

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Potactasol 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Potactasol 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Potactasol 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).
Eftir að lyfið er leyst upp inniheldur 1 ml af þykkni 1 mg af tópotecani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 0,52 mg (0,0225 mmól) af natríum.

Potactasol 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 4 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).
Eftir að lyfið er leyst upp inniheldur 1 ml af þykkni 1 mg af tópotecani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 2,07 mg (0,09 mmól) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
Gult frostþurrkað lyf.

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. Samsett meðferð er einungis réttlæt看leg hjá sjúklingum sem áður hafa verið útsettir fyrir cisplatíni, ef hlé hefur verið gert á meðferð þeirra í ákveðinn tíma (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis skal nota tópotecan á deildum sem eru sérhæfðar til krabbameinsmeðferðar. Tópotecan skal einungis gefið 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 hemóglóbíngildi $\geq 9 \text{ g/dl}$ (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

Krabbamein í eggjastokkum og smáfrumukrabbamein í lungum

Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af tópotecani er 1,5 mg/m² líkamsyfirborðs á dag gefið sem innrennsli í æð á meira en 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 tópotecan aftur nema fjöldi daufkyrninga sé $\geq 1 \times 10^9/l$, fjöldi blóðflagna $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemóglóbíngildi sé ≥ 9 g/dl (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkyrningafæð annaðhvort að gefa tópotecan 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 tópotecans 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 tópotecan 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 tópotecani 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 tópotecan-skammtinum. Þessi meðferðaráætlun er endurtekin með 21-dags millibili í sex skipti eða þar til að sjúkdómurinn fer að sækja á.

Síðari skammtar

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

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkyrningafæð annaðhvort að gefa tópotecan 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 tópotecans um 20%, í 0,60 mg/m²/dag í seinni lotum (og síðan jafnvel niður í 0,45 mg/m²/á 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 tópotecans hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.). Notkun tópotecans 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 tópotecani þegar það er notað eitt 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 tóþotecani, í samsettri meðferð með cisplatíni gegn krabbameini í leghálsi, var meðferð aðeins hafin hjá sjúklingum sem voru með kreatínín í sermi $\leq 1,5$ mg/dl. Ef kreatínín í sermi fer yfir 1,5 mg/dl meðan á samsettri meðferð með tóþotecani/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 tóþotecani 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 tóþotecani í bláæð í fimm daga á þriggja vikna fresti. Fram kom minnkun í úthreinsun tóþotecans. Þó eru ófullnægjandi upplýsingar fyrirbyggjandi til að ráðleggja skammta fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.4).

Ófullnægjandi reynsla er fyrir hendi af notkun tóþotecans hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (bílírúbín í sermi ≥ 10 mg/dl) vegna skorpulifrar. Notkun tóþotecans 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

Potactasol er til innrennslis í bláæð eftir að það hefur verið leyst upp og þynnt. Það þarf að leysa upp og þynna frekar áður en það er notað (sjá kafla 6.6).

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Sérþjálfað starfsfólk verður að sjá um að leysa upp og þynna lyfið. Undirbúningur á að fara fram á til þess gerðu svæði við smitgát.

Nota á viðeigandi hlífðarfatnað, einnota hanska, gleraugu, sloppa og grímur. Gera þarf varúðarráðstafanir til þess að hindra að lyfið berist óvart í augu. Komist lyfið í snertingu við augu skal skola þau með miklu vatni. Leitið síðan ráða hjá lækni. Komist lyfið í snertingu við húð skal skola svæðið með miklu vatni. Þvoið hendur ávallt eftir að farið er úr hönskum. Sjá kafla 6.6.

Barnshafandi starfsmenn eiga ekki að meðhöndla frumudrepandi lyf.

4.3 Frábendingar

- Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brjóstagjöf (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 tóþotecan valdið alvarlegri mergbælingu. Greint hefur verið frá mergbælingu, sem veldur blóðsýkingu og dauðsföllum vegna blóðsýkingar, hjá sjúklingum í meðferð með tóþotecani (sjá kafla 4.8).

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

Tópótecan 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 súrefnisskortri í vefjum) og hætta notkun tópotecans ef ný greining á millivefslungnasjúkdómi er staðfest.

Tópótecan eitt sér og tópotecan í samsettri meðferð með cisplatíni hafa oft verið tengd við blóðflagnafæð af klínískri þýðingu. Þetta skal haft í huga þegar tópotecani er ávísað, 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 að hægt sé að ráðleggja varðandi skammta fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.2).

