

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju  
Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).  
Jedna bočica od 4 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra blijedo žuta tekućina. pH = 2,0 – 2,6.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Topotekan u monoterapiji indiciran je za liječenje:

- bolesnica s metastatskim karcinomom jajnika nakon neuspjeha prve i naknadnih linija liječenja
- bolesnika s recidivom karcinoma pluća malih stanica (SCLC, od engl. *small cell lung cancer*) koji nisu pogodni za ponovno uvođenje prve linije liječenja (vidjeti dio 5.1).

Topotekan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za bolesnice s recidivom karcinoma vrata maternice nakon provedene radioterapije i za bolesnice u stadiju IVB. Kod bolesnica koje su prethodno bile izložene cisplatinu potrebno je dulje razdoblje bez liječenja kako bi liječenje kombinacijom bilo opravdano (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Topotekan se smije primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksične kemoterapije i smije se primjenjivati samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

#### Doziranje

Kad se topotekan koristi u kombinaciji s cisplatinom potrebno je slijediti detaljne upute za propisivanje cisplatina.

Prije primjene prvog ciklusa topotekana, bolesnici moraju imati početni broj neutrofila  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , broj trombocita  $\geq 100 \times 10^9/l$  i razinu hemoglobina  $\geq 9$  g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

## Karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica

### *Početna doza*

Preporučena doza topotekana je 1,5 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine na dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dnevno tijekom pet uzastopnih dana, s intervalom od tri tjedna između započinjanja svakog ciklusa. Ukoliko ga bolesnici dobro podnose, liječenje se može nastaviti sve do progresije bolesti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### *Daljnje doze*

Topotekan se ne smije ponovno primijeniti ukoliko broj neutrofila nije  $\geq 1 \times 10^9/l$ , broj trombocita  $\geq 100 \times 10^9/l$  i razina hemoglobina  $\geq 9$  g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka praksa zbrinjavanja neutropenije je ili primjena topotekana s drugim lijekovima (npr. G-CSF) ili smanjenje doze s ciljem održavanja primjerenog broja neutrofila.

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) koja traje sedam dana ili dulje ili s teškom neutropenijom praćenom vrućicom ili infekcijom, ili u onih kojima je zbog neutropenije liječenje odgođeno izabere smanjenje doze, istu je potrebno smanjiti za 0,25 mg/m<sup>2</sup>/dan na 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dan (ili ukoliko je potrebno, nadalje smanjiti dozu na 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dan).

Dozu je potrebno smanjiti na isti način ako broj trombocita padne ispod  $25 \times 10^9/l$ . U kliničkim se ispitivanjima primjena topotekana obustavljala ako je doza smanjena na 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dan i ukoliko je postojala potreba za daljnjim smanjenjem doze u svrhu kontrole nuspojava lijeka.

## Karcinom vrata maternice

### *Početna doza*

Preporučena doza topotekana je 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta prvog, drugog i trećeg dana ciklusa. Cisplatin se primjenjuje prvog dana u obliku intravenske infuzije u dozi od 50 mg/m<sup>2</sup>/dan i to nakon doze topotekana. Ovaj protokol ponavlja se tijekom šest ciklusa u intervalima od 21 dan ili do progresije bolesti.

### *Daljnje doze*

Topotekan se ne smije ponovno primijeniti ukoliko broj neutrofila nije  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , broj trombocita  $\geq 100 \times 10^9/l$  i razina hemoglobina  $\geq 9$  g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka praksa zbrinjavanja neutropenije je ili primjena topotekana s drugim lijekovima (npr. G-CSF) ili smanjenje doze s ciljem održavanja primjerenog broja neutrofila.

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) koja traje sedam dana ili dulje ili s teškom neutropenijom praćenom vrućicom ili infekcijom, ili u onih kojima je zbog neutropenije liječenje odgođeno izabere smanjenje doze, istu je potrebno smanjiti u sljedećim ciklusima za 20 %, na 0,60 mg/m<sup>2</sup>/dan (ukoliko je potrebno nadalje smanjiti dozu na 0,45 mg/m<sup>2</sup>/dan).

Dozu je potrebno smanjiti na isti način ako broj trombocita padne ispod  $25 \times 10^9/l$ .

## Posebne populacije

### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

#### *Monoterapija (karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica)*

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 20$  ml/min). Primjena topotekana u toj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Ograničeni podaci upućuju na to da je potrebno smanjiti dozu u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Preporučena doza topotekana u monoterapiji bolesnika s karcinomom jajnika i bolesnika s karcinomom pluća malih stanica koji imaju klirens kreatinina između 20 i 39 ml/min iznosi 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dan tijekom pet uzastopnih dana.

### *Kombinirana terapija (karcinom vrata maternice)*

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatine u liječenju karcinoma vrata maternice, terapija je započeta samo u bolesnica s vrijednošću kreatinina u serumu  $\leq 1,5$  mg/dl. Ako se tijekom terapije kombinacijom topotekana i cisplatine vrijednost kreatinina u serumu poveća iznad 1,5 mg/dl, preporučuje se proučiti detaljne upute za propisivanje radi savjeta o smanjenju doze ili nastavku liječenja cisplatinom. U slučaju prekida liječenja cisplatinom, nema dovoljno podataka o nastavku monoterapije samim topotekanom u bolesnica s karcinomom vrata maternice.

### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Mali broj bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vrijednost bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) primio je topotekan intravenski u dozi od 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dan tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočeno je smanjenje klirensa kreatinina. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka koji su potrebni za preporuku o doziranju u toj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije zbog ciroze (vrijednost bilirubina u serumu  $\geq 10$  mg/dl). Primjena topotekana u toj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Topotekan se mora prije primjene dodatno razrijediti (vidjeti dio 6.6).

## **4.3 Kontraindikacije**

- Jaka preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Teška depresija koštane srži prije započinjanja prvog ciklusa, što se odnosi na početni broj neutrofila  $< 1,5 \times 10^9/l$  i/ili broj trombocita  $< 100 \times 10^9/l$ .

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Hematološka toksičnost je ovisna o dozi, te je stoga potrebno redovito određivanje kompletne krvne slike, uključujući trombocite (vidjeti dio 4.2).

Kao i kod ostalih citotoksičnih lijekova, topotekan može uzrokovati tešku mijelosupresiju. U bolesnika liječenih topotekanom prijavljena je mijelosupresija koja je dovela do sepse i smrtnog ishoda uslijed sepse (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija izazvana topotekanom može uzrokovati neutropenični kolitis. U kliničkim ispitivanjima topotekana zabilježeni su slučajevi neutropeničnog kolitisa sa smrtnim ishodom. U bolesnika s vrućicom, neutropenijom i odgovarajućim oblikom boli u abdomenu, potrebno je posumnjati na neutropenički kolitis.

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) vezani uz primjenu topotekana, koji su u nekih bolesnika bili fatalni (vidjeti dio 4.8). Podležeci rizični čimbenici uključuju anamnezu IBP-a, plućne fibroze, karcinoma pluća, izloženosti prsnog koša zračenju i primjene pneumotoksičnih tvari i/ili čimbenika stimulacije kolonija. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se na vrijeme uočili plućni simptomi koji ukazuju na IBP (npr. kašalj, vrućica, dispneja i/ili hipoksija) te prekinuti primjenu topotekana ako se potvrdi nova dijagnoza IBP-a.

