozářena nebo užívala léčivé přípravky s účinkem na plíce (viz také bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Topotecan Teva používat“).

Mezi další nežádoucí účinky přípravku Topotecan Teva se zahrnují:

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)

- Pocit celkové slabosti a únavy s možným příznakem snížení počtu červených krvinek (chudokrevnost). V některých případech může být nezbytné podání krevní transfuze;
- Neobvyklá tvorba modřin nebo krvácení, někdy závažné, způsobené snížením počtu krevních destiček (trombocytů);
- Nenormální pokles počtu bílých krvinek (leukopenie, neutropenie), která může být doprovázena horečkou a příznaky infekce (febrilní neutropenie);
- Snížení tělesné hmotnosti a snížení chuti k jídlu (nechutenství); únava; slabost;
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem, bolest břicha, zácpa;
- Zánět nebo vředy v ústech, hrdle, na jazyku a dásních (mukozitida);
- Horečka;
- Vypadávání vlasů.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů)

- Snížení počtu všech krvinek (pancytopenie);
- Alergické reakce nebo reakce přecitlivělosti (včetně vyrážky);
- Zežloutnutí kůže (žloutenka) způsobená nenormální funkcí jater;
- Svědění (pruritus);
- Těžká infekce (sepsy);
- Pocit nemoci (malátnost).

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů)

- Těžké alergické (anafylaktické) reakce způsobující otok rtů, tváře nebo krku ztěžující dýchání, kožní vyrážku nebo kopřivku, anafylaktický šok (prudké snížení krevního tlaku, bledost, neklid, slabý puls, snížené vědomí);
- Náhlý otok kůže a sliznic (např. hrdla nebo jazyku) způsobené zadržováním vody v těle (angioedém);
- Svědivá vyrážka (nebo kopřivka).

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů)

- Výtok krve do tkání (extravazace).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Těžká bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení krve, černá nebo krvavá stolice (možné příznaky proděravění žaludku nebo střeva);
- Vředy v ústech, obtížné polykání, bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, průjem, krvavá stolice (možné známky a příznaky zánětu sliznice úst, žaludku a/nebo střeva).

V případě, že Vás tyto příznaky obtěžují, oznamte to svému lékaři.

Pokud jste léčena pro nádor děložního hrdla, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky vyvolané dalším léčivem (cisplatinou), které budete dostávat zároveň s přípravkem Topotecan Teva.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Topotecan Teva uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“.

Den použitelnosti odpovídá poslednímu dni v příslušném měsíci.

Uchovávejte v chladničce (2-8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný roztok

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 12 hodin, je-li přípravek uchováván při teplotě do 25°C nebo 24 hodin, pokud je přípravek uchováván při teplotě 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužívejte přípravek Topotecan Teva, jestliže si všimnete viditelných částic nebo roztok není čirý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxický materiál.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Topotecan Teva obsahuje

- Léčivou látkou je topotecan hydrochloridum. Jedna injekční lahvička 4 ml koncentráту obsahuje topotecanum 4 mg (jako topotecan hydrochloridum).
- Dalšími pomocnými látkami jsou kyselina vinná (E334), kyselina chlorovodíková (E507), hydroxid sodný (E524), voda na injekci.

Jak přípravek Topotecan Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Topotecan Teva je čirá světle slabě žlutá kapalina v injekční lahvičce z bezbarvého skla s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastickým krytem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 ml koncentrátu pro infuzní roztok.
Přípravek Topotecan Teva je dostupný v krabičce obsahující 1 nebo 5 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

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

Pro další informace k léčivému přípravku prosím kontaktujte lokálního zástupce držitele registračního rozhodnutí

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
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**Návod jak naředit, uchovávat a likvidovat přípravek Topotecan Teva****Návod k naředění**

Koncentrát je světle žluté barvy a obsahuje 1 mg/ml topotekanu. Další ředění na požadovaný objem koncentrátu se provádí buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukózy 50 mg/ml (5 %) tak, aby se dosáhlo konečné koncentrace topotekanu mezi 25 a 50 µg/ml v roztoku pro infuzi.

Uchovávání připraveného roztoku

Z mikrobiologického hlediska by se měl přípravek použít okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je odpovědnost za dobu uchovávání po naředění a podmínky takového uchovávání na uživateli. Doba uchovávání by neměla za normálních okolností přesáhnout 12 hodin, je-li přípravek uchováván při teplotě do 25°C nebo 24 hodin, je-li uchován při teplotě 2-8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Pokyny pro zacházení s přípravkem a k jeho likvidaci

Při zacházení s cytostatickými léky a odstraňování jejich zbytků musí být dodrženy následující zásady:

- Personál musí být zaškolen, jak tento přípravek rekonstituovat.
- Těhotné ženy s tímto přípravkem nesmějí pracovat.
- Při manipulaci s tímto přípravkem během ředění musí personál používat ochranný oděv, včetně masky, ochranných brýlí a rukavic.
- Dostane-li se látka náhodně na kůži nebo do oka, je nutné postižené místo okamžitě opláchnout velkým množstvím vody.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci přípravku nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením při vysoké teplotě.