

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában).

Egy injekciós üveg 4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz 4 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta, halványsárga folyadék. pH = 2,0-2,6.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A topotekán monoterápiában javasolt:

- metasztatikus ovariumcarcinomás betegek kezelésére az elsővonalbeli, ill. későbbi terápia sikertelensége esetén.
- relapszusos kissejtes tüdőcarcinómában (SCLC) szenvedő betegek kezelésére, akiknél az elsővonalbeli terápia megismétlése nem tekinthető megfelelőnek (lásd 5.1 pont).

A topotekán ciszplatinnal kombinációban radioterápia után kiújuló cervix-carcinómában szenvedő betegek, valamint a betegség IVB stádiumában lévő betegek kezelésére javallott. Azoknak a betegeknek, akik korábban ciszplatint kaptak, hosszabb kezelésmentes időszakra van szükségük, a kombinációs terápia indokoltságának alátámasztása érdekében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A topotekán csak a citosztatikus kemoterápia alkalmazására specializált egységben, és csak a kemoterápiában jártas orvos felügyelete mellett alkalmazható (lásd 6.6 pont).

Adagolás

Ha a topotekánt ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák, a ciszplatin teljes alkalmazási előírását is el kell olvasni.

Az első topotekán-kezelés alkalmazása előtt a beteg kiindulási neutrophil granulocytaszáma legalább $1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszáma legalább $100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl kell legyen (transzfúzió után, ha szükséges).

Ovarium- és kissejtes tüdőcarcinoma

Kezdő adag

Javasolt adagja napi 1,5 mg/testfelület m^2 , legalább 30 perces intravénás infúzióban, öt egymást követő napon át adva, az egyes ciklusok elkezdése között három hetes szüneteket tartva. Ha a beteg jól tolerálja, a kezelés a betegség progressziójáig folytatható (lásd 4.8 és 5.1 pont).

További adagok

A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocyta-száma legalább $1 \times 10^9/l$, thrombocyta-száma legalább $100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocyta-szám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocyta-szám $< 0,5 \times 10^9/l$), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot napi 0,25 mg/m^2 -rel kell csökkenteni napi 1,25 $mg/testfelület\ m^2$ -re (vagy ha szükséges, a későbbiekben 1,0 $mg/testfelület\ m^2$ -re).

Hasonlóképpen kell csökkenteni az adagot, ha a thrombocyta-szám $25 \times 10^9/l$ alá csökken. A klinikai vizsgálatok során felfüggesztették a kezelést, ha a dózist 1,0 $mg/testfelület\ m^2$ /napig csökkentve a mellékhatások továbbra is fennálltak és még további adagcsökkentés vált szükségessé.

Cervix-carcinoma

Kezdő adag

A topotekán javasolt adagja 0,75 mg/m^2 /nap egy 30 perces intravénás infúzióban beadva az 1., 2. és 3. napon. A ciszplatint napi 50 mg/m^2 adagban intravénás infúzióban kell beadni az 1. napon, a topotekán adását követően. Ezt az adagolási sémát 21 naponként meg kell ismételni hat kezelési ciklusban, illetve a betegség progressziójáig.

További adagok

A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocyta-száma $\geq 1,5 \times 10^9/l$, thrombocyta-száma $\geq 100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje ≥ 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocyta-szám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocyta-szám $< 0,5 \times 10^9/l$), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot 20%-kal, napi 0,60 mg/m^2 -re kell csökkenteni a következő kezelési ciklusokban (vagy ha szükséges, a későbbiekben napi 0,45 mg/m^2 -re).

Hasonló módon csökkenteni kell az adagot, ha a thrombocyta-szám $25 \times 10^9/l$ alá csökken.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Monoterápia (ovarium- és kissejtes tüdőcarcinoma)

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 20 ml/perc). Ebben a betegcsoportban a topotekán alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Korlátozott számú adat alapján mérsékelt vesekárosodásban szenvedőknél a dózist csökkenteni kell. Ovarium- vagy kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknek 20-39 ml/perc közötti kreatinin-clearance esetén a topotekán ajánlott adagja monoterápiában napi 0,75 mg/testfelület m^2 öt egymást követő napon keresztül.

Kombinált kezelés (cervix-carcinoma)

Cervix-carcinomás betegeken topotekán és ciszplatin kombinációjával végzett klinikai vizsgálatokban csak azoknál a betegeknél kezdték el a kezelést, akik szérumkreatinin-értéke $\leq 1,5$ mg/dl volt. Amennyiben a topotekán/ciszplatin kombinált kezelés során a szérumkreatinin-érték meghaladja a 1,5 mg/dl-t, ajánlatos a ciszplatin alkalmazási előírásának a tanulmányozása, a ciszplatin dózis csökkentésének/fenntartásának eldöntéséhez. Cervix-carcinomás betegeknél a ciszplatin leállítás esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat a kezelés topotekán-monoterápiával történő folytatásához.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Kisszámú, károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérum-bilirubinszint) kapott intravénásan háromhetenként öt napon keresztül napi 1,5 mg/ m^2 /topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy a dózissra vonatkozó ajánlást lehessen adni ebben a betegcsoportban (lásd 4.4 pont).

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával cirrhosis miatt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (szérum-bilirubin ≥ 10 mg/dl). Ebben a betegcsoportban a topotekán alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A topotekánt az alkalmazás előtt fel kell oldani, és tovább kell hígítani (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység;
- Szoptatás (lásd 4.6 pont);
- Az első kezelés megkezdése előtt súlyos csontvelőkárosodásban szenvedő betegek, amit a kiindulási $1,5 \times 10^9/l$ alatti neutrophyl granulocytaszám és/vagy a $100 \times 10^9/l$ alatti thrombocytaszám bizonyít.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A hematológiai toxicitás dózisfüggő, és a vér alakos elemeinek számát, beleértve a thrombocytaszámot is, rendszeresen meg kell határozni (lásd 4.2 pont).

Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán súlyos myelosuppressziót okozhat. Sepsishez vezető súlyos myelosuppresszióról és halálos kimenetelű sepsisről egyaránt beszámoltak topotekánnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A topotekán okozta neutropenia következtében neutropeniás colitis alakulhat ki. A topotekánnal végzett klinikai vizsgálatok során neutropeniás colitis miatti haláleseteket jelentettek. Azoknál a betegeknél, akiknél láz, neutropenia és ennek megfelelő jellegű hasi fájdalom jelentkezik, mérlegelni kell a neutropeniás colitis lehetőségét.

A topotekánnal kapcsolatban beszámoltak intersticiális tüdőbetegségről (interstitial lung disease – ILD), amely néhány esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). A kialakulásában szerepet játszó

rizikófaktorok közé tartozik az anamnézisben előforduló ILD, a tüdőfibrózis, a tüdőrák, a mellkasi besugárzás, valamint a pneumotoxikus hatóanyagok és/vagy colonia stimuláló faktorok alkalmazása. A betegeknél figyelni kell az ILD-re utaló pulmonális tüneteket (pl. köhögés, láz, dyspnoe és/vagy hypoxia), és a topotekánt le kell állítani, ha az ILD új diagnózisát megerősítették.

A topotekán-monoterápia és a ciszplatinnal kombinált topotekán adása általában klinikailag releváns thrombocytopeniával jár. Erre gondolni kell a Topotecan Teva rendelésekor, ha olyan betegek kezelését mérlegelik, akiknél fokozott a tumorvérzés kockázata.

Amint az várható, a rossz teljesítmény-státuszú betegek (poor performance status, PS >1) kevésbé reagálnak, és nő a szövődmények, úgymint a láz, a fertőzés és a sepsis gyakorisága (lásd 4.8 pont). Fontos a teljesítmény-státusz pontos megállapítása a kezelés ideje alatt, hogy bebizonyosodjon, a beteg állapota nem romlott a PS 3 szintig.

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával kapcsolatban súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 20 ml/perc) vagy cirrhosis miatt súlyos májkárosodásban (szérumbilirubin ≥ 10 mg/dl) szenvedő betegeknél. A topotekán alkalmazása ezekben a betegcsoportokban nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

Kisszámú, károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérumbilirubin) kapott intravénásan háromhetenként öt napon keresztül 1,5 mg/testfelület m^2 /nap topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll elegendő adat rendelkezésre dózisajánláshoz ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vivo humán farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A topotekán nem gátolja a humán mikroszomális P450 enzimeket (lásd 5.2 pont). Egy populációs vizsgálatban intravénás alkalmazás után granizetron, ondanszetron, morfin vagy kortikoszteroidok együttdása nem befolyásolta szignifikánsan az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) farmakokinetikáját.

Amikor a topotekánt más kemoterápiás szerekkel kombinálják, mindegyik gyógyszer adagját esetleg csökkenteni kell a tolerálhatóság javítása érdekében. Amikor azonban platina készítményekkel kombinálják, eltérő szekvencia-függő kölcsönhatás jelentkezik, aszerint, hogy a topotekán-kezelés első vagy 5. napján adják a platina készítményt. Ha a topotekán adagolás 1. napján adnak ciszplatint vagy karboplatint, a tolerabilitás javítására mindegyik szert alacsonyabb dózisban kell adni, ahhoz képest, amilyen adagban ezek adhatók, ha a platina készítményt a topotekán-kezelés 5. napján adják.

Amikor 13 ovariumcarcinomás betegnek adtak topotekánt (napi 0,75 mg/ m^2 öt egymást követő napon) és ciszplatint (napi 60 mg/ m^2 az 1. napon), kissé emelkedett az 5. napon az AUC-érték (12%, n = 9) és a C_{max} -érték (23%, n = 11). Nem valószínű, hogy ennek a növekedésnek klinikai jelentősége lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Preklinikai vizsgálatokban a topotekán embriofoetális letalitást és malformatiókat okozott (lásd 5.3 pont). Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán foetális károsodást okozhat, és ezért a fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell, hogy a topotekán-kezelés ideje alatt kerülniük kell a teherbeesést.

Mint minden citotoxikus kemoterápiában, így a topotekánnal kezelt betegeknek is azt kell tanácsolni, hogy nekik vagy partnerüknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség

Ha a topotekánt terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a topotekán-kezelés ideje alatt teherbe esik, figyelmeztetni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokra.

Szoptatás

Szoptatás alatt a topotekán ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Bár nem ismert, hogy a topotekán kiválasztódik-e az anyatejbe, a kezelés megkezdésekor a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Mindazonáltal, más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán genotoxikus, így nem zárható ki, hogy hatással van a fertilitásra, akár a férfiakéra is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal, tartós fáradtság, illetve asthenia előfordulása esetén a járművezetés és gépek kezelése fokozott figyelmet igényel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A dóziskereső vizsgálatokban, melyekbe 523, relapszusos ovariumcarcinomában és 631, relapszusos kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő beteget vontak be, topotekán-monoterápia esetén a hematológiai mellékhatás volt a dózist limitáló toxicitás. A toxicitás előre becsülhető és reverzibilis volt. Kumulatív hematológiai vagy nem-hematológiai toxicitás jelei nem mutatkoztak.

A cervix-carcinomában végzett klinikai vizsgálatokban a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott topotekán biztonságossági-profilja összhangban van a topotekán-monoterápiában megfigyelttel. A teljes hematológiai toxicitás alacsonyabb a topotekán-ciszplatinnal kombinációval kezelt betegekben, mint topotekán-monoterápia esetén, de magasabb, mint amikor a ciszplatint önmagában adják.

További mellékhatásokat észleltek, amikor a topotekánt ciszplatinnal kombinációban alkalmazták, ugyanakkor ezek a mellékhatások ciszplatinnal monoterápia esetén is jelentkeztek, de nem voltak összefüggésbe hozhatók a topotekánnal. A ciszplatinnal alkalmazási előírását figyelembe kell venni a ciszplatinnal alkalmazásával kapcsolatos összes mellékhatás megismeréséhez.

A topotekán-monoterápiával kapcsolatos integrált biztonságossági adatok az alábbiakban vannak összefoglalva.

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint (összes jelentett esemény) vannak csoportosítva. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), és nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	Fertőzés
Gyakori	Sepsis ¹

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Lázás neutropenia, neutropenia (lásd „Emésztőrendszeri betegségek”), thrombocytopenia, anaemia, leukopenia
Gyakori	Pancytopenia
Nem ismert	Súlyos vérzés (thrombocytopeniával társult)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Túlérzékenységi reakció, beleértve a bőrkiütést is
Ritka	Anaphylaxiás reakció, angiooedema, urticaria
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anorexia (amely súlyos is lehet)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Ritka	Intersticiális tüdőbetegség (néhány esetben halálos kimenetelű volt)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger, hányás és hasmenés (melyek mindegyike súlyos lehet), székrekedés, hasi fájdalom ² , mucositis
Nem ismert	Gastrointestinalis perforatio
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	
Gyakori	Hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Alopecia
Gyakori	Viszketés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Láz, asthenia, fáradtság
Gyakori	Rossz közérzet
Nagyon ritka	Extravasatio ³
Nem ismert	Nyálkahártya-gyulladás
¹ Topotekánnal kezelt betegeknél sepsis miatti halálesetekről számoltak be (lásd 4.4 pont).	
² Neutropeniás colitist, ezen belül a topotekán okozta neutropenia szövődményeként halálos kimenetelű neutropeniás colitist jelentettek (lásd 4.4 pont).	
³ A reakciók enyhék voltak, és általában nem igényeltek specifikus kezelést.	

A fentiekben felsorolt nemkívánatos események valószínűleg gyakrabban fordulnak elő azoknál a betegeknél, akiknek rosszabb a teljesítmény-státusza (lásd 4.4 pont).

Az alábbiakban felsorolt hematológiai és nem hematológiai nemkívánatos események gyakorisági adatai azokra a mellékhatás-bejelentésekre vonatkoznak, amelyek összefüggenek/valószínűleg összefüggenek a topotekán-kezeléssel.