Primjena topotekana u monoterapiji i u kombinaciji s cisplatinom često je povezana s klinički značajnom trombocitopenijom. To treba uzeti u obzir kod propisivanja lijeka Topotekan Teva, npr. u bolesnika s povećanim rizikom za krvarenje zbog tumora.

Kao što se može očekivati, bolesnici slabijeg funkcionalnog stanja ( $PS > 1$ , od engl. *performance status*) imaju slabiji odgovor na liječenje i veću incidenciju komplikacija poput vrućice, infekcija i sepse (vidjeti dio 4.8). Važno je točno procijeniti funkcionalno stanje bolesnika u vrijeme davanja terapije kako bi se moglo utvrditi da se ono nije pogoršalo na PS 3.

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina  $< 20$  ml/min) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije zbog ciroze (vrijednost bilirubina u serumu 10 mg/dl ili više). Primjena topotekana u tih skupina bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Mali broj bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vrijednosti bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) primio je topotekan intravenski u dozi od 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dan tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočen je smanjeni klirens topotekana. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka za preporuku za doziranje u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija u ljudi *in vivo*.

Topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime (vidjeti dio 5.2). U populacijskom ispitivanju u kojem se koristila intravenska primjena, istovremena primjena granisetrona, ondansetrona, morfina ili kortikosteroida nije pokazala značajan učinak na farmakokinetiku ukupnog topotekana (aktivnog i inaktivnog oblika).

Kad se topotekan primjenjuje istovremeno s drugim kemoterapijskim lijekovima, može biti potrebno smanjiti dozu svakog primijenjenog lijeka u svrhu poboljšanja njihove podnošljivosti. Međutim, kad se topotekan kombinira sa spojevima platine, postoji različita interakcija, ovisna o redoslijedu, s obzirom na to je li spoj platine primijenjen prvi ili peti dan primjene topotekana. Ako se cisplatin ili karboplatin primjenjuju prvi dan primjene topotekana, mora se primijeniti manja doza svakog lijeka kako bi se poboljšala njihova podnošljivost u usporedbi s dozom svakog pojedinačnog lijeka ako se platina primjenjuje petog dana primjene topotekana.

Prilikom primjene topotekana (0,75 mg/m<sup>2</sup>/dan tijekom 5 uzastopnih dana) i cisplatina (60 mg/m<sup>2</sup>/dan 1. dana) u 13 bolesnika s karcinomom jajnika, 5. dan je zabilježen blagi porast vrijednosti AUC-a (12%, n = 9) i C<sub>max</sub> (23%, n = 11). Malo je vjerojatno da je taj porast klinički značajan.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija u žena i muškaraca

Pretklinička ispitivanja su pokazala da topotekan uzrokuje smrt i malformacije embrija i fetusa (vidjeti dio 5.3). Kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan može uzrokovati fetalna oštećenja i stoga je ženama u reproduktivnoj dobi potrebno savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja topotekanom.

Kao i kod svih citotoksičnih lijekova, bolesnicima koji su liječeni topotekanom nužno je savjetovati da oni i njihovi partneri moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije.

##### Trudnoća

Ukoliko se topotekan primjenjuje tijekom trudnoće ili ukoliko bolesnica zatrudni tijekom liječenja topotekanom, bolesnicu se mora upozoriti na potencijalne štetne učinke za fetus.

## Dojenje

Topotekan je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Iako nije poznato izlučuje li se topotekan u majčino mlijeko, treba prekinuti dojenje na početku liječenja topotekanom.

## Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora nije zabilježen utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3). Međutim, kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan je genotoksičan te se učinci na plodnost muškaraca i žena ne mogu isključiti.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ukoliko su trajno prisutni umor i astenija, preporučuje se oprez prilikom vožnje i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

U ispitivanjima u kojima se utvrđuje doza lijeka, provedenim u 523 bolesnice s recidivom karcinoma jajnika i 631 bolesnika s recidivom karcinoma pluća malih stanica, hematološka toksičnost se pokazala čimbenikom ograničenja doze u monoterapiji topotekanom. Toksičnost je bila predvidljiva i reverzibilna. Nema znakova koji bi upućivali na kumulativnu hematološku ili nehematološku toksičnost.

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju raka vrata maternice sigurnosni profil topotekana bio je isti kao i pri monoterapiji topotekanom. U bolesnica liječenih kombinacijom topotekana i cisplatina ukupna hematološka toksičnost je manja nego kod monoterapije topotekanom, ali veća nego pri monoterapiji cisplatinom.

Prilikom primjene topotekana u kombinaciji s cisplatinom zabilježeni su dodatni štetni događaji; međutim ti događaji bili su zabilježeni i u monoterapiji cisplatinom i nisu bili povezani s topotekanom. Za cjeloviti popis štetnih događaja povezanih s liječenjem cisplatinom potrebno je proučiti upute za propisivanje cisplatina.

U daljnjem tekstu su navedeni cjelokupni podaci o sigurnosti primjene topotekana u monoterapiji.

Nuspojave su navedene niže, prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti (sve prijavljene nuspojave). Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave unutar iste skupine učestalosti navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo često	infekcija
Često	sepsa <sup>1</sup>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često	febrilna neutropenija, neutropenija (vidjeti „Poremećaji probavnog sustava”), trombocitopenija, anemija, leukopenija
Često	pancitopenija
Nepoznato	jako krvarenje (povezano s trombocitopenijom)
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Često	reakcije preosjetljivosti, uključujući osip
Rijetko	anafilaktička reakcija, angioedem, urtikarija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često	anoreksija (koja može biti teška)

<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Rijetko	intersticijska bolest pluća (neki slučajevi su imali smrtni ishod)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često	mučnina, povraćanje i proljev (svi mogu biti teški), konstipacija, bolovi u abdomenu <sup>2</sup> , mukozitis
Nepoznato	gastrointestinalna perforacija
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često	hiperbilirubinemija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo često	alopecija
Često	svrbež
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često	pireksija, astenija, umor
Često	opća slabost
Vrlo rijetko	ekstravazacija <sup>3</sup>
Nepoznato	upala sluznice
<sup>1</sup> Smrtni ishodi zbog sepse prijavljeni su u bolesnika koji su liječeni topotekanom (vidjeti dio 4.4).	
<sup>2</sup> Kao komplikacija neutropenije izazvane topotekanom prijavljen je neutropenijski kolitis, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).	
<sup>3</sup> Reakcije su bile blage i općenito nisu zahtijevale specifičnu terapiju.	

Iznad navedene nuspojave imaju veći potencijal pojavljivanja u bolesnika slabog općeg stanja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost dolje opisanih hematoloških i nehematoloških štetnih događaja dobivena je iz prijava štetnih događaja koji se smatraju povezanim/moguće povezanim s terapijom topotekanom.

#### Hematološke

##### Neutropenija

Teška neutropenija (broj neutrofila  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) tijekom prvog ciklusa zabilježena je u 55% bolesnika, od kojih je 20% bolesnika imalo neutropeniju u trajanju sedam dana ili dulje, a tijekom čitavog liječenja ukupno 77% bolesnika (39% ciklusa). Tijekom prvog ciklusa vrućica ili infekcija povezana s teškom neutropenijom javila se u 16% bolesnika, a tijekom čitavog liječenja u ukupno 23% bolesnika (6% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške neutropenije iznosio je devet dana, sa medijanom vremena trajanja od sedam dana. Teška neutropenija, koja traje dulje od sedam dana javila se u ukupno 11% ciklusa. Među svim bolesnicima liječenim u kliničkim ispitivanjima (uključujući one s teškom neutropenijom i one koji nisu razvili tešku neutropeniju), 11% (4% ciklusa) je razvilo vrućicu, a 26% bolesnika (9% ciklusa) je razvilo infekciju. Nadalje, 5% svih liječenih bolesnika (1% ciklusa) je razvilo sepsu (vidjeti dio 4.4).

##### Trombocitopenija

Teška trombocitopenija (broj trombocita  $< 25 \times 10^9/l$ ) zabilježena je u 25% bolesnika (8% ciklusa), a umjerena (broj trombocita između  $25,0$  i  $50,0 \times 10^9/l$ ) u 25% bolesnika (15% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške trombocitopenije bio je 15. dan liječenja, a medijan vremena trajanja iznosio je pet dana. Transfuzije trombocita davane su u 4% ciklusa. Rijetko su zabilježene ozbiljne posljedice povezane s trombocitopenijom, uključujući smrtno slučajevne zbog krvarenja povezanog s tumorom.

##### Anemija

Umjerena do teška anemija ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) javila se u 37% bolesnika (14% ciklusa). Transfuziju eritrocita primilo je 52% bolesnika (21% ciklusa).

## Nehematološke

Često zabilježene nehematološke nuspojave bile su gastrointestinalne poput mučnine (52%), povraćanja (32%), proljeva (18%), konstipacije (9%) i mukozitisa (14%). Incidencija teških oblika (stupanj 3 ili 4) mučnine bila je 4%, povraćanja 3%, proljeva 2% i mukozitisa 1%.

Prijavljena je pojava blage abdominalne boli u 4% bolesnika.

Umor je primijećen u otprilike 25%, a astenija u 16% bolesnika koji su primali topotekan. Incidencija pojave teškog (stupanj 3 ili 4) umora i astenije iznosila je 3%.

Potpuna ili izrazita alopecija zabilježena je u 30%, a djelomična u 15% bolesnika.

Ostali teški događaji koji su bili povezani ili se mogu povezati s liječenjem topotekanom bile su anoreksija (12%), malaksalost (3%) i hiperbilirubinemija (1%).

Reakcije preosjetljivosti, koje uključuju osip, urtikariju, angioedem i anafilaktične reakcije su rijetko prijavljivane. U kliničkim ispitivanjima osip je zabilježen u 4% bolesnika, a svrbež u 1,5% bolesnika.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V\\*](#).

## **4.9 Predoziranje**

Predoziranja su prijavljena u bolesnika liječenih intravenskom formulacijom topotekana (dozama do 10 puta većima od preporučene) i kapsulama topotekana (dozama do 5 puta većima od preporučene). Znakovi i simptomi primijećeni nakon predoziranja bili su u skladu s poznatim nuspojavama povezanim s primjenom topotekana (vidjeti dio 4.8). Osnovne komplikacije predoziranja topotekanom su supresija koštane srži i mukozitis. Osim toga, pri predoziranju intravenskom formulacijom topotekana prijavljene su povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Nije poznat antidot za predoziranje topotekanom. Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici: ATK oznaka: L01XX17

#### Mehanizam djelovanja

Antitumorska aktivnost topotekana uključuje inhibiciju topoizomeraze-I, enzima neposredno uključenog u replikaciju DNK koji opušta torzijsku napetost ispred napredujućih replikacijskih rašlji. Topotekan inhibira topoizomerazu-I na način da stabilizira kovalentni kompleks enzima i jednostrukog lanca DNK koji je međuproizvod katalitičkog mehanizma. Posljedica inhibicije topoizomeraze-I topotekanom na staničnoj razini je indukcija cijepanja jednog lanca DNK povezanih s proteinom.



## Klinička djelotvornost i sigurnost

### Recidiv karcinoma jajnika

U komparativnom ispitivanju topotekana i paklitaksela u bolesnica s karcinomom jajnika prethodno liječenih kemoterapijom baziranom na platini (n = 112 i n = 114 po istom redosljedu), postotak odgovora na lijek (95% CI) iznosio je 20,5% (13%, 28%) u odnosu na 14% (8%, 20%), a medijan vremena do progresije iznosio je 19 tjedana u odnosu na 15 tjedana (omjer hazarda 0,7 [0,6, 1,0]) za topotekan i paklitaksel. Medijan ukupnog vremena preživljenja bio je 62 tjedna za topotekan u odnosu na 53 tjedna za paklitaksel (omjer hazarda 0,9 [0,6, 1,3]).

Postotak odgovora na liječenje u cjelokupnom programu karcinoma jajnika (n = 392, koje su sve prethodno liječene cisplatinom ili cisplatinom i paklitakselom) bio je 16%. Medijan vremena do odgovora u kliničkim ispitivanjima iznosio je 7,6 do 11,6 tjedana. U bolesnica čija je bolest rezistentna na liječenje ili koje dožive recidiv unutar 3 mjeseca od liječenja cisplatinom (n = 186), stopa odgovora na terapiju iznosila je 10%.

Ove podatke potrebno je promatrati u kontekstu cjelokupnog sigurnosnog profila lijeka, posebice s aspekta njegove značajne hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.8).

Provedena je i dodatna retrospektivna analiza podataka dobivenih od 523 bolesnice s recidivom karcinoma jajnika. Sveukupno je zabilježeno 87 cjelokupnih i djelomičnih odgovora, od kojih se 13 javilo tijekom 5. i 6. ciklusa, a 3 nakon toga. Od bolesnica koje su primile više od 6 ciklusa terapije, 91% je završilo sa sudjelovanjem u ispitivanju kako je i predviđeno, ili su liječene do progresije bolesti uz samo 3% povučenih iz ispitivanja zbog pojave štetnih događaja.

### Recidiv karcinoma pluća malih stanica (SCLC)

U fazi III ispitivanja (ispitivanje 478), uspoređivana je kombinacija topotekana primijenjenog peroralno i najboljeg potpornog liječenja (BSC; engl. *best supportive care*) (n = 71) sa samim BSC-om (n = 70) u bolesnika s recidivom karcinoma nakon prve linije liječenja (medijan vremena do progresije od prve linije liječenja iznosio je 84 dana za oralni topotekan plus BSC, a 90 dana za sam BSC) i u bolesnika koji nisu bili pogodni za ponovno liječenje intravenski primijenjenom kemoterapijom. U skupini koja je primala oralni topotekan uz BSC bilo je statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u odnosu na skupinu koja je liječena samo BSC-om (log-rang p = 0,0104). Neprilagođeni omjer hazarda za skupinu liječenu oralnim topotekanom uz BSC, u odnosu na skupinu koja je liječena samo BSC-om, iznosio je 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Medijan vremena preživljenja bolesnika liječenih oralnim topotekanom plus BSC-om iznosio je 25,9 tjedana (95% CI: 18,3; 31,6) u usporedbi s 13,9 tjedana (95% CI: 11,1; 18,6) u bolesnika liječenih samo BSC-om (p = 0,0104).

Standardizirani upitnici o simptomima koje su ispunjavali sami bolesnici, nakon otvorene (engl. *unblinded*) procjene pokazali su konzistentan trend u poboljšanju simptoma za oralni topotekan plus BSC.

Jedno ispitivanje faze II (ispitivanje 065) i jedno faze III (ispitivanje 396) provedeno je radi procjene djelotvornosti peroralno i intravenski primijenjenog topotekana u bolesnika koji su imali recidiv nakon 90 ili više dana po završetku prethodnog kemoterapijskog protokola (vidjeti Tablicu 1). Peroralno i intravenski primijenjen topotekan pokazali su slično ublažavanje simptoma u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica osjetljivim na liječenje, standardiziranim upitnicima samih bolesnika na otvorenoj (engl. *unblinded*) skali procjene simptoma u svakoj od ove dvije studije.

**Tablica 1. Sažeti prikaz preživljenja, stope odgovora i vremena do progresije bolesti u bolesnika s karcinomom pluća malih stanica liječenih peroralnim ili intravenskim topotekanom**

	Studija 065		Studija 396	
	Oralni topotekan	Intravenski topotekan	Oralni topotekan	Intravenski topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Medijan preživljenja (tjedni)</b> (95% CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,2)	35,0 (31,0;37,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Stopa odgovora (%)</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>Razlika u stopi odgovora (95% CI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Medijan do progresije (tjedni)</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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = ukupan broj liječenih bolesnika.

CI = interval pouzdanosti.

U fazi III randomiziranog ispitivanja u kojem se topotekan primijenjen intravenski (i.v.) uspoređivao s ciklofosamidom, doksorubicinom i vinkristinom (CAV protokol) u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica osjetljivim na liječenje, ukupna stopa odgovora na topotekan iznosila je 24,3%, u usporedbi s 18,3% za skupinu koja je primala CAV protokol. Medijan vremena do progresije bio je sličan u obje skupine (13,3 tjedana za topotekan i 12,3 tjedana za CAV protokol). Medijan vremena preživljenja iznosio je 25,0 za topotekan, odnosno 24,7 tjedana za CAV protokol. Omjer hazarda za preživljenje kod intravenski primijenjenog topotekana u odnosu na CAV protokol bio je 1,04 (95% CI: 0,78; 1,40).

Stopa odgovora na topotekan u kombiniranom liječenju karcinoma pluća malih stanica (n = 480) za bolesnike s recidivirajućom bolešću osjetljivom na prvu liniju liječenja iznosila je 20,2%. Medijan vremena preživljenja bio je 30,3 tjedana (95% CI: 27,6; 33,4).

U populaciji bolesnika s refraktornim karcinomom pluća malih stanica (onih koji nisu odgovorili na prvu liniju liječenja) stopa odgovora na topotekan iznosila je 4,0%.

#### Karcinom vrata maternice

U randomiziranom komparativnom ispitivanju faze III Ginekološke onkološke grupe istraživača (ispitivanje GOG 0179), uspoređivana je kombinacija topotekana i cisplatina (n = 147) s monoterapijom cisplatinom (n=146) u liječenju histološki potvrđenog perzistentnog recidivirajućeg karcinoma vrata maternice ili karcinoma vrata maternice stadija IVB koji nije bio pogodan za kurativno kirurško liječenje i/ili radioterapiju. Kombinacija topotekana i cisplatine pokazala je statistički značajnu korist u ukupnom preživljenju u odnosu na monoterapiju cisplatinom nakon prilagodbe rezultata za međuanalizu (log-rang p = 0,033).

Tablica 2. Rezultati ispitivanja GOG-0179

<b>Populacija s namjerom liječenja (ITT populacija; engl. <i>intention to treat</i>)</b>		
	<b>cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 1. dana, svakih 21 dan</b>	<b>cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> 1. dana + topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> 1.-3. dana svakih 21 dan</b>
<b>Preživljenje (mjeseci)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Medijan (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log-rang p-vrijednost	0,033	
<b>Bolesnice bez prethodne kemoradioterapije cisplatinom</b>		
	<b>cisplatin</b>	<b>topotekan/cisplatin</b>
<b>Preživljenje (mjeseci)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Medijan (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
<b>Bolesnice s prethodnom kemoradioterapijom cisplatinom</b>		
	<b>cisplatin</b>	<b>topotekan/cisplatin</b>
<b>Preživljenje (mjeseci)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Medijan (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

U bolesnica (n = 39) s recidivom unutar 180 dana nakon kemoradioterapije cisplatinom, medijan preživljenja u skupini liječenoj kombinacijom topotekana i cisplatina iznosio je 4,6 mjeseci (95% CI: 2,6; 6,1), u usporedbi s 4,5 mjeseca (95% CI: 2,9; 9,6) u skupini liječenoj cisplatinom, uz omjer hazarda od 1,15 (0,59; 2,23). U bolesnica (n = 102) s recidivom nakon 180 dana, medijan preživljenja u skupini liječenoj kombinacijom topotekana i cisplatina iznosio je 9,9 mjeseci (95% CI: 7; 12,6), u odnosu na 6,3 mjeseca (95% CI: 4,9; 9,5) u skupini liječenoj cisplatinom, uz omjer hazarda od 0,75 (0,49; 1,16).

#### Pedijatrijska populacija

Topotekan je ispitivan i u pedijatrijskoj populaciji; međutim, dostupni su samo ograničeni podaci o njegovoj djelotvornosti i sigurnosti primjene.

U otvorenom ispitivanju u koje su bila uključena djeca (n = 108, raspon dobi: od dojenačke dobi do 16 godina) s recidivirajućim ili progresivnim solidnim tumorima, topotekan se primjenjivao u početnoj dozi od 2,0 mg/m<sup>2</sup> u obliku 30-minutne infuzije tijekom 5 dana svaka tri tjedna, u trajanju do godine dana, ovisno o terapijskom odgovoru. Uključene su bile sljedeće vrste tumora: Ewingov sarkom/primitivni neuroektodermalni tumor, neuroblastom, osteoblastom i rabdomiosarkom. Antitumorsko djelovanje dokazano je prvenstveno u bolesnika s neuroblastomom. Toksičnost topotekana u djece s recidivirajućim i refraktornim solidnim tumorima slična je onoj već zabilježenoj u odraslih bolesnika. U ovom je ispitivanju 46 bolesnika (43%) tijekom 192 (42,1%) ciklusa primilo G-CSF; 65 bolesnika (60%) je tijekom 139 (30,5%) ciklusa primilo transfuziju koncentrata eritrocita, a 50 njih (46%) tijekom 159 (34,9%) ciklusa transfuziju trombocita. U farmakokinetičkom ispitivanju djece s refraktornim solidnim tumorima, ustanovljena je maksimalna podnošljiva doza od 2,0 mg/m<sup>2</sup>/dan uz primjenu G-CSF, odnosno 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dan bez primjene G-CSF (vidjeti dio 5.2) na temelju toksičnosti u obliku mijelosupresije koja je bila ograničavajuća za dozu.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Distribucija

Nakon intravenske primjene topotekana u dozi od 0,5 do 1,5 mg/m<sup>2</sup> u obliku 30-minutne infuzije dnevno tijekom 5 dana, topotekan je pokazao visoki klirens iz plazme u vrijednosti od 62 l/h (SD 22), koji odgovara približno 2/3 protoka krvi kroz jetru. Topotekan je također imao veliki volumen distribucije, oko 132 l (SD 57), te relativno kratko poluvrijeme od 2-3 sata. Usporedba farmakokinetičkih parametara nije ukazivala na promjene u farmakokinetici tijekom 5 dana doziranja. Područje ispod krivulje povećavalo se proporcionalno povećanju doze. Postoji malo ili ništa nakupljanja topotekana pri ponovljenom dnevnom doziranju i nema dokaza o promjeni farmakokinetike nakon višestrukih doza. Pretklinička ispitivanja ukazuju na nisko vezanje topotekana na proteine plazme (35%) i prilično homogenu distribuciju između krvnih stanica i plazme.

### Biotransformacija

Eliminacija topotekana iz ljudskog organizma je samo djelomično istražena. Glavni put klirensa topotekana je hidroliza laktonskog prstena koja stvara karboksilat otvorenog prstena.

Metaboliziranjem se eliminira < 10% topotekana. U urinu, plazmi i fecesu pronađen je jedan N-desmetil metabolit koji je pokazao sličnu ili manju aktivnost od ishodišnog spoja u testu koji koristi stanice (engl. *cell-based assay*). Prosječan omjer AUC metabolita i ishodišnog spoja bio je < 10% i za ukupni topotekan i za topotekan lakton. U urinu su pronađeni i metabolit O-glukuronidacije topotekana i N-desmetiltopotekan.

### Eliminacija

Ukupni povrat materijala povezanog s topotekanom nakon pet dnevnih doza topotekana iznosio je 71 do 76% intravenski primijenjene doze. Oko 51% bilo je izlučeno urinom kao ukupni topotekan, a 3% kao N-desmetil topotekan. Fecesom se eliminiralo 18% ukupnog topotekana i 1,7% N-desmetil topotekana. Sveukupno, doprinos N-desmetil metabolita ukupnom materijalu povezanom s topotekanom u urinu i fecesu je bio prosječno manji od 7% (u rasponu od 4 - 9 %). O-glukuronida topotekana i N-desmetil O-glukuronida topotekana u urinu bilo je manje od 2,0 %.

*In vitro* podaci, dobiveni primjenom mikrosomalnih enzima ljudske jetre, upućuju na stvaranje male količine N-desmetiliranog topotekana. *In vitro* topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ili CYP4A, niti inhibira ljudske citosolne enzime dihidropirimidin ili ksantin oksidazu.

Kad se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan 1. do 5. dan), klirens topotekana 5. dan smanjen je u odnosu na 1. dan (19,1 l/h/m<sup>2</sup> u odnosu na 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (vidjeti dio 4.5).

### Posebne populacije

#### Oštećenje jetre

Klirens plazme u bolesnika s oštećenjem jetre (vrijednosti bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) smanjen je na oko 67% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Poluvrijeme topotekana povećalo se oko 30% bez opaženih jasnih promjena u volumenu distribucije. Klirens plazme za ukupni topotekan (aktivni i inaktivni oblik) kod bolesnika s oštećenjem jetre smanjio se samo oko 10% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika.

#### Oštećenje bubrega

Klirens plazme u bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 41-60 ml/min) smanjio se na približno 67% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Volumen distribucije je lagano smanjen i zbog toga je poluvrijeme povećano samo 14%. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega klirens

plazme za topotekan je smanjen na 34% vrijednosti kontrolne skupine bolesnika. Srednje poluvrijeme života se povećalo s 1,9 sati na 4,9 sati.

#### Dob/tjelesna težina

U populacijskim ispitivanjima, razni čimbenici uključujući dob, tjelesnu težinu i ascites, nisu imali značajan učinak na klirens ukupnog topotekana (aktivnog i inaktivnog oblika).

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika topotekana primijenjenog u obliku 30-minutne infuzije tijekom 5 dana procjenjivana je u dva ispitivanja. U prvom ispitivanju raspon doza bio je od 1,4 do 2,4 mg/m<sup>2</sup> u djece (u dobi od 2-12 godina, n = 18), adolescenata (u dobi od 12-16 godina, n = 9) i mlađih odraslih osoba (u dobi od 16-21 godine, n = 9) s refraktornim solidnim tumorima. U drugom ispitivanju raspon doza bio je 2,0 do 5,2 mg/m<sup>2</sup> u djece (n = 8), adolescenata (n = 3) i mlađih odraslih osoba (n = 3) s leukemijom. U tim ispitivanjima nije bilo očigledne razlike u farmakokinetici topotekana u djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba sa solidnim tumorima ili leukemijom, ali podataka je premalo da bi se mogli izvesti konačni zaključci.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Zbog mehanizma djelovanja, topotekan je genotoksičan za stanice sisavaca (stanice mišjeg limfoma i ljudske limfocite) *in vitro* i za stanice mišje koštane srži *in vivo*. Pokazalo se da je topotekan uzrokovao smrt embrija i fetusa kada se davao zečevima i štakorima.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti topotekana u štakora nije zabilježen učinak na mušku ili žensku plodnost; međutim, u ženki je primjećena super-ovulacija i blagi porast predimplantacijskog gubitka.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenog potencijala topotekana.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

tartaratna kiselina (E334)  
kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH)  
natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

*Bočica prije otvaranja*  
30 mjeseci.

#### *Razrijeđena otopina*

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 12 sati ako se čuva ispod 25°C ili 24 sata pri 2°C–8°C, osim ako se postupak razrijeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne smrzavati.  
Bočice čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bezbojna staklena bočica tipa I s brombutilnim gumenim čepom, aluminijskim prstenom i polipropilenskom zaštitnom kapicom koja sadrži 1 ml ili 4 ml koncentrata.

Topotekan Teva je dostupan u kutijama s 1 i 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

##### Opće mjere opreza

Potrebno je slijediti uobičajena pravila za ispravno rukovanje i odlaganje lijekova za liječenje karcinoma, tj.:

- Osoblje mora biti educirano za razrjeđivanje lijeka.
- Trudne djelatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje lijekom tijekom razrjeđivanja lijeka mora nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima, odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode.
- Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za odlaganje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama. Tekući se otpad može isprati velikim količinama vode.

##### Upute za razrjeđivanje

Koncentrat je blijedo žute boje i sadrži 1 mg po ml topotekana. Kako bismo dobili konačnu koncentraciju topotekana od 25 do 50 mikrograma/ml u otopini za infuziju, potrebno je dodatno razrijediti odgovarajući volumen koncentrata ili pomoću 9 mg/ml (0,9%) otopine za injekciju natrijeva klorida ili pomoću 50 mg/ml (5%) otopine glukoze.

##### Zbrinjavanje lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

#### Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju

EU/1/09/552/001 – 1 bočica

EU/1/09/552/002 – 5 bočica

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju

EU/1/09/552/003 – 1 bočica

EU/1/09/552/004 – 5 bočica

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. rujna 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. lipnja 2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2010 Gödöllő  
Mađarska

Na tiskanoj uputi o lijeku moraju biti navedeni naziv i adresa proizvođača odgovornog za stavljanje navedene serije lijeka u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c. stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Topotekan Teva 1 mg/1ml koncentrat za otopinu za infuziju  
topotekan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).  
Jedna bočica sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida) u 1 ml koncentrata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Tartaratna kiselina (E334), kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (E524)  
(za podešavanje pH) i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica od 1 ml (1 mg topotekana)  
5 bočica od 1 ml (1 mg topotekana)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenski. Razrijediti prije uporabe

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

CITOTOKSIČAN LIJEK, vidjeti posebne upute za rukovanje (u uputi o lijeku).

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:  
Vidjeti rok valjanosti razrijeđenog proizvoda u uputi o lijeku.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Držati u hladnjaku. Ne smrzavati.  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/552/001 – 1 bočica  
EU/1/09/552/002 – 5 bočica

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillea

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Naljepnica na bočici

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za otopinu za infuziju  
topotekan  
i.v. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1-ml

**6. DRUGO**

Citotoksičan lijek

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju  
topotekan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).  
Jedna bočica sadrži 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida) u 4 ml koncentrata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Tartaratna kiselina (E334), kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (E524)  
(za podešavanje pH) i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica od 4 ml (4 mg topotekana)  
5 bočica od 4 ml (4 mg topotekana)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intravenski. Pripremiti prije uporabe.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

CITOTOKSIČAN LIJEK, posebne upute za rukovanje (vidjeti uputu o lijeku).

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Vidjeti rok valjanosti razrijeđenog lijeka u Uputi o lijeku.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Držati u hladnjaku. Ne smrzavati.  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/552/003 – 1 bočica  
EU/1/09/552/004 – 5 bočica

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillea

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Naljepnica na bočici

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju  
topotekan  
i.v. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Serijska

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

4 ml

**6. DRUGO**

Citotoksičan lijek

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Topotekan Teva 1 mg/1 ml-koncentrat za otopinu za infuziju topotekan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Topotekan Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Topotekan Teva
3. Kako primjenjivati Topotekan Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Topotekan Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Topotekan Teva i za što se koristi

Topotekan Teva pomaže pri uništavanju tumorskih stanica.

Topotekan Teva primjenjuje se u liječenju:

- **raka jajnika ili raka pluća malih stanica** koji su se ponovno pojavili nakon prethodne kemoterapije
- **uznapredovalog raka vrata maternice** ako kirurški zahvat ili zračenje nije moguće provesti. U liječenju raka vrata maternice Topotekan Teva se kombinira s drugim lijekom koji se zove cisplatin.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati Topotekan Teva

**Nemojte primjenjivati Topotekan Teva:**

- ako ste alergični na topotekan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako dojite.
- ako imate pre nizak broj krvnih stanica. Liječnik će zaključiti da je li to slučaj na temelju posljednjih nalaza krvnih pretraga.

→ **Obavijestite liječnika** ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas.

#### Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije primjene lijeka Topotekan Teva:

- ako imate bilo kakvih problema s bubrezima. Možda će Vam biti potrebna prilagodba doze Topotekan Teva. Primjena lijeka Topotekan Teva ne preporučuje se bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega.
- ako imate bilo kakvih problema s jetrom. Možda će Vam biti potrebna prilagodba doze lijeka Topotekan Teva. Primjena lijeka Topotekan Teva ne preporučuje se bolesnicima koji imaju teško oštećenje jetre;
- ako trenutno imate problema s plućima ili ako ste bili podvrgnuti radioterapiji ili uzimali lijekove koji su Vam oštetili pluća (vidjeti također dio 4. „Moguće nuspojave“);
- ako imate neuobičajene modrice ili krvarenje (vidjeti također dio 4. „Moguće nuspojave“);
- ako se osjećate jako bolesno.

### **Drugi lijekovi i Topotekan Teva**

**Obavijestite svog liječnika ako uzimate**, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Trudnice ne smiju uzimati Topotekan Teva osim ako to nije nužno potrebno. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah se javite svojem liječniku.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja.

Muški bolesnici koji žele postati očevi moraju se savjetovati sa svojim liječnikom o planiranju obitelji ili liječenju.

Ne smijete doći dok primete lijek Topotekan Teva.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Topotekan Teva izaziva osjećaj umora ili slabosti.

Ukoliko se osjećate umornim ili slabim, nemojte upravljati vozilom ili raditi na strojevima.

### **Topotekan Teva sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Topotekan Teva**

Doza Topotekana Teva ovisi o:

- bolesti koja se liječi
- površini Vašeg tijela (mjerena u kvadratnim metrima, m<sup>2</sup>)
- rezultatima krvnih pretraga koje se provode prije i tijekom liječenja
- tome koliko dobro podnosite liječenje

#### Rak jajnika i rak pluća malih stanica

Uobičajena doza je 1,5 mg/m<sup>2</sup> površine tijela na dan tijekom 5 dana. Ciklus liječenja obično se ponavlja svaka tri tjedna.

#### Rak vrata maternice

Uobičajena doza je 0,75 mg/m<sup>2</sup> površine tijela na dan tijekom 3 dana. Ciklus liječenja obično se ponavlja svaka tri tjedna.

U liječenju raka vrata maternice Topotekan Teva se kombinira s drugim lijekom koji sadrži cisplatin. Za više informacija o cisplatinu, molimo pogledajte odgovarajuću Uputu o lijeku.

Budući da je iskustvo u primjeni ovoga lijeka u djece ograničeno, ne preporučuje se njegova primjena u toj dobnoj skupini.

### **Kako se priprema Topotekan Teva**

Topotekan Teva dostupan je u obliku koncentrata za otopinu za infuziju. Koncentrat se mora razrijediti prije primjene.

### **Kako se primjenjuje Topotekan Teva**

Liječnik ili medicinska sestra dati će Vam odgovarajuću dozu razrijeđene otopine lijeka Topotekan Teva u obliku infuzije, obično u ruku, u trajanju od oko 30 minuta.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

**Odmah morate obavijestiti liječnika** ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava. Te nuspojave mogu zahtijevati hospitalizaciju ili čak biti i opasne po život.

- **Znakovi infekcije** (vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)), sa sljedećim simptomima:
  - vrućica
  - ozbiljno pogoršanje općeg stanja
  - lokalni simptomi kao što su grlobolja ili osjećaj pečenja pri mokrenju
  - jaka bol u trbuhu, vrućica, moguće i proljev (rijetko krvavi) mogu biti znakovi upale crijeva (neutropeničnog kolitisa).

Topotekan Teva može smanjiti sposobnost obrane od infekcija.

- **Upala pluća** (rijetko (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba)), čiji znakovi uključuju:
  - otežano disanje
  - kašalj
  - vrućicu.

Pod povišenim ste rizikom od te teške bolesti (intersticijske bolesti pluća) ako već imate bolest pluća, bili ste liječeni zračenjem pluća, ili ako ste prije uzimali lijekove koji mogu oštetiti pluća (vidjeti također dio 2. „Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati Topotekan Teva“).

##### **Druge nuspojave pri primjeni lijeka Topotekan Teva:**

###### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- Osjećaj opće slabosti i umora, što mogu biti simptomi smanjenog broja crvenih krvnih stanica (anemija). U nekim slučajevima možda će biti potrebna transfuzija krvi.
- Neuobičajene modrice ili krvarenje, ponekad teško, uzrokovano padom broja krvnih pločica (trombocita).
- neuobičajeno nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, neutropenija), što može biti praćeno vrućicom i znakovima infekcije (febrilna neutropenija).
- Gubitak na težini i gubitak teka (anoreksija); umor; slabost.
- Mučnina, povraćanje; proljev; bol u trbuhu; zatvor (konstipacija).
- Upala sluznice i stvaranje rana (ulceracija) usne šupljine, grla, jezika ili desni (mukozitis).
- Vrućica.
- Ispadanje kose.

###### **Česte nuspojave (mogu se javiti do 1 na 10 osoba)**

- Sniženje broja svih krvnih stanica (pancitopenija).
- Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući osip).
- Žutilo kože (žutica) zbog oštećenja funkcije jetre.
- Svrbež (pruritus).
- Teška infekcija (sepsa).
- Loše osjećanje (malaksalost).

###### **Rijetke nuspojave (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba)),**

- Teške alergijske (anafilaktičke) reakcije, uključujući oticanje usana, lica ili vrata koje dovodi do velikih teškoća kod disanja, kožni osip ili koprivnjača, anafilaktički šok (teško sniženje krvnog tlaka, bljedilo, uznemirenost, slab puls, smanjena svijest).
- Naglo oticanje kože i sluznice (npr. grla ili jezika) uzrokovano nakupljanjem tekućine (angioedem).
- Osip koji svrbi (ili koprivnjača).

###### **Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti do 1 na 10 000 osoba)**

- Istjecanje krvi u tkiva (ekstravazacija).

### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- Jaka bol u trbuhu, mučnina, povraćanje krvi, crne ili krvave stolice (mogući simptomi puknuća stijenke u probavnom traktu).
- Ranice u ustima, otežano gutanje, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev, krvave stolice (mogući znakovi i simptomi upale sluznice usta, želuca i/ili crijeva [upala sluznice]).

Obavijestite svojega liječnika ako se neka od ovih nuspojava pogorša.

**Ako se liječite zbog raka vrata maternice**, mogu se pojaviti i nuspojave zbog drugog lijeka, cisplatina, kojeg primete zajedno s lijekom Topotekan Teva.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#)\*. Prijavljuvanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Topotekan Teva**

### **Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i bočici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne smrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### *Razrijeđena otopina*

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 12 sati ako se čuva ispod 25°C ili 24 sata pri 2°C–8°C, osim ako se postupak razrijeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Topotekan Teva ne upotrebljavati ako sadrži vidljive čestice ili ako otopina nije bistra.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične tvari.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Topotekan Teva sadrži**

- Djelatna tvar je topotekanklorid. Jedna bočica od 1 ml koncentrata sadrži 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).
- Drugi sastojci su: tartarata kiselina (E334), kloridna kiselina (E507), natrijev hidroksid (E524) i voda za injekcije.

### **Kako Topotekan Teva izgleda i sadržaj pakiranja**

Topotekan Teva je bistra blijedo žuta tekućina u bezbojnoj staklenoj bočici s bromobutilnim gumenim čepom, aluminijskim prstenom i zaštitnom kapicom.

Jedna bočica sadrži 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju. Topotekan Teva dostupan je kutijama s 1 i 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

#### **Proizvođač**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2010 Gödöllő  
Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

#### **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: +372 611 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 212 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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

**Upute za razrjeđivanje, čuvanje i odlaganje lijeka Topotekan Teva**

**Upute za razrjeđivanje**

Koncentrat je blijedo žute boje i sadržava 1 mg po ml topotekana. Kako bismo dobili konačnu koncentraciju topotekana od 25 do 50 mikrograma/ml u otopini za infuziju, potrebno je dodatno razrijediti odgovarajući volumen koncentrata ili pomoću 9 mg/ml (0,9%) otopine za injekciju natrijeva klorida ili pomoću 50 mg/ml (5%) otopine glukoze.

**Čuvanje razrijeđene otopine**

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 12 sati ako se čuva ispod 25°C ili 24 sata pri 2°C–8°C, osim ako se postupak razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.



### **Upute za rukovanje lijekom i odlaganje otpada**

Potrebno je slijediti uobičajena pravila za ispravno rukovanje i odlaganje lijekova za liječenje karcinoma:

- Osoblje mora biti educirano za razrjeđivanje lijeka.
- Trudne djelatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje lijekom tijekom razrjeđivanja lijeka mora nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima, odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode.
- Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za odlaganje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za otopinu za infuziju topotekan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj lijek je propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako imaju simptome jednake Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Topotekan Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Topotekan Teva
3. Kako primjenjivati Topotekan Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Topotekan Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Topotekan Teva i za što se koristi

Topotekan Teva pomaže pri uništavanju tumorskih stanica.

Topotekan Teva primjenjuje se u liječenju:

- **raka jajnika ili raka pluća malih stanica** koji su se ponovno pojavili nakon prethodne kemoterapije
- **uznapredovalog raka vrata maternice** ako kirurški zahvat ili zračenje nije moguće provesti. U liječenju raka vrata maternice Topotekan Teva se kombinira s drugim lijekom koji se zove cisplatin.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati Topotekan Teva

##### Nemojte uzimati Topotekan Teva:

- ako ste alergični na topotekan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako dojite.
- ako imate pre nizak broj krvnih stanica. Liječnik će zaključiti da je li to slučaj na temelju posljednjih nalaza krvnih pretraga.

→ **Obavijestite liječnika** ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije primjene lijeka Topotekan Teva:

- ako imate bilo kakvih problema s bubrezima. Možda će Vam biti potrebna prilagodba doze Topotekan Teva. Primjena lijeka Topotekan Teva ne preporučuje se bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega.
- ako imate bilo kakvih problema s jetrom. Možda će Vam biti potrebna prilagodba doze lijeka Topotekan Teva. Primjena lijeka Topotekan Teva ne preporučuje se bolesnicima koji imaju teško oštećenje jetre;
- ako trenutno imate problema s plućima ili ako ste bili podvrgnuti radioterapiji ili uzimali lijekove koji su Vam oštetili pluća (vidjeti dio 4. „Moguće nuspojave“);
- ako imate neuobičajene modrice ili krvarenje (vidjeti također dio 4. „Moguće nuspojave“);

- ako se osjećate jako bolesno.

### **Drugi lijekovi i Topotekan Teva**

**Obavijestite svog liječnika ako uzimate**, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Trudnice ne smiju uzimati Topotekan Teva osim ako to nije nužno potrebno. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, odmah se javite svojem liječniku.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja.

Muški bolesnici koji žele postati očevi moraju se savjetovati sa svojim liječnikom o planiranju obitelji ili liječenju.

Ne smijete dojeti dok primete lijek Topotekan Teva.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Topotekan Teva izaziva osjećaj umora ili slabosti.

Ukoliko se osjećate umornim ili slabim, nemojte upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

### **Topotekan Teva sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Topotekan Teva**

Doza Topotekan Teva ovisi o:

- bolesti koja se liječi
- površini Vašeg tijela (mjerena u kvadratnim metrima, m<sup>2</sup>)
- rezultatima krvnih pretraga koje se provode prije i tijekom liječenja
- tome koliko dobro podnosite liječenje

#### Rak jajnika i rak pluća malih stanica

Uobičajena doza je 1,5 mg/m<sup>2</sup> površine tijela na dan tijekom 5 dana. Ciklus liječenja obično se ponavlja svaka tri tjedna.

#### Rak vrata maternice

Uobičajena doza je 0,75 mg/m<sup>2</sup> površine tijela na dan tijekom 3 dana. Ciklus liječenja obično se ponavlja svaka tri tjedna.

U liječenju raka vrata maternice Topotekan Teva se kombinira s drugim lijekom koji sadrži cisplatin. Za više informacija o cisplatinu, molimo pogledajte odgovarajuću Uputu o lijeku.

Budući da je iskustvo u primjeni ovoga lijeka u djece ograničeno, ne preporučuje se njegova primjena u toj dobnoj skupini.

### **Kako se priprema Topotekan Teva**

Topotekan Teva dostupan je u obliku koncentrata za otopinu za infuziju. Koncentrat se mora razrijediti prije primjene.

### **Kako se primjenjuje Topotekan Teva**

Liječnik ili medicinska sestra dati će Vam odgovarajuću dozu razrijeđene otopine lijeka Topotekan Teva u obliku infuzije, obično u ruku, u trajanju od oko 30 minuta.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

**Odmah morate obavijestiti liječnika** ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava. Te nuspojave mogu iziskivati hospitalizaciju ili čak biti i opasne po život.

- **Znakovi infekcije** (vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)), sa sljedećim simptomima:
  - vrućica
  - ozbiljno pogoršanje općeg stanja
  - lokalni simptomi kao što su grlobolja ili osjećaj pečenja pri mokrenju
  - jaka bol u trbuhu, vrućica i moguće i proljev (rijetko krvavi) mogu biti znakovi upale crijeva (neutropeničnog kolitisa).

Topotekan Teva može smanjiti sposobnost obrane od infekcija.

- **Upala pluća** (rijetko (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba), čiji znakovi uključuju:
  - otežano disanje
  - kašalj
  - vrućicu.

Pod povišenim ste rizikom od te teške bolesti intersticijske bolesti pluća) ako već imate bolest pluća, bili ste liječeni zračenjem pluća, ili ako ste prije uzimali lijekove koji mogu oštetiti pluća (vidjeti također dio 2. „Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati Topotekan Teva“).

##### **Druge nuspojave pri primjeni lijeka Topotekan Teva:**

###### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- Osjećaj opće slabosti i umora, što mogu biti simptomi smanjenog broja crvenih krvnih stanica (anemija). U nekim slučajevima možda će biti potrebna transfuzija krvi.
- Neuobičajene modrice ili krvarenje, ponekad teško, uzrokovano padom broja krvnih pločica (trombocita).
- neuobičajeno nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, neutropenija), što može biti praćeno vrućicom i znakovima infekcije (febrilna neutropenija).
- Gubitak na težini i gubitak teka (anoreksija); umor; slabost.
- Mučnina, povraćanje; proljev; bol u trbuhu; zatvor (konstipacija).
- Upala sluznice i stvaranje rana (ulceracija) usne šupljine, grla, jezika ili desni (mukozitis).
- Vrućica.
- Ispadanje kose.

###### **Česte nuspojave (mogu se javiti do 1 na 10 osoba)**

- Sniženje broja svih krvnih stanica (pancitopenija)
- Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući osip).
- Žutilo kože (žutica) zbog oštećenja funkcije jetre.
- Svrbež (pruritus).
- Teška infekcija (sepsa).
- Loše osjećanje (malaksalost).

###### **Rijetke nuspojave (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba)**

- Teške alergijske (anafilaktičke) reakcije, uključujući oticanje usana, lica ili vrata koje dovodi do velikih teškoća kod disanja, kožni osip ili koprivnjača, anafilaktički šok (teško sniženje krvnog tlaka, bljedilo, uzmemirenost, slab puls, smanjena svijest).
- Naglo oticanje kože i sluznice (npr. grla ili jezika) uzrokovano nakupljanjem tekućine (angioedem).
- Osip koji svrbi (ili koprivnjača).

###### **Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti do 1 na 10 000 osoba)**

- Istjecanje krvi u tkiva (ekstravazacija).

### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- Jaka bol u trbuhu, mučnina, povraćanje krvi, crne ili krvave stolice (mogući simptomi puknuća stijenke u probavnom traktu).
- Ranice u ustima, otežano gutanje, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev, krvave stolice (mogući znakovi i simptomi upale sluznice usta, želuca i/ili crijeva [upala sluznice]).

Obavijestite svojega liječnika ako se neka od ovih nuspojava pogorša.

**Ako se liječite zbog raka vrata maternice**, mogu se pojaviti i nuspojave zbog drugog lijeka, cisplatina, kojeg primete zajedno s lijekom Topotekan Teva.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V\\*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Topotekan Teva**

### **Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i bočici iza oznake "Rok valjanosti" ili "EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne smrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### *Razrijeđena otopina*

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 12 sati ako se čuva ispod 25°C ili 24 sata pri 2°C–8°C, osim ako se postupak razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Topotekan Teva ne upotrebljavati ako sadrži vidljive čestice ili ako otopina nije bistra.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične tvari.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Topotekan Teva sadrži**

- Djelatna tvar je topotekanklorid. Jedna bočica od 4 ml koncentrata sadrži 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).
- Drugi sastojci su: tartaralna kiselina (E334), kloridna kiselina (E507), natrijev hidroksid (E524) i voda za injekcije.

### **Kako Topotekan Teva izgleda i sadržaj pakiranja**

Topotekan Teva je bistra blijedo žuta tekućina u bezbojnoj staklenoj bočici s bromobutilnim gumenim čepom, aluminijskim prstenom i zaštitnom kapicom.

Jedna bočica sadrži 4 ml koncentrata za otopinu za infuziju. Topotekan Teva dostupan je kutijama s 1 i 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

#### **Proizvođač**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2010 Gödöllő  
Mađarska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

#### **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: +372 611 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 Α.Ε.  
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 212 08 90

**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: +441977 628 500

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:****Upute za razrjeđivanje, čuvanje i odlaganje lijeka Topotekan Teva****Upute za razrjeđivanje**

Koncentrat je blijedo žute boje i sadržava 1 mg po ml topotekana. Kako bismo dobili konačnu koncentraciju topotekana od 25 do 50 mikrograma/ml u otopini za infuziju, potrebno je dodatno razrijediti odgovarajući volumen koncentrata ili pomoću 9 mg/ml (0,9%) otopine za injekciju natrijeva klorida ili pomoću 50 mg/ml (5%) otopine glukoze.

**Čuvanje razrijeđene otopine**

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 12 sati ako se čuva ispod 25°C ili 24 sata pri 2°C–8°C, osim ako se postupak razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **Upute za rukovanje lijekom i odlaganje otpada**

Potrebno je slijediti uobičajena pravila za ispravno rukovanje i odlaganje lijekova za liječenje karcinoma:

- Osoblje mora biti educirano za razrjeđivanje lijeka.
- Trudne djelatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje lijekom tijekom razrjeđivanja lijeka mora nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima, odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode.
- Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za odlaganje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama.