

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Topotecan Teva 1 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
Topotecan Teva 4 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Topotecan Teva 1 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn

1 ml af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 1 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn

1 ml af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 1 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).

Eitt 4 ml hettuglas af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 4 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Gegnsær, ljósgulur vökvi. pH = 2,0-2,6.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tópotecan, notað eitt sér, er ætlað til meðferðar hjá:

- sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum með meinvörpum, eftir að upphafsmeðferð (first-line) eða framhaldsmeðferð hefur brugðist.
- sjúklingum þar sem smáfrumukrabbamein í lungum hefur tekið sig upp að nýju þegar ekki er talið henta að endurtaka upphafsmeðferð (sjá kafla 5.1).

Tópotecan, í samsettri meðferð með cisplatíni, er ætlað sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem hefur tekið sig upp að nýju eftir geislameðferð og sjúklingum með sjúkdóm á stigi IVB. Hafi sjúklingar áður fengið cisplatín er samsett meðferð einungis réttlætanleg hjá sjúklingum sem hafa ekki þurft meðferð í ákveðinn tíma áður en að sjúkdómur tók sig upp að nýju (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis skal nota tópotecan á deildum sem eru sérhæfðar til krabbameinsmeðferðar og skal einungis gefa undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í notkun frumuskemmandi lyfja (sjá kafla 6.6).

Skammtar

Þegar tópotecan er notað í samsettri meðferð með cisplatíni, skulu allar leiðbeiningar um ávísun cisplatíns hafðar til hliðsjónar.

Áður en fyrsta meðferð með tópotecani er hafin verður fjöldi daufkyrninga hjá sjúklingum að vera $\geq 1,5 \times 10^9/l$, fjöldi blóðflagna $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemóglóbínigildi $\geq 9 \text{ g/dl}$ (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

Krabbamein í eggjastokkum og smáfrumukrabbamein í lungum

Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af tópótecani er 1,5 mg/m² líkamsyfirborðs á dag gefið sem innrennsli í æð á 30 mínútum, daglega fimm daga í röð með þriggja vikna hléi milli upphafs hverrar meðferðarlotu. Ef lyfið þolist vel má halda meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Síðari skammtar

Ekki skal gefa tópótecan aftur nema fjöldi daufkyrninga sé $\geq 1 \times 10^9/l$, fjöldi blóðflagna $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemóglóbíngildi sé $\geq 9 \text{ g/dl}$ (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkyrningafæð annað hvort að gefa tópótecan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammtinn til að viðhalda fjölda daufkyrninga.

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í sjö daga eða lengur eða alvarlega daufkyrningafæð samfara hita eða sýkingu, eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkyrningafæðar, skal minnka skammt tópótecan um 0,25 mg/m²/dag í 1,25 mg/m²/dag (og síðan jafnvel niður í 1,0 mg/m²/dag ef nauðsyn krefur).

Skammta skal minnka á sambærilegan hátt ef fjöldi blóðflagna fer niður fyrir $25 \times 10^9/l$. Í klínískum rannsóknum var hætt að gefa tópótecan ef skammturinn hafði verið minnkaður niður í 1,0 mg/m²/dag og nauðsynlegt var að minnka hann enn frekar til að draga úr aukaverkunum.

Krabbamein í leghálsi

Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af tópótecani er 0,75 mg/m²/dag, gefinn með innrennsli í æð á 30 mínútum, á degi 1, 2 og 3. Cisplatín er gefið með innrennsli í æð á degi 1, skammturinn er 50 mg/m²/dag og gefinn í kjölfarið á tópótecan-skammtinum. Þessi meðferðaráætlan er endurtekin með 21-dags millibili í sex skipti eða þar til að sjúkdómurinn fer að sækja á.

Síðari skammtar

Tópótecan á ekki að gefa aftur nema að fjöldi daufkyrninga sé $\geq 1,5 \times 10^9/l$, fjöldi blóðflagna sé $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemóglóbíngildi $\geq 9 \text{ g/dl}$ (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkyrningafæð annað hvort að gefa tópótecan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammtinn til að viðhalda fjölda daufkyrninga.

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í sjö daga eða lengur, eða alvarlega daufkyrningafæð samfara hita eða sýkingu eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkyrningafæðar skal minnka skammt tópótecan um 20 %, í 0,60 mg/m²/dag í seinni lotum (og síðan jafnvel niður í 0,45 mg/m²/dag ef nauðsyn krefur).

Skammta skal minnka á sambærilegan hátt ef fjöldi blóðflagna fer niður fyrir $25 \times 10^9/l$.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Meðferð með lyfinu einu sér (krabbamein í eggjastokkum og smáfrumukrabbamein í lungum)

Ófullnægjandi reynsla er fyrir hendi af notkun tópótecan hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $< 20 \text{ ml/mín.}$). Notkun tópótecan hjá þessum sjúklingahópi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að minnka ætti skammta hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Ráðlagður skammtur af tópótecani þegar það er notað eitt og sér handa sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum eða smáfrumukrabbamein í lungum og kreatínínúthreinsun milli 20 og 39 ml/mín. er 0,75 mg/m²/dag í fimm daga samfleytt.

Samsett meðferð (krabbamein í leghálsi)

Í klínískum rannsóknum á tópótecani, í samsettri meðferð með cisplatíni gegn krabbameini í leghálsi, var meðferð aðeins hafin hjá sjúklingum sem voru með kreatínín í sermi $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Ef kreatínín í

sermi fer yfir 1,5 mg/dl, meðan á samsettri meðferð með tópotecani/cisplatíni stendur, er mælt með því að allar upplýsingar um ávísun cisplatíns séu hafðar til hliðsjónar varðandi ráðleggingar um minnkun skammta og/eða áframhaldandi meðferð með cisplatíni. Sé gjöf cisplatíns hætt, eru ekki fyrirbyggjandi fullnægjandi upplýsingar varðandi áframhaldandi meðferð með tópotecani einu sér hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Fáeinir sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (bílírúbín í sermi á milli 1,5 og 10 mg/dl) fengu 1,5 mg/m²/dag af tópotecani í bláæð í fimm daga á þriggja vikna fresti. Fram kom minnkun í úthreinsun tópotecans. Þó eru ófullnægjandi upplýsingar fyrirbyggjandi til að ráðleggja skammta fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.4).

Ófullnægjandi reynsla er fyrir hendi af notkun tópotecans hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (bílírúbín í sermi \geq 10 mg/dl) vegna skorpulifrar. Notkun tópotecans er ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4).

Börn

Fyrirbyggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Tópotecan þarf að þynna frekar áður en það er notað (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

- Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6)
- Alvarleg beinmergsbæling áður en fyrsta meðferð er hafin, sem kemur þannig fram að fjöldi daufkyrninga er $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eða fjöldi blóðflagna er $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eituráhrif á blóðmynd eru skammtaháð og ákvarða skal reglulega fjölda blóðfrumna, þ.m.t. blóðflagna (sjá kafla 4.2).

Eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf getur tópotecan valdið alvarlegri mergbælingu. Greint hefur verið frá mergbælingu, sem veldur blóðsýkingu og dauðsföllum vegna blóðsýkingar, hjá sjúklingum í meðferð með tópotecani (sjá kafla 4.8).

Daufkyrningafæð af völdum tópotecans getur valdið ristilbólgu (neutropenic colitis). Í klínískum rannsóknum með tópotecani hefur verið greint frá dauðsföllum af völdum ristilbólgu. Hjá sjúklingum sem eru með hita, daufkyrningafæð og kviðverki samtímis, skal hugsanleg ristilbólga höfð í huga.

Tópotecan hefur tengst tilkynningum um millivefslungnasjúkdóm, sem í sumum tilvikum hefur verið banvænn (sjá kafla 4.8). Undirliggjandi áhættuþættir eru m.a. saga um millivefslungnasjúkdóm, bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis), lungnakrabbamein, geislun á brjósthol og notkun efna með eituráhrif á lungu og/eða stofnfrumuvaxtarþátta (colony stimulating factors). Fylgjast skal með einkennum frá lungum sem benda til millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum (t.d. hósta, hita, mæði og/eða súrefnisskort í vefjum) og hætta notkun tópotecans ef ný greining á millivefslungnasjúkdómi er staðfest.

Tópotecan eitt sér og tópotecan í samsettri meðferð með cisplatíni hafa oft verið tengd við blóðflagnafæð af klínískri þýðingu. Þetta skal haft í huga þegar ávísað er Topotecan Teva, t.d. ef meðferð er fyrirhuguð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá æxlisblæðingar.

Eins og við er að búast er tíðni svörunar lægri hjá sjúklingum í lélegu líkamsástandi (performance status, PS>1) og tíðni fylgikvilla eins og hita, sýkinga og blóðsýkinga hærrí (sjá kafla 4.8). Nákvæmt mat á líkamsástandi meðan á meðferð stendur er mikilvægt, til að tryggja að sjúklingi hafi ekki hrakað í líkamsástand (PS) 3.

Ekki er nægileg reynsla af notkun tópotecans hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.) eða verulega skerta lifrarárfsemi (bílírúbín í sermi \geq 10 mg/dl) vegna skorpulifrar. Ekki er mælt með notkun tópotecans hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Nokkrir sjúklingar með skerta lifrarárfsemi (bílírúbín í sermi á milli 1,5 og 10 mg/dl) fengu tópotecan í bláæð, 1,5 mg/m²/dag í fimm daga á þriggja vikna fresti. Í ljós kom að úthreinsun tópotecans minnkaði, en hins vegar liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar til hægt sé að ráðleggja varðandi skammta fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum sem tengjast lyfjahvörfum hjá mönnum.

Tópotecan hindrar ekki P450-ensím í mönnum (sjá kafla 5.2). Við rannsókn hjá hópi sem fékk lyfið í bláæð virtist það ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf heildartópotecans (virkt eða óvirkt form) þótt granísetrón, ondansetrón, morfín eða barksterar væru gefin samtímis.

Þegar tópotecan er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum getur þurft að minnka skammt af hverju lyfi fyrir sig til að stuðla að því að lyfin þolist. Þegar tópotecan er hins vegar gefið í samsettri meðferð með platínu-efnasamböndum er milliverkunin greinilega háð því hvort platínu-efnasambandið er gefið á 1. degi skömmtunar tópotecans eða 5. degi. Ef annað hvort cisplatín eða karboplatín er gefið á 1. degi tópotecanmeðferðar, þarf að minnka skammta beggja lyfja, til að stuðla að því að lyfin þolist betur, samanborið við þann skammt af hvoru lyfi sem gefa má ef platínu-efnasambandið er gefið á 5. degi tópotecanmeðferðar.

Þegar tópotecan (0,75 mg/m²/dag í fimm daga samfleytt) og cisplatín (60 mg/m²/dag á 1. degi) voru gefin 13 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum, greindist smávægileg aukning á AUC (12 %, n=9) og C_{max} (23 %, n=11) á 5. degi. Ólíklegt er talið að þessi aukning hafi klíníska þýðingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Í forklínískum rannsóknum hefur tópotecan reynst valda dauða fósturvísis/fósturs og vansköpunum (sjá kafla 5.3). Eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf getur tópotecan valdið fósturskaða og því skal ráðleggja konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð með tópotecani stendur.

Eins og á við í allri meðferð með frumuskemmandi lyfjum skal ráðleggja sjúklingum sem fá meðferð með tópotecani að þeir eða makar þeirra verði að nota öruggra getnaðarvörn.

Meðganga

Ef tópotecan er notað á meðgöngu, eða ef kona verður þunguð meðan á meðferð með tópotecani stendur, skal vara konuna við hugsanlegri hættu fyrir fósturið.

Brjóstgjöf

Tópotecan má ekki gefa konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3). Þótt ekki sé vitað hvort tópotecan skilst út í brjóstamjól, skal hætta brjóstgjöf þegar meðferð hefst.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra hafa komið fram í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum (sjá kafla 5.3). Eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf hefur tópotecan hins vegar eituráhrif á erfðafni og því er ekki hægt að útiloka áhrif á frjósemi, þ.m.t. frjósemi hjá karlmönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal gæta varúðar við akstur og meðferð vinnuvéla ef þreyta og þróttleysi verða þrálát.

4.8 Aukaverkanir

Í rannsóknum á skammtastærðum hjá 523 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp að nýju og 631 sjúklingi með smáfrumuskrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju kom í ljós að það voru eituráhrif lyfsins á blóð sem takmörkuðu stærð skammta þegar tópotecan var notað eitt sér. Eituráhrif voru fyrirsjáanleg og afturkræf. Engin merki voru um uppsöfnuð eituráhrif á blóð eða önnur eituráhrif.

Öryggi tópotecans, þegar það var gefið í samsettri meðferð með cisplatíni í klínískum rannsóknum á krabbameini í leghálsi, er í samræmi við þær aukaverkanir sem koma fram við notkun á tópotecani einu sér. Eituráhrif á blóð eru á heildina litið minni hjá sjúklingum sem fá tópotecan í samsettri meðferð með cisplatíni í samanburði við tópotecan eitt sér, en meiri en þegar cisplatín er gefið eitt sér.

Aðrar aukaverkanir komu einnig fram þegar tópotecan var gefið í samsettri meðferð með cisplatíni, en þær aukaverkanir sáust einnig þegar cisplatín var gefið eitt sér og voru ekki raktar til tópotecans. Leita ætti upplýsinga í samantekt um eiginleika lyfsins fyrir cisplatín varðandi lista yfir allar aukaverkanir í tengslum við notkun cisplatíns.

Hér á eftir er samantekt á upplýsingum varðandi öryggi meðferðar með tópotecani einu sér.

Eftirfarandi aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (öll tilkynnt tilvik). Tíðni er skilgreind sem; mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Sýking
Algengar	Blóðsýking ¹
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð (sjá „Meltingarfæri“), blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítornafæð
Algengar	Blóðfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	Alvarlegar blæðingar (í tengslum við blóðflagnafæð)
Ónæmiskerfi	
Algengar	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot
Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Lystarleysi (sem getur verið alvarlegt)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur (sum tilfelli hafa verið banvæn)

Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði, uppköst og niðurgangur (sem allt getur verið alvarlegt), hægðatregða, kviðverkir ² , slímhúðarbólga
Tíðni ekki þekkt	Rof í meltingarvegi
Lifur og gall	
Algengar	Hækkun bílírúbíns í blóði
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Hármissir
Algengar	Kláði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Hiti, þróttleysi, þreyta
Algengar	Lasleiki
Koma örsjaldan fyrir	Utanæðablæðing ³
Tíðni ekki þekkt	Bólga í slímhúð
¹ Greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum blóðsýkingar hjá sjúklingum á meðferð með tóþotecani (sjá kafla 4.4) ² Greint hefur verið frá ristilbólgu (neutropenic colitis), þar á meðal banvænni ristilbólgu, sem fylgikvilla við daufkyrningafæð af völdum tóþotecans (sjá kafla 4.4) ³ Viðbrögð hafa verið væg og yfirleitt hefur ekki þurft sérstaka meðferð.	

Tíðni aukaverkana sem kemur fram hér að framan getur orðið hærri hjá sjúklingum í lélegu líkamsástandi (sjá kafla 4.4).

Tíðni aukaverkana á blóðmynd og annarra aukaverkana sem taldar eru upp hér að neðan byggist á tilkynningum um aukaverkanir sem taldar eru tengjast/hugsanlega tengjast meðferð með tóþotecani.

Blóðmynd

Daufkyrningafæð

Alvarleg, (fjöldi daufkyrninga $<0,5 \times 10^9/l$) í fyrstu meðferð hjá 55 % sjúklinga stóð í \geq sjö daga hjá 20 % og í heild hjá 77 % sjúklinga (39 % meðferða). Í tengslum við alvarlega daufkyrningafæð fengu 16 % sjúklinga hita eða sýkingu við fyrstu meðferð og í heild 23 % sjúklinga (6 % meðferða). Miðgildi tíma fram að alvarlegri daufkyrningafæð var níu dagar og hún stóð yfir í sjö daga (miðgildi). Í 11 % meðferða stóð alvarleg daufkyrningafæð lengur yfir en í sjö daga. Af öllum sjúklingunum sem fengu meðferð við klínískar rannsóknir (bæði þeim sem fengu alvarlega daufkyrningafæð og hinum sem fengu hana ekki), fengu 11 % (4 % meðferða) hita og 26 % (9 % meðferða) fengu sýkingu. Auk þess fengu 5 % allra meðhöndlaðra sjúklinga (1 % meðferða) blóðsýkingu (sjá kafla 4.4).

Blóðflagnafæð

Alvarleg (blóðflögur $<25 \times 10^9/l$) hjá 25 % sjúklinga (8 % meðferða); miðlungs (blóðflögur milli $25,0$ og $50,0 \times 10^9/l$) hjá 25 % sjúklinga (15 % meðferða). Miðgildi tíma fram að alvarlegri blóðflagnafæð var 15. dagur og stóð hún í fimm daga (miðgildi). Blóðflögur voru gefnar í 4 % meðferða. Skráð tilvik um veruleg eftirköst tengd blóðflagnafæð, þ.á m. dauðsföll vegna æxlisblæðinga, hafa verið fátíð.

Blóðleysi

Miðlungs eða alvarlegt ($Hb \leq 8,0$ g/dl) hjá 37 % sjúklinga (14 % meðferða). Rauð blóðkorn voru gefin 52 % sjúklinga (21 % meðferða).

Aðrar aukaverkanir en á blóðmynd

Algengar aukaverkanir sem greint var frá og tengdust ekki blóðmynd voru frá meltingarvegi, svo sem ógleði (52 %), uppköst (32 %), niðurgangur (18 %), hægðatregða (9 %) og slímhúðarbólga (14 %). Tíðni alvarlegra áhrifa (af 3. eða 4. stigi) ógleði var 4 %, uppkasta 3 %, niðurgangs 2 % og slímhúðarbólgu 1 %.

Vægir verkir í kviðarholi komu fram hjá 4 % sjúklinga.

Þreyta kom fram hjá um 25 % sjúklinga og þröttleysi hjá 16 % þeirra sem fengu tóþótecan. Tíðni alvarlegrar þreytu og þröttleysis (af 3. eða 4. stigi) sem kom fram var 3 % fyrir hvort um sig.

Algjör eða áberandi hármisssir kom fram hjá 30 % sjúklinga og missir hárs að hluta hjá 15 % sjúklinga.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem voru taldar tengjast eða með hugsanleg tengsl við tóþótecanmeðferð voru lystarleysi (12 %), lasleiki (3 %) og aukið bílírúbín í blóði (1 %).

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í mjög sjaldgæfum tilvikum, þ.m.t. útbrot, ofsakláði, ofsabjúgur og bráðaofnæmi. Í klínískum rannsóknum var greint frá útbrotum hjá 4 % sjúklinga og kláða hjá 1,5 % sjúklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um tilfelli ofskömmunar hjá sjúklingum á tóþótekan meðferð í bláæð (allt að tíflaldur ráðlagður skammtur) eða á tóþótekan meðferð með hylkjum (allt að fimmfaldur ráðlagður skammtur). Einkenni sem fram komu í kjölfar ofskömmunar voru í samræmi við þær aukaverkanir sem hafa komið fram í tengslum við tóþótekan (sjá kafla 4.8). Helstu áhrif ofskömmunar eru bæling beinmergs og slímhúðarbólga (mucositis). Einnig hefur verið tilkynnt um hækkun lifrarendíma við ofskömmun tóþótekans í bláæð.

Mótefni gegn tóþótecani er ekki þekkt. Frekari meðferð byggist á klínískum ábendingum eða fyrirmælum eitrunarmiðstöðvar ef hún er til staðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX17.

Verkunarháttur

Í æxlishefjandi verkun tóþótecan felst hömlun á tóþóísómerasa-I, ensími sem tekur náinn þátt í eftirmyndun DNA þar sem það losar um snúningsspennu sem verður framan við staðinn þar sem DNA-keðjan opnast. Tóþótecan hamlar tóþóísómerasa-I með tengingu ensímsins og DNA-þáttanna (covalent complex) sem er millistig í efnaferlinu. Hömlun tóþótecan á tóþóísómerasa-I kemur af stað rofi stakra próteintengdra DNA-þráða í frumunni.

Verkun og öryggi

Krabbamein í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp að nýju

Í samanburðarrannsókn á tóþótecani (n=112) og paclitaxeli (n=114) hjá sjúklingum sem áður höfðu verið meðhöndlaðir vegna krabbameins í eggjastokkum með lyfjameðferð byggða á platínu var svörunartíðni (95 % CI) 20,5 % (13 %, 28 %) á móti 14 % (8 %, 20 %) og miðgildi tíma fram að svörun 19 vikur á móti 15 vikum (áhættuhlutfall 0,7 [0,6; 1,0]), fyrir tóþótecan annars vegar og

paclitaxel hins vegar. Í heild var miðgildi lifunar 62 vikur fyrir tóþótecan á móti 53 vikum fyrir paclitaxel (áhættuhlutfall 0,9 [0,6; 1,3]).

Svörun í öllu ferlinu fyrir krabbamein í eggjastokkum (n=392, allar höfðu áður verið meðhöndlaðar með cisplatíni eða cisplatíni og paclitaxel) var 16 %. Miðgildi tíma fram að svörun í klínískum rannsóknum var 7,6-11,6 vikur. Hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir cisplatínmeðferð eða sem fengu bakslag innan þriggja mánaða (n=186) var svörun 10 %.

Þessar niðurstöður ætti að meta í samhengi við öryggi lyfsins í heild, sérstaklega við hin marktæku eituráhrif á blóð (sjá kafla 4.8).

Viðbótaryfirlitsgreining var gerð á gögnum frá 523 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem hafði tekið sig upp að nýju. Í heildina greindist full eða hlutasvörun hjá 87, þar af 13 sem áttu sér stað við 5. eða 6. meðferðarlotu og 3 sem áttu sér stað seinna. Hjá sjúklingum sem fengu fleiri en 6 meðferðarlotur lauk 91 % rannsókninni eins og gert hafði verið ráð fyrir eða fékk meðferð þar til sjúkdómurinn ágerðist. Aðeins 3 % hættu vegna aukaverkana.

Smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju

Í III. stigs rannsókn (rannsókn 478) var tóþótecan til inntöku ásamt bestu stuðningsmeðferð (Best Supportive Care -BSC) (n=71) borið saman við bestu stuðningsmeðferð eina sér (n=70) hjá sjúklingum með sjúkdóm, sem hafði tekið sig upp að nýju eftir fyrstu meðferð (miðgildi tíma fram að versnun [TPP] (eftir fyrstu meðferð): 84 dagar fyrir tóþótecan til inntöku og BSC, 90 dagar fyrir BSC eingöngu) og þegar ekki var talið henta að gefa aftur krabbameinslyfjameðferð í æð. Í hópnum sem fékk tóþótecan til inntöku og BSC kom fram tölfræðilega marktæk aukning í heildarlifun samanborið við hópinn sem fékk BSC eingöngu (Log-rank p=0,0104). Óleiðrétt áhættuhlutfall hópsins sem fékk tóþótecan til inntöku og BSC miðað við hópinn sem fékk BSC eingöngu var 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Miðgildi lifunar hjá sjúklingum sem fengu tóþótecan og BSC var 25,9 vikur (95 % CI 18,3; 31,6) í samanburði við 13,9 vikur (95 % CI 11,1; 18,6) hjá sjúklingum sem fengu BSC eingöngu (p=0,0104).

Tilkynningar frá sjúklingum sjálfum varðandi einkenni samkvæmt opnu (unblinded) mati sýndu skýra tilhneigingu hvað varðar einkennabundinn ávinning af tóþótecani til inntöku og BSC.

Ein II. stigs rannsókn (rannsókn 065) og ein III. stigs rannsókn (rannsókn 396) voru framkvæmdar til að meta verkun tóþóteccans til inntöku í samanburði við tóþótecan til notkunar í bláæð hjá sjúklingum með sjúkdóm sem hafði tekið sig upp að nýju ≥ 90 dögum eftir að einni fyrri meðferðaráætlun með krabbameinslyfjum var lokið (sjá töflu 1). Samkvæmt sjúklingum sjálfum við opið (unblinded) mat samkvæmt einkennaskala, í báðum þessum rannsóknum, dró álíka mikið úr einkennum eftir notkun tóþóteccans til inntöku og tóþóteccans í bláæð hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju og svaraði meðferðinni.

Tafla 1. Samantekt á niðurstöðum varðandi lifun, tíðni svörunar og tíma fram að versnun hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem fengu meðferð með tóþótecani til inntöku eða tóþótecani til notkunar í bláæð

	Rannsókn 065		Rannsókn 396	
	Tóþótecan til inntöku	Tóþótecan til notkunar í bláæð	Tóþótecan til inntöku	Tóþótecan til notkunar í bláæð
	(N=52)	(N=54)	(N=153)	(N=151)
Lifun, miðgildi (vikur) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Tíðni svörunar (%) (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)

Munur í tíðni svörunar (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Tími fram að versnun, miðgildi (vikur) (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)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk meðferð.

CI = Öryggismörk.

Í annarri slembiraðaðri, III. stigs rannsókn var borin saman virkni tópotecans sem gefið var í bláæð og cýclófosfamíðs, doxórubicíns og vincristíns (CAV) hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem var næmt fyrir meðferð og tekið hefur sig upp að nýju. Heildarsvörunarhlutfall var 24,3 % hjá tópotecani samanborið við 18,3 % hjá CAV hópnum. Miðgildi tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna var svipaður í hópnum tveimur (annars vegar 13,3 vikur og hins vegar 12,3 vikur). Miðgildi lifunar í hópnum tveimur var annars vegar 25,0 vikur og hins vegar 24,7 vikur. Áhættuhlutfall (hazard ratio) lifunar með tópotecani í bláæð samanborið við CAV var 1,04 (95 % CI 0,78-1,40).

Svörunarhlutfall fyrir tópotecan í rannsóknum á smáfrumukrabbameini (n = 480) hjá sjúklingum með sjúkdóm sem var næmur fyrir upphafsmeðferð en hafði tekið sig upp að nýju, var 20,2 %. Miðgildi lifunar var 30,3 vikur (95 % CI: 27,6; 33,4).

Í hópi sjúklinga með smáfrumukrabbamein í lungum sem var erfitt viðureignar (þeir sem ekki svöruðu upphafsmeðferð) var svörunarhlutfall fyrir tópotecan 4,0 %.

Krabbamein í leghálsi

Í slembiraðaðri III. stigs samanburðarrannsókn, sem gerð var af „Gynaecological Oncology Group“ (GOG 0179), var tópotecan ásamt cisplatíni (n=147) borið saman við cisplatín eitt sér (n=146) við meðferð á krabbameini í leghálsi sem var vefjafræðilega staðfest, þrálátt, endurtekið eða skilgreint á stigi IVB, þar sem lækning með skurðaðgerð og/eða geislameðferð var ekki talin henta. Tópotecan ásamt cisplatíni var tölfræðilega marktækt árangursríkara m.t.t. heildarlifunar, í samanburði við cisplatín eitt sér, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir milligreiningu (interim analysis) (Log-rank p =0,033).

Tafla 2. Rannsóknarniðurstöður Rannsókn GOG-0179

Þýði skv. meðferðaráætlun (ITT)		
	Cisplatín 50 mg/m² á degi 1 á 21 dags fresti	Cisplatín 50 mg/m² á degi 1 + tópotecan 0,75 mg/m² á degi 1-3 á 21 dags fresti
Lifun (mánuðir)	(n= 146)	(n = 147)
Miðgildi (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,76 (0,59;-0,98)	
Log rank p-gildi	0,033	
Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum		
	Cisplatín	Tópotecan/cisplatín
Lifun (mánuðir)	(n = 46)	(n = 44)

Miðgildi (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum		
	Cisplatín	Tópótecan/cisplatín
Lifun (mánuðir)	(n= 72)	(n = 69)
Miðgildi (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Hjá sjúklingum (n = 39) þar sem sjúkdómurinn tók sig upp að nýju innan 180 daga eftir meðferð með cisplatíni og geislum, var miðgildi lifunar hjá þeim sem fengu tópotecan ásamt cisplatíni 4,6 mánuðir (95 % CI: 2,6; 6,1) á móti 4,5 mánuðum (95 % CI: 2,9; 9,6) hjá þeim sem fengu cisplatín og áhættuhlutfallið var 1,15 (0,59; 2,23). Hjá þeim sjúklingum (n = 102) þar sem sjúkdómurinn tók sig upp að nýju eftir 180 daga, var miðgildi lifunar hjá þeim sem fengu tópotecan ásamt cisplatíni 9,9 mánuðir (95 % CI: 7; 12,6) á móti 6,3 mánuðum (95 % CI: 4,9; 9,5) hjá þeim sem fengu cisplatín og áhættuhlutfallið var 0,75 (0,49; 1,16).

Börn

Tópotecan var einnig metið hjá börnum, en aðeins takmarkaðar upplýsingar um öryggi og verkun liggja fyrir.

Í opinni rannsókn á börnum (n = 108, aldurshópur: ungbörn – 16 ára) með endurtekin eða vaxandi æxli, var tópotecan gefið með upphafsskammti 2,0 mg/m² í innrennsli á 30 mínútum í fimm daga og endurtekið með þriggja vikna millibili í allt að eitt ár eftir því hver svörunin við meðferðinni var. Á meðal æxlistegunda voru Ewing sarkmei (Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumour), taugakímfrumuæxli (neuroblastoma), beinkímfrumuæxli (osteoblastoma), og rákvöðvasarkmei (rhabdomyosarcoma). Æxlishefjandi áhrif sáust fyrst og fremst hjá sjúklingum með taugakímfrumuæxli. Eituráhrif tópotecans hjá börnum með endurtekin æxli og æxli sem tóku sig upp aftur voru svipuð þeim sem áður hafa sést hjá fullorðnum sjúklingum. Í þessari rannsókn, fengu 46 (43 %) sjúklingar G-CSF í 192 (42,1 %) lotum; 65 (60 %) fengu rauðkornaþykkni í 139 (30,5 %) lotum og 50 (46 %) fengu blóðflögur í 159 (34,9 %) lotum. Með hliðsjón af skammtatakmarkandi eituráhrifum vegna beinmergsbælingar hefur hámarksskammtur sem þolist verið skilgreindur 2,0 mg/m²/dag með G-CSF og 1,4 mg/m²/dag án G-CSF, í rannsóknum á lyfjahvörfum hjá börnum með æxli sem taka sig upp að nýju (sjá kafla 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Eftir gjöf skammta frá 0,5 til 1,5 mg/m² af tópotecani í æð sem innrennsli á 30 mínútum daglega í fimm daga, var plasmaúthreinsun tópotecans há, 62 l/klst. (SD 22), samsvarandi um það bil 2/3 af blóðstreymi um lifur. Tópotecan hafði líka stórt dreifirúmmál eða um 132 l (SD 57) og tiltölulega stuttan helmingunartíma eða 2-3 klukkustundir. Samanburður á gildum lyfjahvarfa benti ekki til neinna breytinga þá fimm daga sem tópotecan var gefið. Flatarmál undir ferli (AUC) jókst um það bil í hlutfalli við aukinn skammt. Lítil eða engin uppsöfnun verður á tópotecani við endurtekna daglega skömmtun og ekkert bendir til að breytingar verði á lyfjahvörfum eftir endurtekna skömmtun. Forklínískar rannsóknir benda til lítillar próteinbindingar tópotecans í plasma (35 %) og dreifing á milli blóðfrumna og plasma var nokkuð einsleit.

Umbrot

Brotthvarf tópotecans hefur einungis verið rannsakað að hluta í mönnum. Helsta úthreinsunarleið tópotecans er með vatnsrofi laktónhringsins, til myndunar á karboxýlati, þar sem hringurinn hefur opnast.

Innan við 10 % af brotthvarfi tópotecans er vegna umbrota. N-desmetýl umbrotsefni sem mælt hefur með svipaða eða minni virkni en óbreytta efnið við mælingar í frumum, greindist í þvagi, plasma og hægðum. Meðalhluftfall á milli flatarmáls undir ferli (AUC) fyrir umbrotsefni:óbreytt efni var <10 % bæði fyrir heildartópotecan og tópotecanlaktón. O-glúkúróníð umbrotsefni tópotecans og N-desmetýltópotecans hafa greinst í þvagi.

Brotthvarf

Heildarheimtur tópotecan-tengds efnis eftir fimm daglega skammta af tópotecani voru 71 til 76 % af gefnum skömmtum í bláæð. Um það bil 51 % var skilið út sem heildar tópotecan og 3 % voru skilin út sem N-desmetýltópotecan í þvagi. 18 % af brotthvarfi heildartópotecans var með hægðum á meðan brotthvarf N-desmetýltópotecans í hægðum var 1,7 %. Í heildina var N-desmetýl umbrotsefnið að meðaltali innan við 7 % (á bilinu 4-9 %) af öllu tópotecan-tengdu efni sem greindist í þvagi og hægðum. Tópotecan-O-glúkúróníð og N-desmetýltópotecan-O-glúkúróníð í þvagi voru innan við 2,0 %.

In vitro gögn þar sem lifrarfrymisagnir úr mönnum voru notaðar, sýna fram á myndun lítills magns af N-afmetýleruðu tópotecani. Við tilraunir *in vitro* hindraði tópotecan hvorki P450-ensímin CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eða CYP4A í mönnum, né frumuensímin tvíhýdrópýrimidín- eða xantín-oxídasa.

Þegar tópotecan var gefið í samsettri meðferð með cisplatíni (cisplatín á degi 1, tópotecan á degi 1 til 5) hafði úthreinsun tópotecans minnkað á degi 5 í samanburði við dag 1 (19,1 l/klst./m² í samanburði við 21,3 l/klst./m² [n = 9]) (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Plasmaúthreinsun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (bílírúbín í sermi á bilinu 1,5 til 10 mg/dl) minnkaði í um 67 % borið saman við samanburðarhóp sjúklinga. Helmingunartími tópotecans lengdist um 30 % en engin greinileg breyting varð á dreifingarrúmmáli. Plasmaúthreinsun á heildartópotecani (virkt og óvirkt form) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi minnkaði aðeins um 10 % miðað við samanburðarhóp.

Skert nýrnastarfsemi

Plasmaúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 41-60 ml/mín.) minnkaði í um 67 % miðað við samanburðarhóp. Dreifingarrúmmál minnkaði lítillega og helmingunartími lengdist þannig aðeins um 14 %. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi minnkaði plasmaúthreinsun tópotecans í 34 % þess gildis sem hann hafði hjá samanburðarhópnum. Meðalhelmingunartíminn jókst úr 1,9 klukkustundum í 4,9 klukkustundir.

Aldur/líkamsþyngd

Við rannsóknir á ákveðnum hópum fólks hafði fjöldi þátta, meðal annars aldur, líkamsþyngd og skinnholsvökvi, engin mikilvæg áhrif á úthreinsun tópotecans í heild (á virku og óvirku formi).

Börn

Lyfjahlvörf tópotecans, sem gefið var í innrennsli á 30 mínútum í fimm daga, voru metin í tveimur rannsóknum. Í annarri rannsókninni voru skammtar á bilinu 1,4 til 2,4 mg/m² gefnir börnum (2 ára að 12 ára, n = 18), unglíngum (12 ára að 16 ára, n = 9) og ungum fullorðnum (á aldrinum 16 til 21 árs, n = 9), sem höfðu æxli sem tóku sig upp að nýju. Í hinn rannsókninni voru skammtar á bilinu 2,0 til 5,2 mg/m² gefnir börnum (n = 8), unglíngum (n = 3) og ungum fullorðnum (n = 3) með hvítblæði. Í þessum rannsóknum var enginn sýnilegur munur á lyfjahlvörfum tópotecans hjá börnum, unglíngum og ungum fullorðnum sjúklingum með æxli eða hvítblæði, en upplýsingarnar eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga afdráttarlausar ályktanir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vegna verkunarháttar, hefur tópotecan eituráhrif á erfðæfni í frumum spendýra (eitlaæxlafrumur í músum og eitlafrumur í mönnum) *in vitro* og frumum í beinmerg músa *in vivo*. Tópotecan olli einnig dauða fósturvísis/fósturs þegar það var gefið rottum og kanínum.

Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun með tópotecani hjá rottum komu ekki fram nein áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra; hins vegar kom fyrir að mörg egg losnuðu samtímis (super-ovulation) og missir fyrir hreiðrun jókst svolítið.

Hættan á krabbameinsvaldandi áhrifum tópotecans hefur ekki verið rannsökuð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vínsýra (E334)

Saltsýra (E507) (til að stilla sýrustig)

Natríumhýdroxíð (E524) (til að stilla sýrustig)

Vatn til inndælingar

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnuð hettuglös

30 mánuðir

Þynnt lausn

Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 12 klst. við lægri hita en 25°C og 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem haft er eftirlit með.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri (gerð I) með tappa úr brómóbútýlgúmmí, álinnsigli og plastloki sem smellt er af, sem inniheldur 1 ml eða 4 ml af þykkn

Topotecan Teva fæst í pappáöskjum með 1 eða 5 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir

Beita skal venjulegum aðferðum við rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja, en þær eru:

- Kenna skal starfsfólki að þynna lyfið.
- Barnshafandi konur eiga ekki að vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við þynningu lyfsins skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur, hlífðargleraugu og hanska.
- Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eða augu skal strax skola það burt með miklu vatni.
- Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merkta poka og brennt við háan hita. Fljótandi úrgangi má skola niður með miklu vatni.

Þynning

Þykknið er ljósgult á lit og inniheldur 1 mg af tópotecan í hverjum ml. Viðeigandi rúmmál af þykkniinu skal þynna með annað hvort 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríð til innrennslis eða 50 mg/ml (5 %) glúkósa til innrennslis þar til lokastyrkur innrennslislausnarinnar verður milli 25 og 50 míkrog/ml tópotecan.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Topotecan Teva 1 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
EU/1/09/552/001/IS- 1 hettuglas
EU/1/09/552/002/IS- 5 hettuglös

Topotecan Teva 4 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn
EU/1/09/552/003/IS- 1 hettuglas
EU/1/09/552/004/IS- 5 hettuglös

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. september 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. júní 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Topotecan Teva 1 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
topotecan

2. VIRK(T) EFNI

1 ml innrennslisþykkni, lausnar, inniheldur 1 mg tópotecan (sem hýdróklóríð).
Hvert hettuglas inniheldur 1 mg tópotecan (sem hýdróklóríð) í 1 ml þykkni.

3. HJÁLPAFENI

Vínsýra (E334), saltsýra (E507) (til að stilla pH), natríumhýdroxíð (E524) (til að stilla pH) og vatn til inndælingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 1 ml (1 mg tópotecan)

5 hettuglös með 1 ml (1 mg tópotecan)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI, sérstakar leiðbeiningar varðandi meðhöndlun (sjá fylgiseðil)

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Upplýsingar um geymsluþol þynntrar lausnar eru í fylgiseðli.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/552/001/IS- 1 hettuglas
EU/1/09/552/002/IS- 5 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Topotecan Teva 1 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
topotecan
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNÆÐ

Frumudrepandi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Topotecan Teva 4 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn
topotecan

2. VIRK(T) EFNI

1 ml innrennslisþykkni, lausnar, inniheldur 1 mg tópotecan (sem hýdróklóríð).
Hvert hettuglas inniheldur 4 mg tópotecan (sem hýdróklóríð) í 4 ml þykkni.

3. HJÁLPAREFNI

Vínsýra (E334), saltsýra (E507) (til að stilla pH), natríumhýdroxíð (E524) (til að stilla pH) og vatn til inndælingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 4 ml (4 mg tópotecan)
5 hettuglös með 4 ml (4 mg tópotecan)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI, sérstakar leiðbeiningar varðandi meðhöndlun (sjá fylgiseðil)

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Upplýsingar um geymsluþol þynntrar lausnar eru í fylgiseðli.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/552/003/IS- 1 hettuglas
EU/1/09/552/004/IS- 5 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglasi

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Topotecan Teva 4 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn
topotecan
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

4 ml

6. ANNAÐ

Frumudrepandi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Topotecan Teva 1 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn tópótecan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Topotecan Teva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Topotecan Teva
3. Hvernig nota á Topotecan Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Topotecan Teva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Topotecan Teva og við hverju það er notað

Topotecan Teva hjálpar til við að drepa æxlisfrumur.

Topotecan Teva er notað við meðhöndlun á:

- **krabbameini í eggjastokkum og smáfrumukrabbameini í lungum** sem hefur tekið sig upp að nýju eftir lyfjameðferð
- **langt gengnu krabbameini í leghálsi** ef skurðaðgerð eða geislameðferð er ekki möguleg. Til meðferðar gegn leghálskrabbameini er Topotecan Teva gefið ásamt öðru lyfi sem nefnist cisplatín.

2. Áður en byrjað er að nota Topotecan Teva

Ekki má nota Topotecan Teva

- ef þú ert með ofnæmi fyrir tópotecani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með barn á brjósti;
- ef blóðkorn eru of fá. Læknirinn segir hvort svo sé, samkvæmt niðurstöðum síðustu blóðrannsóknar.

→**Láttu lækinn vita** ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita áður en Topotecan Teva er notað:

- ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Topotecan Teva. Ekki er mælt með notkun Topotecan Teva hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi;
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Topotecan Teva. Ekki er mælt með notkun Topotecan Teva hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi;
- ef þú ert með lungnasjúkdóm, eða hefur áður fengið geislameðferð eða lyf sem haft hafa áhrif á lungun (sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“);
- ef þú ert með óvenjulegt mar eða blæðingar (sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“);
- ef þú ert mjög veik/-ur.

Notkun annarra lyfja samhliða Topotecan Teva

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Þungaðar konur eiga ekki að nota Topotecan Teva nema það sé bráðnauðsynlegt. Láttu lækninn umsvifalaust vita ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð.

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota virka getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun á meðan á meðferð stendur.

Karlmenn sem vilja geta barn skulu leita ráða hjá læknum varðandi barneignir eða meðferð.

Ekki vera með barn á brjósti ef þú ert í meðferð með Topotecan Teva.

Akstur og notkun véla

Topotecan Teva getur valdið þreytu eða slappleika.

Ef þú finnur fyrir þreytu eða slappleika skaltu ekki aka eða nota vélar.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Topotecan Teva

Skammturinn af Topotecan Teva sem þér er gefinn miðast við:

- þann sjúkdóm sem meðferðin beinist gegn
- líkamsyfirborð mælt í fermetrum
- niðurstöður blóðrannsóknna sem gerðar verða fyrir og meðan á meðferð stendur.
- hversu vel þú þolir meðferðina.

Krabbamein í eggjastokkum og smáfrumukrabbamein í lungum

Venjulegur skammtur er 1,5 mg á fermetra af líkamsyfirborði einu sinni á dag í fimm daga. Þessi meðferðarlota er venjulega endurtekin á þriggja vikna fresti.

Krabbamein í leghálsi

Venjulegur skammtur er 0,75 mg á fermetra af líkamsyfirborði einu sinni á dag í þrjá daga. Þessi meðferðarlota er venjulega endurtekin á þriggja vikna fresti.

Í meðferð gegn krabbameini í leghálsi er Topotecan Teva gefið ásamt öðru lyfi sem nefnist cisplatín. Frekari upplýsingar um cisplatín má finna í viðeigandi fylgiseðli.

Reynsla hjá börnum er takmörkuð og því er ekki mælt með meðferð þeirra með lyfinu.

Hvernig Topotecan Teva er útbúið

Topotecan Teva er afhent sem innrennslisþykkni, lausn. Þykknið verður að þynna áður en það er gefið.

Hvernig Topotecan Teva er gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér þynnta Topotecan Teva lausn með innrennslis (dreypi), venjulega í handlegg á um 30 mínútum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Þú verður að láta lækninn vita án tafar ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum. Þær gætu krafist innlagnar á sjúkrahús og jafnvel verið lífshættulegar.

- **Sýkingar** (mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)), með einkennum á borð við:
 - hita
 - almennri heilsu þinni hrakar verulega
 - staðbundin einkenni, svo sem særindi í hálsi eða sviði við þvaglát
 - miklir kviðverkir, hiti og hugsanlega niðurgangur (í mjög sjaldgæfum tilfellum blóðugur) geta bent til ristilbólgu (neutropenic colitis).

Topotecan Teva kann að draga úr getu þinni til að berjast við sýkingar.

- **Lungnabólga** (mjög sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)), með einkennum á borð við:
 - öndunarörðugleika
 - hósta
 - hita

Þú ert í meiri hættu á að fá þessa alvarlegu aukaverkun (millivefslungnasjúkdóm) ef þú ert með lungnasjúkdóm fyrir, hefur fengið geislameðferð á lungu, eða hefur áður tekið lyf sem valda lungnaskemmdum. (sjá einnig kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Topotecan Teva“).

Aðrar aukaverkanir Topotecan Teva eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Almennur slappleiki og þreyta, sem geta verið einkenni blóðleysis. Í sumum tilvikum getur verið þörf á blóðgjöf.
- Óvenjulegt mar eða blæðingar, stundum verulegt, vegna fækkunar blóðflagna í blóðinu.
- Óeðlilega fáar hvítfrumur (hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð) sem fylgt getur hiti og merki um sýkingu.
- Þyngdartap og lystarleysi, þreyta, slappleiki.
- Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, hægðatregða.
- Bólga og sár í munni, hálsi, tungu eða gómi.
- Hití.
- Hárlos.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun allra blóðfrumna (blóðfrumnafæð).
- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. útbrot).
- Gul húð vegna óeðlilegrar lifrarstarfsemi.
- Kláði
- Alvarleg sýking (blóðsýking).
- Slappleiki.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í vörum, andliti eða hálsi sem leiðir til öndunarerfiðleika, útbrot eða ofsakláði, bráðaofnæmislost (mikil lækkun á blóðþrýstingi, fölleiki, skjálfti, veikur púls, minnkuð meðvitund).
- Skyndilegur þroti í húð og slímhúð (t.d. hálsi og tungu) vegna vökvasöfnunar (ofsabjúgur)
- Útbrot með kláða (ofsakláði).

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Blæðingar út í vefi (utanæðablæðing).

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Alvarlegir kviðverkir, ógleði, blóðug uppköst, svartar eða blóðugar hægðir (mögulega vegna rofs í meltingarvegi).
- Eymсли í munni, kyngingarörðugleikar, kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, blóð í hægðum (mögulega einkenni bólgu í slímhúð munnsins, magans og/eða þörmum [slímhimnubólga]).

Láttu lækninn vita ef einhverjar þessara aukaverkana valda óþægindum.

Ef þú ert í meðferð gegn krabbameini í leghálsi gætu komið fram aukaverkanir vegna hins lyfsins (cisplatíns) sem þér er gefið ásamt Topotecan Teva.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Topotecan Teva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðum og hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Þynnt lausn

Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 12 klst. við lægri hita en 25°C og 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem haft er eftirlit með.

Ekki skal nota Topotecan Teva ef agnir eru sjáanlegar eða lausnin er gruggug.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumuskemmandi efni.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Topotecan Teva

- Virka innihaldsefnið er tópotecanhýdróklóríð. Eitt hettuglas með 1 ml af þykkni inniheldur 1 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru vínsýra (E334), saltsýra (E507), natríumhýdroxíð (E524) og vatn.

Útlit Topotecan Teva og pakkningastærðir

Topotecan Teva er gegnsær, ljósgulur vökvi í litlausu hettuglasi úr gleri, með brómóbútýlgúmmítappa, álinnsigli og loki sem smellt er af.

Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af innrennslisþykkni, lausn. Topotecan Teva er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 glas eða 5 glös. Ekki eru allar pakkningastærðir markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandi

Framleiðandi

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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 A.E.
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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**Leiðbeiningar varðandi þynningu, geymslu og förgun Topotecan Teva****Þynning**

Þykknið er ljósgult á lit og inniheldur 1 mg per ml af tópotecan. Viðeigandi rúmmál af upplausninni skal þynna með annað hvort 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríð til innrennslis eða 50 mg/ml (5 %) glúkósa til innrennslis þar til lokastyrkur innrennslislausnarinnar verður milli 25 og 50 míkrog/ml tópotecan.

Geymsla á þyntri lausninni

Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 12 klst. við lægri hita en 25°C og 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem haft er eftirlit með.

Meðhöndlun og förgun

Beita skal venjulegum aðferðum til réttar meðhöndlunar og förgunar æxlishefjandi lyfja:

- Starfsfólk skal þjálfað í að þynna lyfið.
- Þungaðar konur skulu ekki vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við þynningu lyfsins skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur, hlífðargleraugu og hanska.
- Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eða augu skal strax skola það burt með miklu vatni.
- Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merкта poka og brennt við háan hita.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Topotecan Teva 4 mg/4 ml innrennslisþykkni, lausn tópótecan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Topotecan Teva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Topotecan Teva
3. Hvernig nota á Topotecan Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Topotecan Teva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Topotecan Teva og við hverju það er notað

Topotecan Teva hjálpar til við að drepa æxlisfrumur.

Topotecan Teva er notað við meðhöndlun á:

- **krabbameini í eggjastokkum og smáfrumukrabbameini í lungum** sem hefur tekið sig upp að nýju eftir lyfjameðferð
- **langt gengnu krabbameini í leghálsi** ef skurðaðgerð eða geislameðferð er ekki möguleg. Til meðferðar gegn leghálskrabbameini er Topotecan Teva gefið ásamt öðru lyfi sem nefnist cisplatín.

2. Áður en byrjað er að nota Topotecan Teva

Ekki má nota Topotecan Teva

- ef þú ert með ofnæmi fyrir tópotecani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með barn á brjósti;
- ef blóðkorn eru of fá Læknirinn segir hvort svo sé, samkvæmt niðurstöðum síðustu blóðrannsóknar.

→**Láttu lækninn vita** ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita áður en Topotecan Teva er notað: ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Topotecan Teva. Ekki er mælt með notkun Topotecan Teva hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi;
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Topotecan Teva. Ekki er mælt með notkun Topotecan Teva hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi;
- ef þú ert með lungnasjúkdóm, eða hefur áður fengið geislameðferð eða lyf sem haft hafa áhrif á lungun (sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“);
- ef þú ert með óvenjulegt mar eða blæðingar (sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“);
- ef þú ert mjög veik/-ur.

Notkun annarra lyfja samhliða Topotecan Teva

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga og brjóstgjöf

Þungaðar konur eiga ekki að nota Topotecan Teva nema það sé bráðnauðsynlegt. Láttu lækinn umsvifalaust vita ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð.

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota virka getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun á meðan á meðferð stendur.

Karlmenn sem vilja geta barn skulu leita ráða hjá læknum varðandi barneignir eða meðferð.

Ekki vera með barn á brjósti ef þú ert í meðferð með Topotecan Teva.

Akstur og notkun véla

Topotecan Teva getur valdið þreytu eða slappleika.

Ef þú finnur fyrir þreytu eða slappleika skaltu ekki aka eða nota vélar.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Topotecan Teva

Skammturinn af Topotecan Teva sem þér er gefinn miðast við:

- þann sjúkdóm sem meðferðin beinist gegn
- líkamsyfirborð mælt í fermetrum
- niðurstöður blóðrannsóknna sem gerðar verða fyrir og meðan á meðferð stendur.
- hversu vel þú þolir meðferðina.

Krabbamein í eggjastokkum og smáfrumukrabbamein í lungum

Venjulegur skammtur er 1,5 mg á fermetra af líkamsyfirborði einu sinni á dag í fimm daga. Þessi meðferðarlota er venjulega endurtekin á þriggja vikna fresti.

Krabbamein í leghálsi

Venjulegur skammtur er 0,75 mg á fermetra af líkamsyfirborði einu sinni á dag í þrjá daga. Þessi meðferðarlota er venjulega endurtekin á þriggja vikna fresti.

Í meðferð gegn krabbameini í leghálsi er Topotecan Teva gefið ásamt öðru lyfi sem nefnist cisplatín. Frekari upplýsingar um cisplatín má finna í viðeigandi fylgiseðli.

Reynsla hjá börnum er takmörkuð og því er ekki mælt með meðferð þeirra með lyfinu.

Hvernig Topotecan Teva er útbúið

Topotecan Teva er afhent sem innrennslisþykni, lausn. Þyknið verður að þynna áður en það er gefið.

Hvernig Topotecan Teva er gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér þynnta Topotecan Teva lausn með innrennsli (dreypi), venjulega í handlegg á um 30 mínútum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Þú verður að láta lækinn vita án tafar ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum. Þær gætu krafist innlagnar á sjúkrahús og jafnvel verið lífshættulegar.

- **Sýkingar** (mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)), með einkennum á borð við:
 - hita

- almennri heilsu þinni hrakar verulega
- staðbundin einkenni, svo sem særindi í hálsi eða sviði við þvaglát
- miklir kviðverkir, hiti og hugsanlega niðurgangur (í mjög sjaldgæfum tilfellum blóðugur) geta bent til ristilbólgu (neutropenic colitis).

Topotecan Teva kann að draga úr getu þinni til að berjast við sýkingar.

- **Lungnabólga** (mjög sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)), með einkennum á borð við:
 - öndunarörðugleika
 - hósta
 - hita

Þú ert í meiri hættu á að fá þessa alvarlegu aukaverkun (millivefslungnasjúkdóm) ef þú ert með lungnasjúkdóm fyrir, hefur fengið geislameðferð á lungu, eða hefur áður tekið lyf sem valda lungnaskemmdum. (sjá einnig kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Topotecan Teva“).

Aðrar aukaverkanir Topotecan Teva eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Almennur slappleiki og þreyta, sem geta verið einkenni blóðleysis. Í sumum tilvikum getur verið þörf á blóðgjöf.
- Óvenjulegt mar eða blæðingar, stundum verulegt, vegna fækkunar blóðflagna í blóðinu.
- Óeðlilega fáar hvítfrumur (hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð) sem fylgt getur hiti og merki um sýkingu.
- Þyngdartap og lystarleysi, þreyta, slappleiki.
- Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, hægðatregða.
- Bólga og sár í munni, hálsi, tungu eða gómi.
- Hiti.
- Hárlos.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun allra blóðfrumna (blóðfrumnafæð).
- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. útbrot).
- Gul húð vegna óeðlilegrar lifrarstarfsemi.
- Kláði
- Alvarleg sýking (blóðsýking).
- Slappleiki.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í vörum, andliti eða hálsi sem leiðir til öndunarerfiðleika, útbrot eða ofsakláði, bráðaofnæmislost (mikil lækun á blóðþrýstingi, fölleiki, skjálfti, veikur púls, minnkuð meðvitund).
- Skyndilegur þroti í húð og slímhúð (t.d. hálsi og tungu) vegna vökvasöfnunar (ofsabjúgur)
- Útbrot með kláða (ofsakláði).

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Blæðingar út í vefi (utanæðablæðing).

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Alvarlegir kviðverkir, ógleði, blóðug uppköst, svartar eða blóðugar hægðir (mögulega vegna rofs í meltingarvegi).
- Eymsli í munni, kyngingarörðugleikar, kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, blóð í hægðum (mögulega einkenni bólgu í slímhúð munnsins, magans og/eða þörmum [slímhimnubólga]).

Láttu lækninn vita ef einhverjar þessara aukaverkana valda óþægindum.

Ef þú ert í meðferð gegn krabbameini í leghálsi gætu komið fram aukaverkanir vegna hins lyfsins (cisplatíns) sem þér er gefið ásamt Topotecan Teva.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Topotecan Teva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðum og hettuglasi á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Þynnt lausn

Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 12 klst. við lægri hita en 25°C og 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem haft er eftirlit með.

Ekki skal nota Topotecan Teva ef agnir eru sjáanlegar eða lausnin er gruggug.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumuskemmandi efni.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Topotecan Teva

- Virka innihaldsefnið er tópotecanhýdróklóríð. Eitt hettuglas með 1 ml af þykkni inniheldur 4 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru vínsýra (E334), saltsýra (E507), natríumhýdroxíð (E524) og vatn.

Útlit Topotecan Teva og pakkningastærðir

Topotecan Teva er gegnsær, ljósgulur vökvi í litlausu hettuglasi úr gleri, með brómóbútýlgúmmítappa, álinnsigli og loki sem smellt er af.

Hvert hettuglas inniheldur 4 ml af innrennislisþykkni, lausn. Topotecan Teva er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 1 glas eða 5 glös. Ekki eru allar pakkningastærðir markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Teva B.V.
Swensweg 5

2031GA Haarlem
Hollandi

Framleiðandi

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

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 A.E.
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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

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

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

Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu/>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**Leiðbeiningar varðandi þynningu, geymslu og förgun Topotecan Teva****Þynning**

Þykknið er ljósgult á lit og inniheldur 1 mg per ml af tópotecan. Viðeigandi rúmmál af upplausninni skal þynna með annað hvort 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríð til innrennslis eða 50 mg/ml (5 %) glúkósa til innrennslis þar til lokastyrkur innrennslislausnarinnar verður milli 25 og 50 míkrog/ml tópotecan.

Geymsla á þynntri lausninni

Með hliðsjón af hugsanlegri örverumengun á að nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og ætti almennt ekki að vera lengri en 12 klst. við lægri hita en 25°C og 24 klst. við 2 til 8°C, nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem haft er eftirlit með.

Meðhöndlun og förgun

Beita skal venjulegum aðferðum til réttar meðhöndlunar og förgunar æxlishefjandi lyfja:

- Starfsfólk skal þjálfað í að þynna lyfið.
- Þungaðar konur skulu ekki vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við þynningu lyfsins skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur, hlífðargleraugu og hanska.
- Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eða augu skal strax skola það burt með miklu vatni.
- Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merкта poka og brennt við háan hita.

Löggilding RSI: ...