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Tópótecan 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 annaðhvort cisplatín eða karbóplatín 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 örugga getnaðarvörn.

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með topotecan stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð líkur.

Mælt er með að karlar noti örugga getnaðarvörn og feðri ekki börn á meðan þeir fá topotecan og í 3 mánuði eftir að meðferð líkur.

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 fóstrið.

Brjóstagjöf

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 brjóstagjöf 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). Hins vegar, eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf hefur tópotecan 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 smáfrumukrabbamein 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, eru í samræmi við þær aukaverkanir sem koma fram við notkun á tópotecani einu sér. Eituráhrif á blóð eru á heildina litíð 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 ($< 1/10.000$) og 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

<u>Blóð og eitlar</u>	
<i>Mjög algengar</i>	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð (sjá „Meltingarfæri“), blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítkornafæð
<i>Algengar</i>	Blóðfrumnafæð
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Alvarlegar blæðingar (í tengslum við blóðflagnafæð)
<u>Ónæmiskerfi</u>	
<i>Algengar</i>	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði
<u>Efnaskipti og næring</u>	
<i>Mjög algengar</i>	Lystarleysi (sem getur verið alvarlegt)
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>	
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Millivefslungnasjúkdómur (sum tilfelli hafa verið banvæn)
<u>Meltingarfæri</u>	
<i>Mjög algengar</i>	Ógleði, uppköst og niðurgangur (sem allt getur verið alvarlegt), hægðatregða, kviðverkir ² , slímhúðarbólga
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Rof í meltingarvegi
<u>Lifur og gall</u>	
<i>Algengar</i>	Hækkun bílírúbíns í blóði
<u>Húð og undirhúð</u>	
<i>Mjög algengar</i>	Hármissir
<i>Algengar</i>	Kláði
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>	
<i>Mjög algengar</i>	Hiti, þröttleysi, þreyta
<i>Algengar</i>	Lasleiki
<i>Koma örsjaldan fyrir</i>	Utanæðablæðing ³
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Bólga í slímhúð
¹ Greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum blóðsýkingar hjá sjúklingum á meðferð með tópótecani (sjá kafla 4.4) ² Greint hefur verið frá ristilbólgu (neutropenic colitis), þar á meðal banvænni ristilbólgu, sem fylgikvilla við daufkyrningafæð af völdum tópótecanis (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 tópótecani.

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 fáttíð.

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 þróttleysi hjá 16% þeirra sem fengu tóþotecan. Tíðni alvarlegrar þreytu og þróttleysis (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 voru taldar tengjast eða með hugsanleg tengsl við tóþotecan meðferð voru lystarleysi (12%), lasleiki (3%) og aukið blírúþín 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 ofskömmun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tóþotecani í bláæð (allt að tífaldrum ráðlagður skammtur) og tóþotecan hylkjum (allt að fimmfaldrum ráðlagður skammtur). Einkenni sem fram komu í kjölfar ofskömmunar voru í samræmi við þekktar aukaverkanir tengdar tóþotecani (sjá kafla 4.8). Helstu áhrif ofskömmunar eru bæling beinmergs og slímhúðarbólga. Þar að auki hefur verið tilkynnt um hækkun gildi lifrarensíma við ofskömmun þegar tóþotecan er gefið í bláæð.

Mótefni gegn tóþotecani er ekki þekkt. Frekari meðhöndlun skal vera í samræmi við klínísk einkenni eða samkvæmt ráðleggingum eitrunarmiðstöðvar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, jurtaalkalóíðar og önnur náttúruæfni, ATC-flokkur: L01CE01.

Verkunarháttur

Í æxlishefjandi verkun tóþotecans 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. Tóþotecan hamlar tóþóísómerasa-I með tengingu ensímsins og DNA-þáttanna (covalent complex) sem er millistig í efnaferlinu. Hömlun tóþotecans á tóþóísómerasa-I kemur af stað rofi stakra próteintengdra DNA-þræða í frumunni.

Verkun og öryggi

Krabbamein í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp að nýju

Í samanburðarrannsókn á tópótecani (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 svörum 19 vikur á móti 15 vikum (áhættuhlutfall 0,7 [0,6; 1,0]), fyrir tópótecan annars vegar og paclitaxel hins vegar. Í heild var miðgildi lifunar 62 vikur fyrir tópótecan 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 tópótecan 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 [TTP]eftir fyrstu meðferð: 84 dagar fyrir tópótecan 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 tópótecan 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 tópótecan 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 tópótecan 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 tópótecani til inntöku og BSC.

Ein II. stigs rannsókn (rannsókn 065) og ein III. stigs rannsókn (rannsókn 396) voru framkvæmdar til að meta verkun tópótecans til inntöku í samanburði við tópótecan 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 tópótecans til inntöku og tópótecans 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 tópótecani til inntöku eða tópótecani til notkunar í bláæð.

	Rannsókn 065		Rannsókn 396	
	Tópótecan til inntöku	Tópótecan til notkunar í bláæð	Tópótecan til inntöku	Tópótecan 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 hópnun. Miðgildi tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna var svipaður í hópunum tveimur (annars vegar 13,3 vikur og hins vegar 12,3 vikur). Miðgildi lifunar í hópunum 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 til 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 rauðkornaþykki 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 mælst hefur með svipaða eða minni virkni en óbreytta efnið við mælingar í frumum, greindist í þvagi, plasma og hægðum. Meðalhlutfall á milli flatarmáls undir ferli (AUC) fyrir umbrotsefni:óbreytt efni var 10%

bæði fyrir heildartópótecan 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-desmetýl tópotecan-O-glúkúróníð í þvagi voru innan við 2,0%.

In vitro gögn þar sem lifrarfrymisagnir úr mönnum voru notaðar, sýna fram á myndun lítils 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 skinuholsvökví, engin mikilvæg áhrif á úthreinsun tópotecans í heild (á virku og óvirku formi).

Börn

Lyfjahvörf 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), unglingum (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 hinni rannsókninni voru skammtar á bilinu 2,0 til 5,2 mg/m² gefnir börnum (n = 8), unglingum (n = 3) og ungum fullorðnum (n = 3) með hvítblæði. Í þessum rannsóknum var enginn sýnilegur munur á lyfjahvörfum tópotecans hjá börnum, unglingum 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 kaninum.

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

Mannitól (E421)
Vínsýra (E334)
Natríumhýdroxíð
Saltsýra (E507)

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Hettuglös

4 ár.

Upplest frostþurrkað lyf og þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þykkisins við notkun í 24 klukkustundir við $25 \pm 2^\circ\text{C}$ við venjulega lýsingu og í 24 klukkustundir við 2 til 8°C sé lyfið varið ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar sem fæst **eftir þynningu** þykkisins með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa innrennslislyfi, lausn í 4 klukkustundir við $25 \pm 2^\circ\text{C}$ við venjulega lýsingu. Þykkinn sem voru prófuð voru geymd í annars vegar 12 klukkustundir og hins vegar í 24 klukkustundir við $25 \pm 2^\circ\text{C}$ eftir að þau voru leyst upp og síðan þynnt.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð tafarlaust er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og væri venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C , nema lyfið hafi verið leyst upp/þynnt við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Potactasol 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Litlaust glerhettuglas (5 ml) af tegund I með gráan brómóbútýl tappa, álinnsigli og plasthettu sem flett er af sem inniheldur 1 mg af tópotecani.

Potactasol 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Litlaust glerhettuglas (8 ml) af tegund I með gráan brómóbútýl tappa, álinnsigli og plasthettu sem flett er af sem inniheldur 4 mg af tópotecani.

Hettuglösunum getur verið pakkað í hlífðarumbúðir.

Potactasol er fáanlegt í öskjum með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Potactasol 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 mg af Potactasol í hettuglasi skal leysa upp í 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf. Tæra þykknið er fölgult að lit og hver ml inniheldur 1 mg af tópotecani þar sem Potactasol 1 mg inniheldur 10% umframmagn. Nauðsynlegt er að þynna upplausnina frekar með annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríði eða 5% w/v glúkósa til að styrkur hennar verði milli 25 og 50 míkróg/ml.

Potactasol 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

4 mg af Potactasol í hettuglasi skal leysa upp í 4 ml af vatni fyrir stungulyf. Tæra þykknið er fölgult að lit og hver ml inniheldur 1 mg af tópotecani.

Nauðsynlegt er að þynna upplausnina frekar með annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríði eða 5% w/v glúkósa til að styrkur hennar verði milli 25 og 50 míkróg/ml.

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

- Kenna skal starfsfólki að blanda og þynna lyfið.
- Barnshafandi konur eiga ekki að vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við blöndun og þynningu lyfsins skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur, hlífðargleraugu og hanska.
- Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eða augu skal 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.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Potactasol 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

EU/1/10/660/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6.janúar 2011

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. október 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á <https://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

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
011171 Búkarest
Rúmenía

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

Potactasol 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
topotecan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).
Eftir upplausn inniheldur 1 ml þykkni 1 mg af tópotecani.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mannítól (E421), vínsýru (E334), saltsýru (E507) og natríumhýdroxíð. Sjá nánari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.
1 x 1 mg hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innrennslis í bláæð eftir uppleysingu og 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

Frumdrepanði, sérstakar notkunarleiðbeiningar (sjá fylgiseðil).
Frumdrepanði

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/660/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

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

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Potactasol 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
topotecan
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 mg

6. ANNAÐ

Frumudrepandi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri Askja

1. HEITI LYFS

Potactasol 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
topotecan

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 4 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).
Eftir upplausn inniheldur 1 ml þykkni 1 mg af tópotecani.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mannítól (E421), vínsýru (E334), saltsýru (E507) og natríumhýdroxíð. Sjá nánari
upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 x 4 mg hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innrennslis í bláæð eftir uppleysingu og 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

Frumdrepanði, sérstakar notkunarleiðbeiningar (sjá fylgiseðil).
Frumdrepanði.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

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

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/660/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

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

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Potactasol 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
topotecan
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

4 mg

6. ANNAÐ

Frumudrepandi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Potactasol 1 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn Potactasol 4 mg stofn fyrir innrennslisþykki, 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 ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn 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 Potactasol og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Potactasol
3. Hvernig nota á Potactasol
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Potactasol
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Potactasol og við hverju það er notað

Potactasol inniheldur virka efnið tópotecan sem hjálpar til við að drepa krabbameinsfrumur.

Potactasol 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. Í því tilfalli er Potactasol meðferð notuð með lyfjum sem innihalda *cisplatín*.

2. Áður en byrjað er að nota Potactasol

Ekki má nota Potactasol

- 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 gæti átt við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Potactasol er notað:

- ef þú ert með einhver nýrnavandamál. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Potactasol. Ekki er mælt með notkun Potactasol ef nýrnastarfsemi er alvarlega skert;
- ef þú ert með vandamál tengd lifur. Ekki er mælt með notkun Potactasol ef lifrarástarfsemi er alvarlega skert;
- ef þú ert með lungnabólgu með einkennum eins og hósta, hita og öndunarerfiðleikum, sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Potactasol getur valdið fækkun á blóðflögum, sem getur leitt til mikilla blæðinga frá tiltölulega litlum áverkum eins og smá skurðum. Í einstökum tilfellum getur það leitt til alvarlegra blæðinga. Ræddu við lækninn um hvernig hægt er að lágmarka hættuna á blæðingum.

Tíðni aukaverkana er hærri hjá sjúklingum sem eru við almennt slæma heilsu. Læknirinn mun fylgjast með heilsufari þínu meðan á meðferð stendur og þú ættir að láta hann vita ef þú færð hita, sýkingar eða finnur fyrir vanlíðan.

Notkun handa börnum og unglingum

Ekki er mælt með lyfinu fyrir börn og unglinga þar sem reynsla af notkun lyfsins hjá þeim er takmörkuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Potactasol

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

Meðganga og brjóstgjöf

Potactasol á ekki að gefa þunguðum konum nema það sé algerlega nauðsynlegt. Ef þú ert eða telur að þú sért þunguð skalt þú láta lækninn vita strax.

Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Potactasol stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð líkur. Leitið ráða hjá læknum.

Mælt er með að karlar noti örugga getnaðarvörn og feðri ekki börn á meðan þeir fá Potactasol og í 3 mánuði eftir að meðferð líkur. Sjúklingar með áhyggjur af frjósemi, eiga að biðja lækninn um ráðgjöf um frjósemi og möguleika á barneignum áður en meðferð hefst.

Þú mátt ekki gefa barni brjóst meðan á meðferð með Potactasol stendur.

Akstur og notkun véla

Potactasol getur valdið þreytu eða slappleika. Ef þú finnur fyrir því skalt þú ekki aka eða nota vélar.

Potactasol inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Potactasol

Skammturinn sem þú færð af Potactasol miðast við:

- sjúkdóminn sem verið er að meðhöndla
- stærð yfirborðs líkamans (m²)
- útkomu úr rannsóknum á blóðprufum sem gerðar eru fyrir og meðan á meðferð stendur
- hversu vel þú þolir meðferðina.

Fullorðnir

Krabbamein í eggjastokkum og smáfrumukrabbamein í lunga

Venjulegur skammtur er 1,5 mg/m² líkamsyfirborðs einu sinni á dag í 5 daga. Meðferðin er venjulega endurtekin á þriggja vikna fresti.

Leghálskrabbamein

Venjulegur skammtur er 0,75 mg/m² líkamsyfirborðs einu sinni á dag í 3 daga. Meðferðin er venjulega endurtekin á þriggja vikna fresti.

Við leghálskrabbameini er lyfið notað ásamt öðrum krabbameinslyfjum sem innihalda cisplatín. Lesið fylgiseðil viðkomandi lyfs fyrir meiri upplýsingar um cisplatín.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Læknirinn gæti þurft að minnka skammta í samræmi við nýrnastarfsemi.

Hvernig Potactasol er blandað

Potactasol er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn. Duftið þarf að leysa upp og þykknið sem úr verður er síðan þynnt fyrir inngjöf.

Hvernig Potactasol er gefið

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

Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þetta lyf er gefið af læknum eða hjúkrunarfræðingi, ólíklegt er að þér verði gefið of mikið. Læknirinn mun fylgjast með aukaverkunum ef þér er gefið of mikið. Láttu læknum eða hjúkrunarfræðing vita ef þú hefur áhyggjur af lyfjaskammtinum sem þú færð.

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 segja læknum **strax** frá því ef þú verður var/vör við einhverja eftirfarandi alvarlega aukaverkana. Þær geta leitt til þess að þú þurfir að leggjast inn á sjúkrahús og geta jafnvel verið lífshættulegar.

- **Sýkingar** (mjög algengar; geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum) með einkennum eins og:
 - hita
 - almennri heilsu þinni hrakar verulega
 - staðbundnum einkennum svo sem særindum í hálsi eða sviðatilfinning við þvaglát
 - miklum kviðverkjum, hita og hugsanlega niðurgangi (í mjög sjaldgæfum tilfellum blóðugum) sem geta verið einkenni ristilbólgu.

Potactasol getur dregið úr getu líkamans til að berjast gegn sýkingum.

- **Lungnabólga** (mjög sjaldgæf; getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) með einkennum eins og:
 - öndunarerfiðleikum
 - hósta
 - hita

Hættan á að fá þennan alvarlega sjúkdóm (millivefslungnasjúkdóm) er meiri ef þú ert með lungnavandamál fyrir og ef þú hefur áður fengið geislameðferð eða meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á lungun, sjá einnig kafla 2, „Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Potactasol“. Þessi aukaverkun getur verið banvæn.

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi)** (mjög sjaldgæf; geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) með einkennum eins og:
 - bólgu í andliti, vörum, tungu eða hálsi, öndunarerfiðleikum, lágum blóðþrýstingi, sundli og útbrotum með kláða.

Aðrar aukaverkanir Potactasol:

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

- Almennur slappleiki og þreyta, sem getur verið einkenni fækkunar rauðra blóðkorna (blóðleysi). Þú gætir þurft blóðgjöf.
- Fækkun hvítra blóðkorna í blóðrás. Óeðlilega lítið af daufkyrningum (tegund hvítra blóðkorna) í blóði, með eða án hita.
- Óvenjuleg marblettasækni eða blæðingar, stundum alvarlegar, sem stafa af fækkun á blóðflögum.
- Þyngdartap og lystarleysi; þreyta, máttleysi.
- Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, harðlífi.
- Bólgu í munnslímhúð og meltingarvegi.
- Hiti.

- Hármisssir.

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

- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. útbrot).
- Óeðlilega hátt gildi gallrauða, úrgangsefnis sem myndast í lifur við niðurbrot á rauðum blóðkornum. Einkenni getur m.a. verið gula.
- Blóðfrumnafæð.
- Lasleikatilfinning.
- Alvarleg blóðsýking sem getur verið banvæn.
- Kláði.

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

- Þroti vegna vökvasöfnunar (ofsabjúgur) t.d. í kringum augu og varir og á höndum, fótum og hálsi. Ef bjúgurinn er alvarlegur getur hann leitt til öndunarerfiðleika.
- Útbrot með kláða (eða ofsakláði).

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

- Vægur sársauki og bólga á stungustað vegna þess að lyfið berst út í nærliggjandi vefi, t.d. vegna leka.

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).
- Eymсли í munni, kyngingarörðugleikar, kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, blóð í hægðum (mögulega einkenni bólgu í slímhúð munnsins, magans og/eða þörmum [slímhimnubólga]).

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða eða hjúkrunarfræðinginn 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 Potactasol

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsla eftir að lyfið hefur verið leyst upp og þynnt

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þykkisins, við notkun í 24 klukkustundir við $25 \pm 2^\circ\text{C}$ við venjulega lýsingu og í 24 klukkustundir við 2 C til 8°C sé lyfið varið ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar sem fæst eftir þynningu í innrennslislyf, lausn (0,9 % natríumklóríð og 5 % glúkósa) í 4 klst. við herbergishita, við venjulega lýsingu, á sýnum sem voru leyst upp og geymd í annars vegar 12 klst. og hins vegar í 24 klst. við $25 \pm 2^\circ\text{C}$ og síðan þynnt.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð tafarlaust er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og væri venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Potactasol

- Virka innihaldsefnið er tópotecan. Hvert hettuglas inniheldur 1 mg eða 4 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð). Þegar búið er að leysa lyfið upp inniheldur 1 ml af þykkninu 1 mg af tópotecani.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), vínsýra (E334), saltsýra (E507) og natríumhýdroxíð (sjá kafla 2).

Útlit Potactasol og pakkningastærðir:

Potactasol er í hettuglasi af tegund I úr litlausu gleri með gráum brómóbútýl tappa og innsigli úr áli og plasthettu sem flett er af. Hettuglösunum getur verið pakkað í hlífðarumbúðir. Hettuglösín innihalda annað hvort 1 mg eða 4 mg af tópotecani.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi:

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Ísland

Framleiðandi:

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Búkarest
Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Potactasol

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Upplausn og þynning fyrir notkun

Áður en Potactasol stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn, er gefinn með innrennslisli verður að leysa stofninn upp með hæfilegu magni af vatni fyrir stungulyf sem hér segir:

- Potactasol 1 mg með 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf (þar sem lyfið inniheldur 10% umframmagn)
- Potactasol 4 mg með 4 ml af vatni fyrir stungulyf.

Eftir upplausn inniheldur hver ml af þykkni 1 mg af tópotecani. Þetta þykkni (1 mg/ml) verður að þynna fyrir notkun.

Það rúmmál af þykkninu sem samsvarar útreiknuðum skammti skal þynna enn frekar með annaðhvort 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríði eða 5% w/v glúkósa til að lokastyrkur innrennslislausnarinnar verði milli 25 og 50 míkróg/ml til dæmis:

	Rúmmál fyrir 25 míkróg/ml lausn	Rúmmál fyrir 50 míkróg/ml lausn
1 ml af 1 mg/ml tópotecan lausn	Bætið við 39 ml til að fá 40 ml	Bætið við 19 ml til að fá 20 ml
4 ml af 1 mg/ml tópotecan lausn	Bætið við 156 ml til að fá 160 ml	Bætið við 76 ml til að fá 80 ml

Geymsla eftir að lyfið hefur verið leyst upp og þynnt

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þykknisins við notkun í 24 klukkustundir við $25 \pm 2^\circ\text{C}$ við venjulega lýsingu og í 24 klukkustundir við 2°C til 8°C sé lyfið varið ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lausnarinnar sem fæst **eftir þynningu** þykknisins með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósa innrennslislyfi, lausn í 4 klukkustundir við $25 \pm 2^\circ\text{C}$ við venjulega lýsingu. Þykknin sem voru prófuð voru leyst upp og geymd í annars vegar 12 klukkustundir og hins vegar í 24 klukkustundir við $25 \pm 2^\circ\text{C}$, eftir að þau voru leyst upp og síðan þynnt.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislausnina tafarlaust. Sé lausnin ekki notuð tafarlaust er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og væri venjulega ekki lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C , nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát.

Meðhöndlun og förgun

Beita skal venjulegum aðferðum til réttar meðhöndlunar og förgunar krabbameinslyfja:

- Kenna skal starfsfólki að blanda og þynna lyfið.
- Þungaðar konur skulu ekki vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við blöndun og 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.