Hematológiai mellékhatások

Neutropenia:

Súlyos mértékben (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$) jelentkezett az első kezelés alkalmával a betegek 55%-ában, tartama $\geq$ hét nap volt 20%-uknál, és összességében a betegek 77%-ában fordult elő (a kezelési ciklusok 39%-ában). A súlyos neutropeniával kapcsolatban láz vagy fertőzés az első kezelés alkalmával a betegek 16%-ában fordult elő, és összességében a betegek 23%-ában (a kezelési ciklusok 6%-ában). A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 9. nap, és medián tartama hét nap volt. Az összes kezelési ciklus 11%-ában a súlyos neutropenia hét napnál tovább tartott. A klinikai vizsgálatokban kezelt összes beteg (beleértve mindazokat, akikben kifejlődött a súlyos neutropenia és akikben nem) 11%-ában (a kezelési ciklusok 4%-ában) jelentkezett láz, és 26%-ában (a kezelési ciklusok 9%-ában) alakult ki fertőzés. Ezenfelül az összes kezelt beteg 5%-ában (a kezelési ciklusok 1%-ában) fejlődött ki sepsis (lásd 4.4 pont).

Thrombocytopenia:

Súlyos mértékű (thrombocytaszám $< 25 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ában (a kezelési ciklusok 8%-ában), közepesen súlyos (thrombocytaszám $25,0-50,0 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ában (a kezelési ciklusok 15%-

ában) fordult elő. A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 15. nap, és medián tartama öt nap volt. Thrombocyta transzfúzióra a kezelési ciklusok 4%-ában került sor. A thrombocytopenia jelentősebb szövődményeiről, köztük fatális kimenetelű tumorvérzésekről, nem gyakran számoltak be.

Anaemia:

Közepesen súlyos és súlyos anaemia ($Hb \leq 8,0$ g/dl) a betegek 37%-ában (a kezelési ciklusok 14%-ában) fordult elő. Vörösvértest transzfúziót a betegek 52%-a kapott (a kezelési ciklusok 21%-ában).

Nem hematológiai mellékhatások

Gyakran jelzett nem-hematológiai hatások voltak a gastrointestinalis hatások mint hányinger (52%), hányás (32%), hasmenés (18%), székrekedés (9%), mucositis (14%). A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) hányinger, hányás, hasmenés és mucositis előfordulása sorrendben 4, 3, 2, ill. 1% volt.

Enyhe abdominalis fájdalmat a betegek 4%-ánál észleltek.

Fáradtságot a betegek kb. 25%-ánál, astheniát 16%-ánál figyeltek meg a topotekán-kezelés alatt. A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fáradtság és asthenia, mindkettő 3%-os gyakorisággal fordult elő.

Teljes vagy kifejezett alopecia a betegek 30%-ánál, részleges alopecia 15%-ánál fordult elő.

Egyéb súlyos hatások kapcsolatban vagy valószínűleg kapcsolatban voltak a topotekán-kezeléssel: anorexia (12%), rossz közérzet (3%) és hyperbilirubinaemia (1%).

Túlérzékenységi reakciók, köztük bőrkiütés, urticaria, angio-oedema és anaphylaxiás reakciók, ritkán jelentkeztek. A klinikai vizsgálatok során a betegek 4%-ánál jelentettek bőrkiütést, és 1,5%-uknál viszketést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásokról számoltak be intravénás topotekánnal (az ajánlott adag legfeljebb 10-szerese), illetve topotekán kapszulával kezelt betegeknél (az ajánlott adag legfeljebb 5-szöröse). Az okozott panaszok és tünetek a túlادagolást követően megegyeztek a topotekánnal kapcsolatos ismert nemkívánatos eseményekkel (lásd 4.8 pont). A túlادagolás elsődleges szövődménye a csontvelőszuppresszió és mucositis. Ezen felül intravénás topotekán túlادagolás esetén emelkedett májenzimszinteket is jelentettek.

A topotekán túlادagolásnak nincs ismert antidótuma. A túlادagolás további kezelését a klinikai képnek megfelelően, vagy, amennyiben rendelkezésre áll, az Országos Toxikológiai Intézet ajánlása szerint kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XX17

Hatásmechanizmus

A topotekán tumorelles hatását a topoizomeráz-I enzim gátlása révén fejt ki. Ez az enzim a DNS replikációban játszik fontos szerepet azért, hogy csökkenti a replikálódo villán fellépő torziós terhelést. A topotekán a katalitikus folyamat közbenső részét képező, az enzim és a kettéhasított DNS által alkotott kovalens komplexumot stabilizálja, és ily módon gátolja a topoizomeráz-I enzimet. A topoizomeráz-I topotekán általi gátlásának celluláris következménye a fehérjéhez kötött DNS szálak kettéhasadása.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relapszusos ovariumcarcinoma

Egy előzőleg platina tartalmú kemoterápiás készítménnyel kezelt ovariumcarcinomában szenvedő betegcsoportban (n = 112 illetve 114) összehasonlították a topotekán és a paklitaxel hatását. A kezelésre adott válasz (95% CI) 20,5% (13%, 28%) illetve 14% (8%, 20%), a progresszióig eltelt idő átlagban 19 illetve 15 hét (kockázati hányad 0,7 [0,6, 1,0]). A túlélési idő átlagban 62 hét volt topotekán esetén és paklitaxel esetén pedig 53 hét volt (relatív házárd 0,9 [0,6; 1,3])

Az egész ovariumcarcinoma programban a kezelésre adott válasz (n = 392, ciszplatinnal vagy ciszplatin és paklitaxel kombinációjával előzőleg kezelt betegekről van szó) 16%-os volt. Klinikai vizsgálatok adatai szerint a reagáláshoz szükséges idő átlagban 7,6-11,6 hét volt. Azokban az esetekben, amikor vagy nem reagáltak a ciszplatinra vagy a kezelés után 3 hónapon belül relapszus következett be (n = 186), a kezelték 10%-a reagált a kezelésre.

Ezeket az adatokat a gyógyszer átfogó biztonságossági profilja figyelembevételével kell értékelni, különös tekintettel a jelentősebb hematológiai toxicitására (lásd 4.8 pont).

Visszamenőleg 523 olyan ovariumcarcinomás beteg adatait dolgozták fel újra, akiknél a kezelés után visszaesést tapasztaltak. Összesen 87 teljes vagy részleges választ észleltek, ebből 13 az 5. és 6. ciklusban, három pedig később. Azok közül, akik több mint 6 ciklust kaptak a terápiából, 91% a tervezettnek megfelelően a vizsgálat végéig vagy pedig a betegség progressziójáig kapott kezelést és csak 3% esett ki nemkívánatos események miatt.

Relapszusos SCLC

Egy fázis III vizsgálatban (478. sz. vizsgálat) orális topotekán és a legjobb tüneti kezelés, ún. best supportive care (BSC) (n = 71) alkalmazását hasonlították össze önmagában alkalmazott BSC-vel (n = 70) olyan betegeknél, akiknél relapszus alakult ki az elsővonalbeli kezelés után (a progresszióig eltelt medián idő [TTP] az elsővonalbeli kezeléstől számítva: 84 nap orális topotekán és BSC, 90 nap BSC önmagában), valamint olyanoknál, akiknél az újabb kezelést intravénás kemoterápiával nem látták megfelelőnek. Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél a teljes túlélés tekintetében statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott, a csak BSC-vel kezelt betegekhez viszonyítva (log-rang próba p = 0,0104). Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt csoportban a nem korrigált relatív házárd a csak BSC-ben részesülőkhöz viszonyítva 0,64 volt (95%-os CI: 0,45; 0,90). A medián túlélés a topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél 25,9 hét volt (95%-os CI: 18,3; 31,6), összehasonlítva a csak BSC-t kapó betegeknél észlelt 13,9 héttel (95%-os CI: 11,1; 18,6) (p = 0,0104).

A betegek tünetekre vonatkozó önértékelésének nyílt elemzése az orális topotekánnal és BSC-vel végzett kezelés tünetekre gyakorolt kedvező hatásának konzisztens trendjét mutatta.

Egy fázis II (065. sz. vizsgálat) és egy fázis III vizsgálatot (396. sz. vizsgálat) végeztek az orális topotekán és az intravénás topotekán hatásosságának összehasonlítására olyan betegeken, akiknél relapszus alakult ki ≥ 90 nappal egy korábbi kemoterápiás kezelés befejezése után (lásd 1. táblázat). A betegek az önértékeléshez mindkét vizsgálatban egy nyílt, a tüneteket értékelő skálát alkalmaztak, aminek alapján az orális topotekán és az intravénás topotekán hasonló mértékben enyhítette a tüneteket a kezelésre reagáló relapszusos SCLC-s betegeknél.

1. táblázat. A túlélés, a válaszarány és a progresszióig eltelt idő összegzése orálisan vagy intravénásan topotekánnal kezelt SCLC-s betegeknél

	065. sz. vizsgálat		396. sz. vizsgálat	
	Orális topotekán	Intravénás topotekán	Orális topotekán	Intravénás topotekán
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Átlagos túlélés (hetek) (95%-os 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)
Relatív hazard (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Válaszárány (%) (95%-os 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)
A válaszarányban mutatkozó különbség (95%-os CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
A progresszióig eltelt medián idő (hetek) (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = a kezelt betegek száma

CI = konfidencia intervallum

Egy másik, randomizált fázis III vizsgálatban, melyben az intravénás (iv.) topotekánt hasonlították össze ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és vinkrisztinnel (CAV) relapszusos, a kezelésre reagáló SCLC-s betegeknél, a teljes reagálási arány topotekánra 24,3% volt, összehasonlítva a CAV csoportban észlelt 18,3%-kal. A progresszióig eltelt medián idő hasonló volt a két csoportban (13,3 hét, illetve 12,3 hét). A medián túlélés a két csoportban 25,0, illetve 24,7 hét volt. A túlélés kockázati aránya az iv. topotekán esetében a CAV-hoz viszonyítva 1,04 volt (95%-os CI 0,78-1,40).

A kombinált kissejtes tüdőrák programban (n = 480) a topotekánra reagálók aránya 20,2% volt a relapszusos, az elsővonalbeli kezelésre reagáló betegek körében. A medián túlélés 30,3 hét volt (95%-os CI: 27,6, 33,4).

Refrakter (az elsővonalbeli kezelésre nem reagáló) SCLC-s betegek egy csoportjában a reagálási arány topotekánra 4,0% volt.

Cervix-carcinoma

Egy, a Gynecologic Oncology Group által végzett randomizált összehasonlító fázis III vizsgálatban (GOG-0179) a topotekán plusz ciszplatint (n = 147) hasonlították össze önmagában adott ciszplatinnal (n = 146), hisztológiailag igazolt, perzisztáló, rekurrens vagy IVB stádiumú cervix-carcinoma kezelésében, amikor műtéti és/vagy irradiációs gyógykezelés nem volt alkalmazható. A topotekán és ciszplatint az általános túlélés szempontjából statisztikailag szignifikánsan előnyösebb volt, mint a ciszplatint-monoterápia, az interim analízisek szerinti korrekcióval (log-rang próba p = 0,033).

2. táblázat. Vizsgálati eredmények, GOG-0179 vizsgálat

ITT populáció		
	Ciszplatin 50 mg/m ² az 1. napon, és minden 21. napon	Ciszplatin 50 mg/m ² az 1. napon + topotekán 0,75 mg/m ² az 1-3 napokon, 21 naponként ismételve
Túlélés (hónapok)	(n = 146)	(n = 147)
Középérték (95%-os CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rang p-érték	0,033	
Ciszplatin kemoradioterápiában előzőleg nem részesült betegek		
	Ciszplatin	Topotekán/ciszplatin
Túlélés (hónapok)	(n = 46)	(n = 44)
Középérték (95%-os CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
Előzőleg ciszplatin kemoradioterápiában részesült betegek		
	Ciszplatin	Topotekán/ciszplatin
Túlélés (hónapok)	(n = 72)	(n = 69)
Középérték (95%-os CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

A ciszpaltin kemoradioterápia után 180 napon belül visszaeső betegeknel (n = 39) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszpaltin karon 4,6 hónap volt (95%-os CI: 2,6, 6,1), szemben a ciszpaltin karon megfigyelt 4,5 hónappal (95%-os CI: 2,9, 9,6), a relatív házárd 1,15 (0,59, 2,23). A 180 napon túl visszaeső betegeknel (n = 102) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszpaltin karon 9,9 hónap volt (95%-os CI: 7, 12,6), szemben a ciszpaltin karon megfigyelt 6,3 hónappal (95%-os CI: 4,9, 9,5), a relatív házárd 0,75 (0,49, 1,16).

Gyermekek és serdülők

A topotekánt gyermekgyógyászati populáción is vizsgálták, mindazonáltal korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre.

Egy nyílt vizsgálatban, amelybe recidív vagy progresszív szolid tumoros gyermekeket vontak be (n = 108, csecsemőtől 16 éves korig), a topotekánt 2,0 mg/m²-es kezdő adagban adták 30 perces infúzióban öt napig, amit háromhetenként megismételtek legfeljebb egy éven keresztül, a terápiás választól függően. A tumorfajták között volt Ewing sarcoma/primitív neuroectodermalis tumor, neuroblastoma, osteoblastoma és rhabdomyosarcoma. Antitumor aktivitást elsősorban neuroblastomás betegeknel mutattak ki. A recidív és refrakter szolid tumoros gyermekbetegeknel a topotekán toxicitása hasonló volt ahhoz, amit irodalmi adatok szerint felnőtt betegeknel észleltek. Ebben a vizsgálatban negyvenhat beteg (43%) kapott G-CSF-t 192 cikluson keresztül (42,1%); hatvanöt beteg (60%) kapott konzerv vörösvértest transzfúziót, és ötven beteg (46%) thrombocyta transzfúziót 139, ill. 159 cikluson keresztül (30,5%, ill. 34,9%). A myelosuppressio dóziskorlátozó toxicitásából kiindulva, egy refrakter szolid tumoros gyermekeken végzett farmakokinetikai vizsgálatban a legnagyobb tolerálható adagot (MTD) napi 2,0 mg/m²-ben határozták meg G-CSF adásával, és 1,4 mg/m²-ben G-CSF nélkül (lásd 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Intravénásan adva a topotekánt 0,5-1,5 mg/m² dózisokban, napi 30 perces infúzióban öt napon keresztül, a topotekán plazma clearance magas volt: 62 l/óra (SD 22), ami a májon áthaladó vér mennyiségének kb. kétharmadát teszi ki. A topotekán megoszlási térfogata is nagy volt, kb. 132 l (SD 57), és a felezési ideje viszonylag rövid, 2-3 óráig. A farmakokinetikai paraméterek összehasonlítása nem jelzett változást a farmakokinetikában az ötnapos kezelés alatt. A görbe alatti terület növekedése nagyjából arányos volt a dózisemelés mértékével. Ismételt napi adagolás esetén a topotekán nem vagy alig kimutatható mértékben kumulálódik, és a farmakokinetika változása többszöri adagolás után sem bizonyítható. A preklinikai vizsgálatok alapján a topotekán kötődése a plazmafehérjékhez alacsony (35%), továbbá megoszlása a vérsejtek és a plazma között meglehetősen homogén volt.

Biotranszformáció

A topotekán eliminációját emberben nem vizsgálták részletesen. A topotekán-clearance fő útja a laktongyűrű hidrolízise, melynek során egy nyitott gyűrűs karboxilát képződik.

A topotekán eliminációjának < 10%-a metabolizmussal történik. Az N-dezmetil metabolit, amely egy sejteken végzett vizsgálatban hasonló vagy kisebb aktivitást mutatott, mint az anyavegyület, megtalálható a vizeletben, a plazmában és a székletben. Az átlagos metabolit/anyavegyület AUC arány <10% volt mind az összes topotekánra, mind a topotekán laktonra. A vizeletben egy topotekán O-glükuronid metabolitot és N-dezmetil-topotekánt azonosítottak.

Elimináció

Öt napi adag topotekán beadása után a topotekánból származó anyagok teljes visszanyerése az iv. adagolt dózis 71-76%-át tette ki. A vizeletben körülbelül 51% választódott ki teljes topotekán, és 3% pedig N-dezmetil-topotekán formájában. A széklettel a teljes topotekán 18%-a ürült, míg az N-dezmetil metabolitnak 1,7%-a távozott a széklettel. Összességében, az N-dezmetil metabolit átlagosan kevesebb mint 7%-át (4-9% között) tette ki az összes topotekánból származó anyagnak a vizeletben és a székletben. A topotekán-O-glükuronid és az N-dezmetil-topotekán-O-glükuronid kevesebb, mint 2,0% volt a vizeletben.

Emberi máj mikroszomán nyert *in vitro* adatok szerint kevés N-demetilált topotekán képződik. *In vitro* a topotekán nem gátolta sem a humán P450 CY1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYPD6, CYP2E, CYP3A és CYP4A enzimeket, sem a humán dihidropirimidin-oxidáz vagy xantin-oxidáz citoszol enzimet.

Ciszpaltinnal kombinációban adva (ciszpaltin az első napon, topotekán az 1.-5. napon), a topotekán clearance-e az ötödik napon az első napi értékhez képest csökkent (19,1 l/óra/m² összehasonlítva a 21,3 l/óra/m² értékkel [n = 9]) (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodásban szenvedő betegek

Kontrollcsoporttal összehasonlítva, májkárosodásban szenvedő betegekben (szérumbilirubin 1,5 és 10 mg/dl között) a plazma clearance kb. 67%-ra csökkent. A topotekán felezési ideje kb. 30%-kal nőtt, de a megoszlási térfogatban egyértelmű változást nem észleltek. Az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) plazma clearance-e májkárosodás esetén csak 10%-kal csökkent a kontrollcsoportéhoz viszonyítva.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 41-60 ml/perc) a plazma clearance a kontrollcsoportéhoz viszonyítva kb. 67%-ra csökkent. A megoszlási térfogat kismértékben csökkent, és emiatt a topotekán felezési ideje csak 14%-kal nőtt. Közepesen súlyos vesekárosodás esetén a topotekán-clearance a kontrollcsoport értékének 34%-ára csökken. A felezési idő átlagosan 1,9 órától 4,9 órára nőtt.

Idősek/testsúly

Egy populációs vizsgálatban számos tényező, köztük az életkor, a testsúly és az ascites, nem befolyásolta jelentősen az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) clearance-ét.

Gyermekek és serdülők

A 30 perces infúzióban öt napon át adagolt topotekán farmakokinetikáját két vizsgálatban értékelték. Az egyik vizsgálatban 1,4 és 2,4 mg/m² közötti adagokat alkalmaztak refrakter szolid tumoros gyermekeknél (2-12 évesek, n = 18), serdülőknél (12-16 évesek, n = 9) és fiatal felnőtteknél (16-21 évesek, n = 9). A második vizsgálatban 2,0 és 5,2 mg/m² közötti adagokat alkalmaztak leukaemiás gyermekeknél (n = 8), serdülőknél (n = 3) és fiatal felnőtteknél (n = 3). Ezekben a vizsgálatokban nem volt nyilvánvaló különbség a topotekán farmakokinetikájában a szolid tumoros vagy leukaemiás gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél, azonban az egyértelmű következtetések levonásához kevés az adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hatásmechanizmusa miatt a topotekán emlőssejtekre (egerek lymphoma sejtjeire és emberi lymphocytákra) genotoxikus hatást fejt ki *in vitro*, és *in vivo* pedig egerek csontvelősejtjeire. Patkányokban és nyulakban a topotekán az embriók illetve a foetus elhalálózását okozta.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a topotekán nem befolyásolta a hímek vagy a nőstények fertilitását; azonban nőstényekben szuperovulációt és a preimplantációs veszteség enyhe emelkedését figyelték meg.

A topotekán karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Borkősav (E334)
Sósav (E507) (a pH beállítására)
Nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállítására)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg
30 hónap.

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból a felhígított készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős és ez nem lehet hosszabb 12 óránál legfeljebb 25°C-on tárolva vagy 24 óránál 2-8°C között tárolva, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Brómbutil gumidugóval, alumínium kupakkal és polipropilén lepattintható védőlappal lezárt színtelen, I-es típusú injekciós üveg, mely 1 ml vagy 4 ml koncentrátumot tartalmaz.

Egy doboz 1, ill. 5 db Topotecan Teva injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános óvintézkedések

A rákellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni, nevezetesen:

- A személyzetet meg kell tanítani a gyógyszer hígítására.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerrel.
- Azok a dolgozók, akik kezelik ezt a gyógyszert, a hígítás alatt védőöltözetet kell viseljenek, beleértve a maszkot, a védőszemüveget és kesztyűt.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéshez. A folyékony hulladékot bő vízzel kell leöblíteni.

Hígítási utasítás

A koncentrátum halványsárga színű és milliliterenként 1 mg topotekánt tartalmaz. A megfelelő térfogatú koncentrátumot vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval kell tovább hígítani úgy, hogy 25–50 mikrogramm topotekán/ml végső koncentrációjú infúziós oldatot kapjunk.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

EU/1/09/552/001 – 1 db injekciós üveg

EU/1/09/552/002 – 5 db injekciós üveg

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

EU/1/09/552/003 – 1 db injekciós üveg

EU/1/09/552/004 – 1 db injekciós üveg

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. szeptember 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.
H-2100 Gödöllő
Magyarország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában).
1 mg topotekán (hidroklorid formájában) 1 ml koncentrátumban injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Borkósav (E334), sósav (E507) (a pH beállítására), nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállítására) és
injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db 1 ml-es injekciós üveg (1 mg topotekán)
5 db 1 ml-es injekciós üveg (1 mg topotekán)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS, különleges kezelési utasítások (lásd a betegtájékoztatóban).

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A kihígított készítmény felhasználhatósági időtartamát lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/552/001 – 1 db injekciós üveg

EU/1/09/552/002 – 5 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
topotekán
iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában).
4 mg topotekán (hidroklorid formájában) 4 ml koncentrátumban injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Borkősav (E334), sósav (E507) (a pH beállítására), nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállítására) és
injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db 4 ml-es injekciós üveg (4 mg topotekán)
5 db 4 ml-es injekciós üveg (4 mg topotekán)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

CITOTOXIKUS, különleges kezelési utasítások (lásd a betegtájékoztatóban).

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A kihígított készítmény felhasználhatósági időtartamát lásd a betegtájékoztatóban.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/552/003 – 1 db injekciós üveg

EU/1/09/552/004 – 5 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg címke

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
topotekán
iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz topotekán

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Topotecan Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Topotecan Teva alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Topotecan Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Topotecan Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Topotecan Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Topotecan Teva segít elpusztítani a daganatos sejteket.

A Topotecan Teva-t alkalmazzák:

- olyan **petefészekdaganat vagy kissejtes tüdőrák** kezelésére, amely kemoterápia után kiújult.
- **előrehaladott méhnyakrák** kezelésére abban az esetben, ha műtéti vagy sugárkezelés nem alkalmazható. Méhnyakrák kezelésére a Topotecan Teva-t egy másik, ciszplatín nevű gyógyszerrel kombinációban adagolják.

2. Tudnivalók a Topotecan Teva alkalmazása előtt

Nem kaphat Topotecan Teva-t:

- ha allergiás a topotekánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szoptat;
- ha a vörsejtjeinek száma túl alacsony. Amennyiben ez az eset áll fenn, kezelőorvosa tájékoztatni fogja a legutóbbi vérvizsgálat eredményei alapján.

→ **Közölje kezelőorvosával**, ha úgy gondolja, hogy ezek valamelyike érvényes lehet Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Topotecan Teva alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Önnek vesebetegsége van. Esetleg meg kell változtatni a Topotecan Teva adagját. A Topotecan Teva alkalmazása nem javasolt súlyos vesebetegség esetén;
- ha Önnek májbetegsége van. Esetleg meg kell változtatni a Topotecan Teva adagját. A Topotecan Teva alkalmazása nem javasolt súlyos májbetegség esetén.
- ha jelenleg tüdőproblémái vannak, vagy előzőleg sugárkezelést, ill. olyan gyógyszereket kapott, amelyek hatást gyakorolhattak a tüdejére (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”)
- ha szokatlan vérálfutásai, ill. vérzései vannak (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”)
- ha nagyon betegnek érzi magát.

Egyéb gyógyszerek és a Topotecan Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, hogy megelőzzék a teherbe esést a kezelés alatt.

Férfibetegek, akik gyermeket kívánnak nemzeni, kérjenek kezelőorvosuktól tanácsot a családtervezéssel vagy a kezeléssel kapcsolatban.

Amíg Topotecan Teva-val kezelik, nem szoptathat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Topotecan Teva fáradtságot, gyengeséget okozhat.

Ha fáradtnak vagy gyengének érzi magát, ne vezessen gépjárművet, és ne végezzen munkát géppel.

A Topotecan Teva nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, tehát gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Topotecan Teva-t?

Az Ön Topotecan Teva adagja az alábbiaktól függ majd:

- a kezelt betegségtől;
- az Ön testfelületének nagyságától (m²);
- a kezelés előtt és alatt elvégzett vérvizsgálatok eredményétől;
- attól, hogy az Ön szervezete milyen jól viseli majd el a kezelést.

Petefészekdaganat és kissejtes tüdőrák

A szokásos adag 1,5 mg/testfelület-m² naponta egyszer, öt napon keresztül. Ezt a kezelési ciklust normális esetben háromhetenként megismétlik majd.

Méhnyakrák

A szokásos adag 0,75 mg/testfelület-m² naponta egyszer, három napon keresztül. Ezt a kezelési ciklust normális esetben háromhetenként megismétlik majd.

A méhnyakrák kezelésére egy másik rákellenes gyógyszerrel együtt adják majd, amely ciszplatint tartalmaz. További adatokat a ciszplatint tartalmazó gyógyszer betegtájékoztatójában talál.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, ezért a kezelés nem javasolt.

Hogyan készítik el a Topotecan Teva-t

A Topotecan Teva infúziós oldathoz való koncentrátum formájában kerül forgalomba. A felhasználás előtt fel kell hígítani a koncentrátumot.

Hogyan adják be a Topotecan Teva-t

A felhígított Topotecan Teva oldatot a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja majd be Önnek infúzió (cseppinfúzió) formájában, általában a karba, kb. 30 perc alatt.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatások valamelyikét észleli. Kórházi felvételt igényelhetnek, és akár életveszélyesek is lehetnek.

- **Fertőzések** (nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek)), melynek tünetei lehetnek:
 - láz
 - az általános állapot jelentős rosszabbodása
 - helyi tünetek, mint a torokfájás, vagy égő érzés vizeléskor
 - az erős gyomorfájdalom, láz és esetleg hasmenés (ritkán véres) jelentkezhet bélgyulladás (neutropéniás kolitisz) jeleként.

A Topotecan Teva csökkentheti az ellenálló képességét a fertőzésekkel szemben.

- **Tüdőgyulladás** (ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)), melynek tünetei lehetnek:
 - nehezített légzés
 - köhögés
 - láz.

Ennek a súlyos állapotnak (ún. intersticiális tüdőbetegség) a kockázata nagyobb, ha Önnek jelenleg tüdőproblémái vannak, vagy ha korábban sugárkezelést, ill. olyan gyógyszereket kapott, amelyek hatást gyakorolhattak a tüdejére (lásd még: 2. pont „**Tudnivalók a Topotecan Teva alkalmazása előtt**”).

A Topotecan Teva egyéb mellékhatásai:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek)

- Általános fáradtság és gyengeség érzése, ami a vörösvértestszám csökkenését (vérszegénység) jelezheti. Egyes esetekben Önnek vérátömlesztésre lehet szüksége.
- Szokatlan, néha súlyos bőrbevezések és vérzések, aminek oka a vérárvadásért felelős sejtek számának csökkenése a vérben.
- A fehérvérsejtek kórosan alacsony száma (leukopénia, neutropénia), amit láz és fertőzőes tünetek kísérhetnek (lázás neutropénia).
- Fogyás és étvágytalanság, fáradtság, gyengeség.
- Hányinger (émelygés), hányás, hasmenés, gyomorfájdalom, székrekedés.
- A szájnyálkahártya, a torok, a nyelv és az íny gyulladása és kifeléelyesedése (mukoszitisz).
- Láz.
- Hajhullás.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- A vér összes sejtjes elemének mennyiségi csökkenése (pancytopenia).
- Allergiás vagy túlérzékenységi reakciók (köztük bőrkiütés).
- Sárga bőr (sárgaság), amit a máj kóros működése okoz.
- Viszketés (pruritusz).
- Súlyos fertőzés (szepszis).
- Rossz közérzet.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- Súlyos allergiás (anafilaxiás) reakciók, melyek – az ajkak, a nyelv, az orcák, ill. a nyak duzzanatát okozva – nehezített légzéshez, bőrkiütéshez, csalánkiütéshez és anafilaxiás sokkhoz vezetnek (mely utóbbi súlyos vérnyomás-csökkenéssel, sápadtsággal, izgatottsággal, gyenge pulzussal, tudatvesztéssel jár).
- A bőr és nyálkahártya (pl. torok, ill. nyelv) hirtelen duzzadása folyadék felszaporodása miatt (angioödéma).
- Viszkető bőrkiütés (vagy csalánkiütés).

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- Vér kilépése az erekből a szövetek közé (extravazáció).

Nem ismert mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Erős hasi fájdalom, hányinger, vérhányás, fekete vagy véres széklet (a tápcsatornafal kilyukadásának lehetséges tünetei).
- Szájnyálkahártya fekélye, nyelési nehézség, hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, véres széklet (a szájüreg, a gyomor és/vagy a bélnyálkahártya gyulladása okozta lehetséges panaszok és tünetek).

Mondja el orvosának, ha bármely mellékhatás zavaróvá válik.

Ha Ön méhnyakrák miatt kapja a kezelést, további mellékhatások is jelentkezhetnek a Topotecan Teva-val együtt adott másik gyógyszer (ciszpatin) miatt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Topotecan Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból a felhígított készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős és ez nem lehet hosszabb 12 óránál legfeljebb 25°C-on tárolva vagy 24 óránál 2-8°C között tárolva, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt.

Ne alkalmazza a Topotecan Teva-t, ha látható részecskét észlel vagy az oldat nem tiszta.

Bármilyen fel nem használt terméket vagy hulladékot a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Topotecan Teva

- A készítmény hatóanyaga a topotekán-hidroklorid. 1 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában) 1 ml koncentrátumban injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: borkősav (E334), sósav (E507), nátrium-hidroxid (E524), injekcióhoz való víz.

Milyen a Topotecan Teva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Topotecan Teva tiszta, halványsárga folyadék, brómbutil gumidugóval, alumíniumkupakkal és lepattintható védőlappal lezárt színtelen injekciós üvegbe töltve.

Egy injekciós üveg 1 ml infúziós oldathoz való koncentrátumot tartalmaz. A Topotecan Teva 1 db vagy 5 db injekciós üveget tartalmazó dobozokban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.
H-2100 Gödöllő
Magyarország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 Фармасютиклъс 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

España

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

France

Teva Santé
Τέλ: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Utasítások a Topotecan Teva oldatának elkészítésére, tárolására és megsemmisítésére vonatkozóan

Hígítási utasítás

A koncentrátum halványsárga színű és milliliterenként 1 mg topotekánt tartalmaz. A megfelelő térfogatú koncentrátumot - vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldattal - kell tovább hígítani egy 25-50 mikrogramm topotekán/ml végső koncentrációjú infúziós oldat eléréséig.

Hígított oldat tárolása

Mikrobiológiai szempontból a felhígított készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős és ez nem lehet hosszabb 12 óránál legfeljebb 25°C-on tárolva vagy 24 óránál 2-8°C között tárolva, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt.

Kezelés és megsemmisítés

A daganatellenes szerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni:

- A dolgozókat meg kell tanítani a gyógyszer oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerrel.
- Az oldatkészítés és hígítás alatt a gyógyszerrel érintkező dolgozóknak védőöltözetet kell viselniük, beleértve a maszkot, védőszemüveget és kesztyűt is.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéshez.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz topotekán

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Topotecan Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Topotecan Teva alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Topotecan Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Topotecan Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Topotecan Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Topotecan Teva segít elpusztítani a daganatos sejteket.

A Topotecan Teva-t alkalmazzák:

- olyan **petefészekdaganat vagy kissejtes tüdőrák** kezelésére, amely kemoterápia után kiújult.
- **előrehaladott méhnyakrák** kezelésére abban az esetben, ha műtéti vagy sugárkezelés nem alkalmazható. Méhnyakrák kezelésére a Topotecan Teva-t egy másik, ciszplatín nevű gyógyszerrel kombinációban adagolják.

2. Tudnivalók a Topotecan Teva alkalmazása előtt

Nem kaphat Topotecan Teva-t:

- ha allergiás a topotekánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szoptat;
- ha a vörsejtjeinek száma túl alacsony. Amennyiben ez az eset áll fenn, kezelőorvosa tájékoztatni fogja a legutóbbi vérképvizsgálat eredményei alapján.

→ **Közölje kezelőorvosával**, ha úgy gondolja, hogy ezek valamelyike érvényes lehet Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Topotecan Teva alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Önnek vesebetegsége van. Esetleg meg kell változtatni a Topotecan Teva adagját. A Topotecan Teva alkalmazása nem javasolt súlyos vesebetegség esetén;
- ha Önnek májbetegsége van. Esetleg meg kell változtatni a Topotecan Teva adagját. A Topotecan Teva alkalmazása nem javasolt súlyos májbetegség esetén.
- ha jelenleg tüdőproblémái vannak, vagy előzőleg sugárkezelést, ill. olyan gyógyszereket kapott, amelyek hatást gyakorolhattak a tüdejére (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”)
- ha szokatlan vérálfutásai, ill. vérzései vannak (lásd még: 4. pont „Lehetséges mellékhatások”)
- ha nagyon betegnek érzi magát.

Egyéb gyógyszerek és a Topotecan Teva

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, hogy megelőzzék a teherbe esést a kezelés alatt.

Férfibetegek, akik gyermeket kívánnak nemzeni, kérjenek kezelőorvosuktól tanácsot a családtervezéssel vagy a kezeléssel kapcsolatban.

Amíg Topotecan Teva-val kezelik, nem szoptathat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Topotecan Teva fáradtságot, gyengeséget okozhat.

Ha fáradtnak vagy gyengének érzi magát, ne vezessen gépjárművet, és ne végezzen munkát géppel.

A Topotecan Teva nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, tehát gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Topotecan Teva-t?

Az Ön Topotecan Teva adagja az alábbiaktól függ majd:

- a kezelt betegségtől;
- az Ön testfelületének nagyságától (m²);
- a kezelés előtt és alatt elvégzett vérvizsgálatok eredményétől;
- attól, hogy az Ön szervezete milyen jól viseli majd el a kezelést.

Petefészekdaganat és kissejtes tüdőrák

A szokásos adag 1,5 mg/testfelület-m² naponta egyszer, öt napon keresztül. Ezt a kezelési ciklust normális esetben háromhetenként megismétlik majd.

Méhnyakrák

A szokásos adag 0,75 mg/testfelület-m² naponta egyszer, három napon keresztül. Ezt a kezelési ciklust normális esetben háromhetenként megismétlik majd.

A méhnyakrák kezelésére egy másik rákellenes gyógyszerrel együtt adják majd, amely ciszplatint tartalmaz. További adatokat a ciszplatint tartalmazó gyógyszer betegtájékoztatójában talál.

Gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, ezért a kezelés nem javasolt.

Hogyan készítik el a Topotecan Teva-t

A Topotecan Teva infúziós oldathoz való koncentrátum formájában kerül forgalomba. A felhasználás előtt fel kell hígítani a koncentrátumot.

Hogyan adják be a Topotecan Teva-t

A felhígított Topotecan Teva oldatot a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja majd be Önnek infúzió (cseppinfúzió) formájában, általában a karba, kb. 30 perc alatt.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő súlyos mellékhatások valamelyikét észleli. Kórházi felvételt igényelhetnek, és akár életveszélyesek is lehetnek.

- **Fertőzések** (nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek)), melynek tünetei lehetnek:
 - láz
 - az általános állapot jelentős rosszabbodása
 - helyi tünetek, mint a torokfájás, vagy égő érzés vizeléskor
 - az erős gyomorfájdalom, láz és esetleg hasmenés (ritkán véres) jelentkezhet bélgyulladás (neutropéniás kolitisz) jeleként.

A Topotecan Teva csökkentheti az ellenálló képességét a fertőzésekkel szemben.

- **Tüdőgyulladás** (ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)), melynek tünetei lehetnek:
 - nehezített légzés
 - köhögés
 - láz.

Ennek a súlyos állapotnak (ún. intersticiális tüdőbetegség) a kockázata nagyobb, ha Önnek jelenleg tüdőproblémái vannak, vagy ha korábban sugárkezelést, ill. olyan gyógyszereket kapott, amelyek hatást gyakorolhattak a tüdejére (lásd még: 2. pont „**Tudnivalók a Topotecan Teva alkalmazása előtt**”).

A Topotecan Teva egyéb mellékhatásai:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek)

- Általános fáradtság és gyengeség érzése, ami a vörösvértestszám csökkenését (vérszegénység) jelezheti. Egyes esetekben Önnek vérátömlesztésre lehet szüksége.
- Szokatlan, néha súlyos bőrbevezések és vérzések, aminek oka a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése a vérben.
- A fehérvérsejtek kórosan alacsony száma (leukopénia, neutropénia), amit láz és fertőzőes tünetek kísérhetnek (lázas neutropénia).
- Fogyás és étvágytalanság, fáradtság, gyengeség.
- Hányinger (émelygés), hányás, hasmenés, gyomorfájdalom, székrekedés.
- A szájnyálkahártya, a torok, a nyelv és az íny gyulladása és kifeléelyesedése (mukosztitisz).
- Láz.
- Hajhullás.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- A vér összes sejtes elemének mennyiségi csökkenése (pancytopenia).
- Allergiás vagy túlérzékenységi reakciók (köztük bőrkiütés).
- Sárga bőr (sárgaság), amit a máj kóros működése okoz.
- Viszketés (pruritusz).
- Súlyos fertőzés (szepszis).
- Rossz közérzet.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- Súlyos allergiás (anafilaxiás) reakciók, melyek - az ajkak, a nyelv, az orcák, ill. a nyak duzzanatát okozva - nehezített légzéshez, bőrkiütéshez, csalánkiütéshez és anafilaxiás sokkhoz vezetnek (mely utóbbi súlyos vérnyomás-csökkenéssel, sápadtsággal, izgatottsággal, gyenge pulzussal, tudatvesztéssel jár).
- A bőr és nyálkahártya (pl. torok, ill. nyelv) hirtelen duzzadása folyadék felszaporodása miatt (angioödéma).
- Viszkető bőrkiütés (vagy csalánkiütés).

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- Vér kilépése az erekből a szövetek közé (extravazáció).

Nem ismert mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Erős hasi fájdalom, hányinger, vérhányás, fekete vagy véres széklet (a tápcsatornafal kilyukadásának lehetséges tünetei).
- Szájnyálkahártya fekélye, nyelési nehézség, hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, véres széklet (a szájüreg, a gyomor és/vagy a bélnyálkahártya gyulladása okozta lehetséges panaszok és tünetek).

Mondja el orvosának, ha bármely mellékhatás zavaróvá válik.

Ha Ön méhnyakrák miatt kapja a kezelést, további mellékhatások is jelentkezhetnek a Topotecan Teva-val együtt adott másik gyógyszer (ciszpaltin) miatt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Topotecan Teva-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Hígított oldat

Mikrobiológiai szempontból a felhígított készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős és ez nem lehet hosszabb 12 óránál legfeljebb 25°C-on tárolva vagy 24 óránál 2-8°C között tárolva, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt.

Ne alkalmazza a Topotecan Teva-t, ha látható részecskét észlel vagy az oldat nem tiszta.

Bármilyen fel nem használt terméket vagy hulladékot a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Topotecan Teva

- A készítmény hatóanyaga a topotekán-hidroklorid. 4 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában) 4 ml koncentrátumban injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: borkősav (E334), sósav (E507), nátrium-hidroxid (E524), injekcióhoz való víz.

Milyen a Topotecan Teva külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Topotecan Teva tiszta, halványsárga folyadék, brómbutil gumidugóval, alumíniumkupakkal és lepattintható védőlappal lezárt színtelen injekciós üvegbe töltve.

Egy injekciós üveg 4 ml infúziós oldathoz való koncentrátumot tartalmaz. A Topotecan Teva 1 db vagy 5 db injekciós üveget tartalmazó dobozokban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.
H-2100 Gödöllő
Magyarország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 Фармасютиклъс 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

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Utasítások a Topotecan Teva oldatának elkészítésére, tárolására és megsemmisítésére vonatkozóan

Hígítási utasítás

A koncentrátum halványsárga színű és milliliterenként 1 mg topotekánt tartalmaz. A megfelelő térfogatú koncentrátumot - vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldattal - kell tovább hígítani egy 25-50 mikrogramm topotekán/ml végső koncentrációjú infúziós oldat eléréséig.

Hígított oldat tárolása

Mikrobiológiai szempontból a felhígított készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a beadás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős és ez nem lehet hosszabb 12 óránál legfeljebb 25°C-on tárolva vagy 24 óránál 2-8°C között tárolva, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

Kezelés és megsemmisítés

A daganatellenes szerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni:

- A dolgozókat meg kell tanítani a gyógyszer oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerrel.
- Az oldatkészítés és hígítás alatt a gyógyszerrel érintkező dolgozóknak védőöltözetet kell viselniük, beleértve a maszkot, védőszemüveget és kesztyűt is.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéshez.