

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Topotecan Actavis 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

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.

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 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 réttlætanleg 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 og undir eftirliti læknis sem hefur reynt í notkun frumueyðandi lyfja (sjá kafla 6.6).

Skammtar

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

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

Smáfrumukrabbamein í lungum

Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af tópotecani er $1,5 \text{ mg/m}^2$ líkamsyfirborðs/dag gefið sem innrennsli í æð á meira en 30 mínútum, daglega fimm daga í röð með þriggja vikna bili milli upphafs hverrar meðferðar. Ef lyfið þolist vel má halda meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Síðari skammtar

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

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

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem verða fyrir alvarlegri daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í sjö daga eða lengur, eða alvarlegri daufkyrningafæð samfara hita eða sýkingu, eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkyrningafæðar, skal lækka skammtinn um $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{á dag}$ (eða jafnvel niður í $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{á dag}$ ef það reynist nauðsynlegt).

Einnig skal minnka skammtana ef fjöldi blóðflagna lækkar niður fyrir $25 \times 10^9/l$. Við klínískar rannsóknir var hætt að gefa tópótecan ef skammturinn hafði verið minnkaður niður í $1,0 \text{ mg/m}^2$ og nauðsynlegt var að minnka hann enn frekar til að draga úr aukaverkunum.

Krabbamein í leghálsi

Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af tópótecani er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, gefinn daglega, 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 $50 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ og gefinn í kjölfarið á tópótecan-skammtinum. Þessi meðferðaráætlun er endurtekin með 21-dags millibili í sex skipti eða þar til að sjúkdómurinn fer að sækja á.

Síðari skammtar

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

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkyrningafæð annaðhvort að gefa tópótecan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammta 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 þeim sem meðferð hefur verið seinkað hjá vegna daufkyrningafæðar skal minnka skammt tópótecans um 20%, í $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í seinni lotum (eða jafnvel niður í $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{á dag}$ ef það reynist nauðsynlegt).

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

Skammtar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Meðferð með lyfinu einu sér (smáfrumukrabbamein í lungum)

Ekki er næg vitneskja fyrir hendi til að ráðleggja stærð skammta handa sjúklingum með kreatínín úthreinsun $< 20 \text{ ml/mín.}$ Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að minnka ætti skammta hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Ráðlagður skammtur af tópótecani þegar það er notað eitt sér handa sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum og kreatínínúthreinsun milli 20 og 39 ml/mín. , er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{á dag}$ í fimm daga samfleytt.

Samsett meðferð (krabbamein í leghálsi)

Í klínískum rannsóknum á tópótecani, í samsettri meðferð með cisplatíni gegn krabbameini í leghálsi, var meðferð aðeins hafin hjá sjúklingum sem voru með kreatínín í sermi $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Ef kreatínín í sermi fer yfir $1,5 \text{ mg/dl}$ meðan á samsettri meðferð með tópótecani/cisplatíni stendur er mælt með því að allar upplýsingar um ávisun 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 tópótecani einu sér hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi.

Börn

Vegna takmarkaðrar reynslu hjá börnum, er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi notkun Topotecan Actavis hjá börnum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Topotecan Actavis 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

Tópótecan má ekki gefa sjúklingum sem

- eru með sögu um alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- eru með barn á brjósti (sjá kafla 4.6)
- hafa þegar alvarlega beinmergsbælingu 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 fylgjast skal reglulega með fjölda blóðfrumna, einnig blóðflögum (sjá kafla 4.2).

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

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

Tópotécan hefur tengst tilkynningum um millivefslungnasjúkdóm, sem í sumum tilvikum hefur verið banvænn (sjá kafla 4.8). Undirliggjandi áhættuþættir eru m.a. saga um millivefslungnasjúkdóm, bandvefsmyndun í lungum (pulmonary fibrosis), lungnakrabbamein, geislun á brjósthol og notkun lyfja 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 súrefnissskort í vefjum) og hætta notkun tópotécans ef ný greining á millivefslungnasjúkdómi er staðfest.

Tópotécan eitt sér og tópotécan 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. þegar 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 sýklasóttar hærri (sjá kafla 4.8). Nákvæmt mat á líkamsástandi meðan á meðferð stendur er mikilvægt, til að tryggja að sjúklingi hafi ekki hrakað í líkamsástand 3.

Ekki er nægileg reynsla af notkun tópotecans hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 20 ml/mín.) eða verulega skerta lifrarárfsemi (bílirúbín í sermi ≥ 10 mg/dl) vegna skorpulifrar. Ekki er ráðlagt að nota tópotecan fyrir þennan sjúklingahóp.

Nokkrum sjúklingum með skerta lifrarárfsemi (bílirúbín í sermi á bilinu 1,5 til 10 mg/dl) voru gefin 1,5 mg/m² tópotecan í bláæð í 5 daga á þriggja vikna fresti. Í ljós kom að úthreinsun tópotecans minnkaði, en hins vegar liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar til að ráðleggja stærð skammta handa þessum sjúklingum.

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

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

Tópotecan hindrar ekki P450 ensím í mönnum (sjá kafla 5.2). Við rannsókn hjá hópi sem fékk lyfið í bláæð virtist það ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf heildartópotecans (virkt eða tvíþætt 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. Sé tópotecan 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 karboplatín er gefið á 1. degi tópotecanskömmtunar, þarf að lækka skammta beggja lyfja, til að stuðla að því að lyfin þolist, samanboreð við þá skammta sem gefa má ef platínu-efnasambandið er gefið á 5. degi tópotecanskömmtunar.

Þegar tópotecan (0,75 mg/m²/dag í 5 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 klíniska þýðingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Eins og á við í allri meðferð með frumudrepandi lyfjum er notkun örugggra getnaðarvarna ráðlögð ef annar hvor aðilinn er í meðferð með tópotecani.

Konur á barneignaralini

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

Meðganga

Ef tópotecan er notað á meðgöngu, eða ef kona verður þunguð meðan á meðferð með tópotecani stendur, skal konan vörð við hugsanlegri áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra hafa komið fram í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum (sjá kafla 5.3). Hins vegar, eins og á við um önnur frumueyðandi 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

Samantekt á öryggisþáttum

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 um uppsöfnuð eituráhrif komu fram, hvorki eituráhrif á blóð né önnur eituráhrif.

Aukaverkanir 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.

Listi yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffrakerfum og tíðni (öll tilkynnt tilvik). Tíðniflokkar eru skilgreindir 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 ($< 1/10.000$) þar með talin einstök tilvik 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: sýklasótt¹

¹Greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum sýklasóttar hjá sjúklingum í meðferð með tópotecani (sjá kafla 4.4)

Blóð og eitlar

Mjög algengar: daufkyrningafæð með hita
daufkyrningafæð (sjá Meltingarfæri hér að neðan)
blóðflagnafæð

blóðleysi

hvítkornafæð

Algengar: blóðfrumnafæð

Tíðni ekki þekkt: alvarlegar blæðingar (í tengslum við blóðflagnafæð)

Ónæmiskerfi

Algengar: ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot

Mjög sjaldgæfar: bráðaofnæmisviðbrögð
ofsabjúgur

ofsakláði

Efnaskipti og næring

Mjög algengar: lystarleysi (sem getur verið alvarlegt)

Öndunarferi, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar: millivefslungnasjúkdómur (sum tilfelli hafa verið banvæn)

Meltingarferi

Mjög algengar: ógleði, uppköst og niðurgangur (sem allt getur verið alvarlegt)
hægðatregða
kviðverkir²
slímhúðarbólga

²Greint hefur verið frá ristilbólgu (neutropenic colitis), þar á meðal banvænni ristilbólgu, sem fylgikvilla við daufkyrningafæð af völdum tópotecans (sjá kafla 4.4).

Lifur og gall

Algengar: hækkun bilírúbíns í blóði

Húð og undirhúð

Mjög algengar: hármisssir

Algengar: kláði

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: hiti
þróttleysi
þreyta

Algengar: lasleiki

Koma örsjaldan fyrir: utanæðablæðing³

³Utanæðablæðing hefur örsjaldan verið skráð. 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 tópotecani.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðmynd

Daufkyrningafæð: Alvarleg (fjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í fyrstu meðferð kom fram hjá 55 % sjúklinga og 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) sýklasótt (sjá kafla 4.4).

Blóðflagnafæð: Alvarleg (blóðflögur færri en $25 \times 10^9/l$) 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 blóðflagnafæðar, þ.á m. dauðsföll vegna æxlisblæðinga, hafa verið fátíð.

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

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir sem greint var frá og tengdust ekki blóðmynd voru frá meltingarvegi, svo sem ógleði (52 %), uppköst (32 %), og 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 líka fram hjá um 4 % sjúklinga.

Þreyta kom fram hjá um 25 % sjúklinga og þróttleysi hjá 16 % þeirra meðan þeir fengu tópótecan. Tíðni alvarlegrar þreytu og þróttleysis (af 3. eða 4. stigi) var 3 % fyrir hvort um sig.

Algjör eða áberandi hármisssir kom fram hjá 30 % sjúklinga og blettaskall hjá 15 % sjúklinga.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem voru taldar tengjast eða með hugsanleg tengsl við tópótecan meðferð voru lysterleysi (12 %), lasteiki (3 %) og aukið bílirúbín í blóði (1 %).

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í mjög sjaldgæm 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 Ofskömmtnun

Tilkynnt hefur verið um ofskömmtnun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tópótecani í bláæð (allt að tífalður ráðlagður skammtur) og tópótecan hylkjum (allt að fimmfalður ráðlagður skammtur). Einkenni ofskömmtnunar voru í samræmi við þekktar aukaverkanir tengdar tópótecani (sjá kafla 4.8). Helstu áhrif ofskömmtnunar eru bæling beinmergs og slímhúðarbólga. Þar að auki hefur verið tilkynnt um hækkuð gildi lifrarensíma við ofskömmtnun þegar tópótecan er gefið í bláæð.

Mótefni gegn tópótecani 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: Önnur æxlishefjandi lyf: ATC-flokkur: L01XX17.

Í æxlishefjandi verkun tópótecans felst hömlun á tópóísómerasa-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. Tópótecan hamlar tópóísómerasa-I með tengingu ensímsins og DNA þáttanna

(covalent complex) sem er millistig í efnaferlinu. Hömlun tópotécans á tópoísómerasa-I kemur af stað rofi stakra próteintengdra DNA-práða í frumunni.

Smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju

Í III. stigs rannsókn (rannsókn 478) var tópotécan til inntöku ásamt bestu stuðningsmeðferð (Best Supportive Care -BSC) (n = 71) borið saman við bestu stuðningsmeðferð eina sér (n = 70) hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum, sem hafði tekið sig upp að nýju eftir upphafsmeðferð (miðgildi tíma frá upphafsmeðferð þar til sjúkdómurinn tók að versna (time to progression): 84 dagar fyrir tópotécan til inntöku + BSC, 90 dagar fyrir BSC) þegar ekki var talið henta að endurtaka krabbameinslyfjameðferð í æð. Í hópnum sem fékk tópotécan til inntöku og BSC komu fram tölfræðilega marktæk aukning í heildarlífun samanborið við hópinn sem fékk BSC eingöngu (Log-rank p = 0,0104). Óleiðrétt áhættuhlutfall hópsins sem fékk tópotécan og BSC miðað við hópinn sem fékk BSC eingöngu var 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Miðgildi lifunar hjá sjúklingum sem fengu tópotécan + BSC var 25,9 vikur (95 % C.I. 18,3; 31,6) í samanburði við 13,9 vikur (95 % C.I. 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 tópotécani til inntöku + BSC.

Ein II. stigs rannsókn (rannsókn 065) og ein III. stigs rannsókn (rannsókn 396) voru framkvæmdar til að meta verkun tópotécans til inntöku í samanburði við tópotécan 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 tópotécans til inntöku og tópotécans í bláæð hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju og svaraði meðferðinni.

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

	Rannsókn 065		Rannsókn 396	
	Tópotécan til inntöku	Tópotécan til notkunar í bláæð	Tópotécan til inntöku	Tópotécan 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 slembiráðaðri, III. stigs rannsókn var borin saman virkni tópotécans 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. Heildarsvörunarlutfall var 24,3 % hjá tópotécani samanborið við 18,3 % hjá CAV hópnum. Miðgildi tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna var svipaður í hópnum tveimur (annars vegar 13,3 vikur og hins vegar 12,3 vikur). Miðgildi lifunar í hópnum tveimur var annars vegar 25,0 vikur og hins vegar 24,7 vikur.

Áhættuhlutfall (hazard ratio) lifunar með tópotecani í bláæð samanborið við CAV var 1,04 (95 % CI 0,78-1,40).

Heildarsvörunarhlutfall 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 slembaðri 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 tölfraðilega marktækt árangursríkara m.t.t. heildarlifunar, í samanburði við cisplatín eitt sér, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir milligreiningu (Log-rank p = 0,033).

Tafla 2 Rannsóknarniðurstöður Rannsókn GOG-0179

Þýði skv. meðferðaráætlun (ITT)		
	Cisplatín 50 mg/m ² á degi 1 á 21 dags fresti	Cisplatín 50 mg/m ² degi 1 + tópótecan 0,75 mg/m ² í 3 daga á 21 dags fresti
Lifun (mánuðir)	(n = 146)	(n = 147)
Miðgildi (95 % C.I.)	6,5 (5,8 ; 8,8)	9,4 (7,9 ; 11,9)
Áhættuhlutfall (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-gildi	0,033	
Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum		
	Cisplatín	Tópótecan/cisplatín
Lifun(mánuðir)	(n = 46)	(n = 44)
Miðgildi (95 % C.I.)	8,8 (6,4 ; 11,5)	15,7 (11,9 ; 17,7)
Áhættuhlutfall (95 % C.I.)	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 % C.I.)	5,9 (4,7 ; 8,8)	7,9 (5,5 ; 10,9)
Áhættuhlutfall (95 % C.I.)	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 % C.I.: 2,6 ; 6,1) á móti 4,5 mánuðum (95 % C.I.: 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 % C.I.: 7 ; 12,6) á móti 6,3 mánuðum (95 % C.I.: 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 tópotécan gefið með upphafsskammti 2,0 mg/m² í innrennsli á 30 mínútum í 5 daga og endurtekið með þriggja vikna millibili í allt að eitt ár eftir því hver svörunin við meðferðinni var. Á meðal æxlistegunda voru Ewing sarkmein (Ewing's Sarcoma/primitive neuroectodermal tumour), taugakímfrumuæxli (neuroblastoma), beinkímfrumuæxli (osteoblastoma), og rákvöðvasarkmein (rhabdomyosarcoma). Æxlishefjandi áhrif sáust fyrst og fremst hjá sjúklingum með taugakímfrumuæxli. Eituráhrif tópotécans 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 lyfjahlvörfum hjá börnum með æxli sem taka sig upp að nýju (sjá kafla 5.2).

5.2 Lyfjahlvörf

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

Brotthvarf tópotécans hefur einungis verið rannsakað að hluta í mönnum. Helsta úthreinsunarleið tópotécans var með vatnsrofi laktónhringsins sem myndaði opið hringform karboxýlats.

Innan við 10 % af brotthvarfi tópotécans er vegna umbrota. N-desmetýl umbrotsefni sem mælst hefur með svipaða eða minni virkni en óbreyttu efnið við mælingar í frumum, greindist í þvagi, plasma og hægðum. Meðalhlutfall á milli flatarmáls undir ferli (AUC) fyrir umbrotsefni:óbreytt efni var innan við 10 % bæði fyrir heildartópotécan og tópotécanlaktón. O-glúkúróníð umbrotsefni tópotécans og N-desmetýltópotécans hafa greinst í þvagi.

Heildarheimtur lyfjatengds efnis eftir 5 daglega skammta af tópotécani voru 71 til 76 % af gefnum skömmtum í bláæð. Um það bil 51 % var skilið út sem heildar tópotécan og 3 % voru skilin út sem N-desmetýltópotécan í þvagi. 18 % af brotthvarfi heildartópotécans var með hægðum á meðan brotthvarf N-desmetýltópotécans í hægðum var 1,7 %. Í heildina var N-desmetýl umbrotsefnið að meðaltali innan við 7 % (á bilinu 4-9 %) af öllu lyfjatengdu efni sem greindist í þvagi og hægðum. Tópotécan-O-glúkúróníð og N-desmetýl tópotécan-O-glúkúróníð í þvagi voru innan við 2,0 %.

In vitro gögn þar sem lifrarfrymisagnir úr mönnum voru notaðar, sýna fram á myndun lítills magns af N-afmetýleruðu tópotécani. Við tilraunir *in vitro* hindraði tópotécan hvorki P 450 ensímin CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eða CYP4A í mönnum, né frumuensímin tvíhýdrópýrimidín eða xantín oxídas.

Þegar tópotécan var gefið í samsettri meðferð með cisplatíni (cisplatín á degi 1, tópotécan á degi 1 til 5) hafði úthreinsun tópotécans 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).

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

Plasma úthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 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 plasma úthreinsun tópotecans í 34 % þess gildis sem hann hafði hjá samanburðarhópnum. Meðalhelmingunartíminn jókst úr 1,9 klukkustundum í 4,9 klukkustundir.

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

Börn

Lyfjahlöfð tópotecans, sem gefið var í innrennsli á 30 mínútum í 5 daga, voru metin í tveimur rannsóknum. Í annarri rannsókninni voru skammtar á bilinu 1,4 mg/m² 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 mg/m² 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 lyfjahlöfðum 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 eitiráhrif á erfðafni í frumum spendýra (eitlaæxlafrumur í músum og eitlafrumur í mönnum) *in vitro* og frumur í beinmergmúsa *in vivo*. Tópotecan olli einnig dauða fósturvísis/fósturs þegar það var gefið rottum og kaninum.

Í rannsóknum á eitiráhrifum 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 en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Hettuglós
3 ár.

Uppleyst frostþurrkað lyf og þynntar lausnir

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þykkisins, við notkun í 24 klukkustundir við 25 ± 2°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** þykkisins með 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríð lausn til innspýtingar eða 50 mg/ml (5 %) glúkósa lausn til innrennslis 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

Litlaust glerhettuglas (5 ml) af tegund I með gráan brómóbútýl tappa, álinnstegu og plasthettu sem flett er af sem inniheldur 1 mg af tópotecani. Hverju hettuglasi er pakkað í hlífðarumbúðir.

Topotecan Actavis er fáanlegt í öskjum með 1 hettuglasi og 5 hettuglösum. Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

1 mg af Topotecan Actavis í hettuglasi skal leysa upp með 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf. Tæra þykknið er fölgult að lit og hver ml inniheldur 1 mg af tópotecani þar sem Topotecan Actavis 1 mg inniheldur 10 % yfirmagn. Nauðsynlegt er að þynna upplausnina frekar með annaðhvort natríum klóríð 9 mg/ml (0,9 %) lausn fyrir stungulyf eða 50 mg/ml (5 %) glúkósa innrennslislyfi, lausn, þar til styrkur hennar verður milli 25 og 50 mikróg/ml.

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

1. Sérþjálfað starfsfólk verður að sjá um að leysa upp og þynna lyfið.
2. Undirbúningur á að fara fram á til þess gerðu svæði við smitgát.
3. Nota á viðeigandi hlífðarráttað, einnota hanska, gleraugu, sloppa og grímur.
4. 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.
5. Komist lyfið í snertingu við húð skal skola svæðið með miklu vatni. Þvoið hendur ávallt eftir að farið er úr hönskum.
6. Barnshafandi starfsmenn eiga ekki að meðhöndla frumudrepandi lyf.
7. Viðeigandi aðgæslu og varúðarráðstafanir þarf að sýna við förgun hluta (sprautna, nála o.s.frv.) sem notaðir eru við upplausn og/eða þynningu frumudrepandi lyfja. Farga skal öllum lyfjaleifum og úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merktu poka og brennt við háan hita. Fljótandi úrgangi má skola niður með miklu vatni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/536/001

EU/1/09/536/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. september 2009.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. júní 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Topotecan Actavis 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

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 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 réttlætanleg hjá sjúklingum sem áður hafa verið útsettir fyrir cisplatíni, ef hlé hefur verið gert á meðferð þeirra í ákveðin tíma (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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

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

Smáfrumukrabbamein í lungum

Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af tópotecani er $1,5 \text{ mg/m}^2$ líkamsyfirborðs/dag gefið sem innrennsli í æð á meira en 30 mínútum, daglega fimm daga í röð með þriggja vikna bili milli upphafs hverrar meðferðar. Ef lyfið þolist vel má halda meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Síðari skammtar

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

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

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem verða fyrir alvarlegri daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í sjö daga eða lengur, eða alvarlegri daufkyrningafæð samfara hita eða sýkingu, eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkyrningafæðar, skal lækka skammtinn um $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{á dag}$ (eða jafnvel niður í $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{á dag}$ ef það reynist nauðsynlegt).

Einnig skal minnka skammtana ef fjöldi blóðflagna lækkar niður fyrir $25 \times 10^9/l$. Við klínískar rannsóknir var hætt að gefa tópótecan ef skammturinn hafði verið minnkaður niður í $1,0 \text{ mg/m}^2$ og nauðsynlegt var að minnka hann enn frekar til að draga úr aukaverkunum.

Krabbamein í leghálsi

Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af tópótecani er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, gefinn daglega, 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 $50 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ og gefinn í kjölfarið á tópótecan-skammtinum. Þessi meðferðaráætlun er endurtekin með 21-dags millibili í sex skipti eða þar til að sjúkdómurinn fer að sækja á.

Síðari skammtar

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

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkyrningafæð annaðhvort að gefa tópótecan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammta 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 þeim sem meðferð hefur verið seinkað hjá vegna daufkyrningafæðar skal minnka skammt tópótecans um 20 %, í $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í seinni dögum (eða jafnvel niður í $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{á dag}$ ef það reynist nauðsynlegt).

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

Skammtar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Meðferð með lyfinu einu sér (smáfrumukrabbamein í lungum)

Ekki er næg vitneskja fyrir hendi til að ráðleggja stærð skammta handa sjúklingum með kreatínín úthreinsun $< 20 \text{ ml/mín.}$ Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að minnka ætti skammta hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Ráðlagður skammtur af tópótecani þegar það er notað eitt sér handa sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum og kreatínínúthreinsun milli 20 og 39 ml/mín. , er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{á dag}$ í fimm daga samfleytt.

Samsett meðferð (krabbamein í leghálsi)

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

Börn

Vegna takmarkaðrar reynslu hjá börnum, er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi notkun Topotecan Actavis hjá börnum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Topotecan Actavis 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

Tópótecan má ekki gefa sjúklingum sem

- eru með sögu um alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- eru með barn á brjósti (sjá kafla 4.6)
- hafa þegar alvarlega beinmergsbælingu 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 fylgjast skal reglulega með fjölda blóðfrumna, einnig blóðflögum (sjá kafla 4.2).

Eins og á við um önnur frumudrepandi lyf getur tópotécan valdið alvarlegri mergbælingu. Greint hefur verið frá mergbælingu, sem veldur sýklasótt og dauðsföllum vegna sýklasóttar, hjá sjúklingum í meðferð með tópotécani (sjá kafla 4.8).

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

Tópotécan hefur tengst tilkynningum um millivefslungnasjúkdóm, sem í sumum tilvikum hefur verið banvænn (sjá kafla 4.8). Undirliggjandi áhættuþættir eru m.a. saga um millivefslungnasjúkdóm, bandvefsmyndun í lungum (pulmonary fibrosis), lungnakrabbamein, geislun á brjósthol og notkun lyfja 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 súrefnissskorti í vefjum) og hætta notkun tópotécans ef ný greining á millivefslungnasjúkdómi er staðfest.

Tópotécan eitt sér og tópotécan í samsettri meðferð með cisplatíni hafa oft verið tengd við blóðflagnafæð af klínískri þýðingu. Þetta skal haft í huga þegar tópotékani er ávísað, t.d. þegar 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 sýklasóttar hærri (sjá kafla 4.8). Nákvæmt mat á líkamsástandi meðan á meðferð stendur er mikilvægt, til að tryggja að sjúklingi hafi ekki hrakað í líkamsástand 3.

Ekki er nægileg reynsla af notkun tópotecans hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun < 20 ml/mín.) eða verulega skerta lifrarárfsemi (bíilirúbín í sermi ≥ 10 mg/dl) vegna skorpulifrar. Ekki er ráðlagt að nota tópotecan fyrir þennan sjúklingahóp.

Nokkrum sjúklingum með skerta lifrarárfsemi (bíilirúbín í sermi á bilinu 1,5 til 10 mg/dl) voru gefin 1,5 mg/m² tópotecan í bláæð í 5 daga á þriggja vikna fresti. Í ljós kom að úthreinsun tópotecans minnkaði, en ekki er þó nægileg vitneskja fyrir hendi til að ráðleggja stærð skammta handa þessum sjúklingum.

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

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

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

Þegar tópotecan er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum getur þurft að minnka skammt af hverju lyfi fyrir sig til að stuðla að því að lyfin þolist. Sé tópotecan 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 karboplatín er gefið á 1. degi tópotecanskömmtunar, þarf að lækka skammta beggja lyfja, til að stuðla að því að lyfin þolist, samanboreð við þá skammta sem gefa má ef platínu-efnasambandið er gefið á 5. degi tópotecanskömmtunar.

Þegar tópotecan (0,75 mg/m²/dag í 5 daga samfleytt) og cisplatín (60 mg/m²/dag á 1. degi) voru gefin 13 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum, gerindist 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

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Eins og á við í allri meðferð með frumudrepandi lyfjum er notkun örugggra getnaðarvarna ráðlögð ef annar hvor aðilinn er í meðferð með tópotecani.

Konur á barneignaralini

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

Meðganga

Ef tópotecan er notað á meðgöngu, eða ef kona verður þunguð meðan á meðferð með tópotecani stendur, skal konan vörð við hugsanlegri hættu fyrir fósttrið.

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra hafa komið fram í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum (sjá kafla 5.3). Eins og á við um önnur frumueyðandi lyf hefur tópotecan hins vegar eituráhrif á erfðaeigni 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

Samantekt á öryggisþáttum

Í rannsóknum á skammtastærðum hjá 523 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp að nýju og 631 sjúklingi með smáfrumkrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju kom í ljós að það voru eitúráhrif lyfsins á blóð sem takmörkuðu stærð skammta þegar tópotecan var notað eitt sér. Eitúráhrif voru fyrirsjáanleg og afturkræf. Engin merki um uppsöfnuð eitúráhrif komu fram, hvorki eitúráhrif á blóð né önnur eitúráhrif.

Aukaverkanir 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. Eitúráhrif á blóð eru á heildina litið minni hjá sjúklingum sem fá tópotecan í samsettri meðferð með cisplatíni í samanburði við tópotecan eitt sér, en meiri en þegar cisplatín er gefið eitt sér.

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

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

Listi yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (öll tilkynnt tilvik). Tíðniflokkar eru skilgreindir 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 ($< 1/10.000$) þar með talin einstök tilvik 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 snikjudýra

Mjög algengar: sýking

Algengar: sýklasótt¹

¹Greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum sýklasóttar hjá sjúklingum í meðferð með tópotecani (sjá kafla 4.4)

Blóð og eitlar

Mjög algengar: daufkyrningafæð með hita
daufkyrningafæð (sjá Meltingarfæri hér að neðan)
blóðflagnafæð

Algengar: blóðleysi
hvítkornafæð
Tíðni ekki þekkt: blóðfrumnafæð
alvarlegar blæðingar (í tengslum við blóðflagnafæð)

Ónæmiskerfi

Algengar: ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot

Mjög sjaldgæfar: bráðaofnæmisviðbrögð
ofsabjúgur

ofsakláði

Efnaskipti og næring

Mjög algengar: lystarleysi (sem getur verið alvarlegt)

Öndunarferi, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar: millivefslungnasjúkdómur (sum tilfelli hafa verið banvæn)

Meltingarferi

Mjög algengar: ógleði, uppköst og niðurgangur (sem allt getur verið alvarlegt)
hægðatregða
kviðverkir²
slímhúðarbólga

²Greint hefur verið frá ristilbólgu (neutropenic colitis), þar á meðal banvænni ristilbólgu, sem fylgikvilla við daufkyrningafæð af völdum tópotecans (sjá kafla 4.4).

Lifur og gall

Algengar: hækkun bilírúbíns í blóði

Húð og undirhúð

Mjög algengar: hármisssir

Algengar: kláði

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: hiti
þróttleysi
þreyta

Algengar: lasleiki

Koma örsjaldan fyrir: utanæðablæðing³

³Utanæðablæðing hefur örsjaldan verið skráð. 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 tópotecani.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðmynd

Daufkyrningafæð: Alvarleg, (fjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í fyrstu meðferð kom fram hjá 55% sjúklinga og 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) sýklasótt (sjá kafla 4.4).

Blóðflagnafæð: Alvarleg (blóðflögur færri en $25 \times 10^9/l$) 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 blóðflagnafæðar, þ.á m. dauðsföll vegna æxlisblæðinga, hafa verið fátíð.

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

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir sem greint var frá og tengdust ekki blóðmynd voru frá meltingarvegi, svo sem ógleði (52 %), uppköst (32 %) og 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 líka fram hjá um 4 % sjúklinga.

Þreyta kom fram hjá um 25 % sjúklinga og þróttleysi hjá 16 % þeirra meðan þeir fengu tópótecan. Tíðni alvarlegrar þreytu og þróttleysis (af 3. eða 4. stigi) var 3 % fyrir hvort um sig.

Algjör eða áberandi hármisssir kom fram hjá 30 % sjúklinga og blettaskall hjá 15 % sjúklinga.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem voru taldar tengjast eða með hugsanleg tengsl við tópótecan meðferð voru lysterleysi (12 %), lasteiki (3 %) og aukið bílirúbín í blóði (1 %).

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í mjög sjaldgæm 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 Ofskömmtnun

Tilkynnt hefur verið um ofskömmtnun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tópótecani í bláæð (allt að tífaldur ráðlagður skammtur) og tópótecan hylkjum (allt að fimmfaldur ráðlagður skammtur). Einkenni ofskömmtnunar voru í samræmi við þekktar aukaverkanir tengdar tópótecani (sjá kafla 4.8). Helstu áhrif ofskömmtnunar eru bæling beinmergs og slímhúðarbólga. Þar að auki hefur verið tilkynnt um hækkuð gildi lifrarendíma við ofskömmtnun þegar tópótecan er gefið í bláæð.

Mótefni gegn tópótecani 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: Önnur æxlishefjandi lyf: ATC-flokkur: L01XX17.

Í æxlishefjandi verkun tópótecan felst hömlun á tópóísómerasa-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. Tópótecan hamlar tópóísómerasa-I með tengingu ensímsins og DNA þáttanna

(covalent complex) sem er millistig í efnaferlinu. Hömlun tópotécans á tópoísómerasa-I kemur af stað rofi stakra próteintengdra DNA-práða í frumunni.

Smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju

Í III. stigs rannsókn (rannsókn 478) var tópotécan til inntöku ásamt bestu stuðningsmeðferð (Best Supportive Care -BSC) (n = 71) borið saman við bestu stuðningsmeðferð eina sér (n = 70) hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum, sem hafði tekið sig upp að nýju eftir upphafsmeðferð (miðgildi tíma frá upphafsmeðferð þar til sjúkdómurinn tók að versna (time to progression): 84 dagar fyrir tópotécan til inntöku + BSC, 90 dagar fyrir BSC) þegar ekki var talið henta að endurtaka krabbameinslyfjameðferð í æð. Í hópnum sem fékk tópotécan til inntöku og BSC komu fram tölfræðilega marktæk aukning í heildarlífun samanborið við hópinn sem fékk BSC eingöngu (Log-rank p = 0,0104). Óleiðrétt áhættuhlutfall hópsins sem fékk tópotécan og BSC miðað við hópinn sem fékk BSC eingöngu var 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Miðgildi lifunar hjá sjúklingum sem fengu tópotécan + BSC var 25,9 vikur (95 % C.I. 18,3; 31,6) í samanburði við 13,9 vikur (95 % C.I. 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 tópotécani til inntöku + BSC.

Ein II. stigs rannsókn (rannsókn 065) og ein III. stigs rannsókn (rannsókn 396) voru framkvæmdar til að meta verkun tópotécans til inntöku í samanburði við tópotécan 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 tópotécans til inntöku og tópotécans í bláæð hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju og svaraði meðferðinni.

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

	Rannsókn 065		Rannsókn 396	
	Tópotécan til inntöku	Tópotécan til notkunar í bláæð	Tópotécan til inntöku	Tópotécan 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 tópotécans 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 tópotécani samanborið við 18,3 % hjá CAV hópnum. Miðgildi tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna var svipaður í hópnum tveimur (annars vegar 13,3 vikur og hins vegar 12,3 vikur). Miðgildi lifunar í hópnum tveimur var annars vegar 25,0 vikur og hins vegar 24,7 vikur.

Áhættuhlutfall (hazard ratio) lifunar með tópotecani í bláæð samanborið við CAV var 1,04 (95 % CI 0,78-1,40).

Heildarsvörunarhlutfall 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 slembaðri 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 tölfraðilega marktækt árangursríkara m.t.t. heildarlifunar, í samanburði við cisplatín eitt sér, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir milligreiningu (Log-rank p = 0,033).

Tafla 2 Rannsóknarniðurstöður Rannsókn GOG-0179

Þýði skv. meðferðaráætlun (ITT)		
	Cisplatín 50 mg/m ² á degi 1 á 21 dags fresti	Cisplatín 50 mg/m ² degi 1 + tópótecan 0,75 mg/m ² í 3 daga á 21 dags fresti
Lifun (mánuðir)	(n = 146)	(n = 147)
Miðgildi (95 % C.I.)	6,5 (5,8 ; 8,8)	9,4 (7,9 ; 11,9)
Áhættuhlutfall (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-gildi	0,033	
Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum		
	Cisplatín	Tópótecan/cisplatín
Lifun(mánuðir)	(n = 46)	(n = 44)
Miðgildi (95 % C.I.)	8,8 (6,4 ; 11,5)	15,7 (11,9 ; 17,7)
Áhættuhlutfall (95 % C.I.)	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 % C.I.)	5,9 (4,7 ; 8,8)	7,9 (5,5 ; 10,9)
Áhættuhlutfall (95 % C.I.)	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 % C.I.: 2,6 ; 6,1) á móti 4,5 mánuðum (95 % C.I.: 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 % C.I.: 7 ; 12,6) á móti 6,3 mánuðum (95 % C.I.: 4,9 ; 9,5) hjá þeim sem fengu cisplatín og áhættuhlutfallið var 0,75 (0,49 ; 1,16).

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

Í opinni rannsókn á börnum ($n = 108$, aldurshópur: ungbörn – 16 ára) með endurtekin eða vaxandi æxli, var tópotécán gefið með upphafsskammti $2,0 \text{ mg/m}^2$ í innrennsli á 30 mínútum í 5 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. Eitiráhrif tópotécans 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 rauðkornaþykni í 139 (30,5 %) lotum og 50 (46 %) fengu blóðflögur í 159 (34,9 %) lotum. Með hliðsjón af skammtatakmarkandi eitiráhrifum vegna beinmergsbælingar hefur hámarksskammtur sem þolist verið skilgreindur $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ með G-CSF og $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ án G-CSF, í rannsóknnum á lyfjahvörfum hjá börnum með æxli sem taka sig upp að nýju (sjá kafla 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf skammta frá $0,5$ til $1,5 \text{ mg/m}^2$ af tópotécáni í æð sem innrennsli á 30 mínútum daglega í fimm daga, var plasma úthreinsun tópotécans há, 62 l/klst. (SD 22), samsvarandi um það bil $2/3$ af blóðstreymi um lifur. Tópotécán hafði líka mikið 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 tópotécán var gefið. Fláta-mál undir ferli (AUC) jókst um það bil í hlutfalli við aukinn skammt. Lítil eða engin uppsöfnun varð á tópotécáni við endurtekna daglega skömmtun og ekkert bendir til að breytingar verði á fofókínasa eftir endurtekna skömmtun. Forklínískar rannsóknir benda til lítillar próteinbindingar tópotécans í plasma (35 %) og dreifing á milli blóðfrumna og plasma var nokkuð einsleit.

Brotthvarf tópotécans hefur einungis verið rannsakað að hluta í mönnum. Helsta úthreinsunarleið tópotécans var með vatnsrofi laktónhringjús sem myndaði opið hringform karboxýlats.

Innan við 10 % af brotthvarfi tópotécans er vegna umbrota. N-desmetýl umbrotsefni sem mælst hefur með svipaða eða minni virkni en óbreyttu efnið við mælingar í frumum, greindist í þvagi, plasma og hægðum. Meðalhluftall á milli fláta-máls undir ferli (AUC) fyrir umbrotsefni:óbreytt efni var innan við 10 % bæði fyrir heildartópotécán og tópotécánlaktón. O-glúkúróníð umbrotsefni tópotécans og N-desmetýltópotécans hafa greinst í þvagi.

Heildarheimtur lyfjatengds efnis eftir 5 daglega skammta af tópotécáni voru 71 til 76 % af gefnum skömmtum í bláð. Um það bil 51 % var skilið út sem heildar tópotécán og 3 % voru skilin út sem N-desmetýltópotécán í þvagi. 18 % af brotthvarfi heildartópotécans var með hægðum á meðan brotthvarf N-desmetýltópotécans í hægðum var 1,7 %. Í heildina var N-desmetýl umbrotsefnið að meðaltali innan við 7 % (á bilinu 4-9 %) af öllu lyfjatengdu efni sem greindist í þvagi og hægðum. Tópotécán-O-glúkúróníð og N-desmetýl tópotécán-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 tópotécáni. Við tilraunir *in vitro* hindraði tópotécán hvorki P 450 ensímin CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eða CYP4A í mönnum, né frumuensímin tvíhýdrópýrimidín eða xantín oxídas.

Þegar tópotécán var gefið í samsettri meðferð með cisplatíni (cisplatín á degi 1, tópotécán á degi 1 til 5) hafði úthreinsun tópotécans minnkað á degi 5 í samanburði við dag 1 ($19,1 \text{ l/klst./m}^2$ í samanburði við $21,3 \text{ l/klst./m}^2$ [$n = 9$]) (sjá kafla 4.5).

Plasma úthreinsun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (bílirúbín 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. Plasma úthreinsun á heildartópotecani (virkt og óvirkt form) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi minnkaði aðeins um 10 % miðað við samanburðarhóp.

Plasma úthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 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 plasma úthreinsun tópotecans í 34 % þess gildis sem hann hafði hjá samanburðarhópnum. Meðalhelmingunartíminn jókst úr 1,9 klukkustundum í 4,9 klukkustundir.

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

Börn

Lyfjahlvörf tópotecans, sem gefið var í innrennsli á 30 mínútum í 5 daga, voru metin í tveimur rannsóknum. Í annari rannsókninni voru skammtar á bilinu 1,4 mg/m² 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 hinn rannsókninni voru skammtar á bilinu 2,0 mg/m² 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 lyfjahlvörfum tópotecans hjá börnum, unglingum og ungum fullorðnum sjúklingum með æxli eða hvítblæði, en upplýsingarnar eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga afdráttarlaugar ályktanir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vegna verkunarháttar, hefur tópotecan eituráhrif á erfðaefni í frumum spendýra (eitlaæxlafrumur í músum og eitlafrumur í mönnum) *in vitro* og frumur 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. LYFJAGEFÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

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

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymslupól

Hettuglös
3 ár.

Uppleyst frostþurrkað lyf og þynntar lausnir

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** þykkisins með 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríð lausn til innspýtingar eða 50 mg/ml (5 %) glúkósa lausn til innrennslis 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 þynning hafi átt sér stað 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

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

Topotecan Actavis er fánlegt í öskjum með 1 hettuglasi og 5 hettuglösum. Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

4 mg af Topotecan Actavis í hettuglasi skal leysa upp með 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 natríum klóríð 9 mg/ml (0,9 %) lausn fyrir stungulyf eða 50 mg/ml (5 %) glúkósa innrennslislyfi, lausn, þar til styrkur hennar verður milli 25 og 50 míkrog/ml.

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

1. Sérþjálfað starfsfólk verður að sjá um að leysa upp og þynna lyfið.
2. Undirbúningur á að fara fram á til þess gerðu svæði við smitgát.
3. Nota á viðeigandi hlífðarfatnað, einnota hanska, gleraugu, sloppa og grímur.
4. 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.
5. Komist lyfið í snertingu við húð skal skola svæðið með miklu vatni. Þvoið hendur ávallt eftir að farið er úr hönskum.
6. Barnshafandi starfsmenn eiga ekki að meðhöndla frumudrepandi lyf.
7. Viðeigandi aðgæslu og varúðarráðstafanir þarf að sýna við förgun hluta (sprautna, nála o.s.frv.) sem notaðir eru við upplausn og/eða þynningu frumudrepandi lyfja. Farga skal öllum lyfjaleifum og úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merktu poka og brennt við háan hita. Fljótandi úrgangi má skola niður með miklu vatni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður

Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/536/002

EU/1/09/536/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. september 2009.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 6. júní 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Topotecan Actavis 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
tópótecan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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 x 1 mg hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innrennslis í bláæð eftir upplýsingu 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

Frumdrepandi, sérstakar notkunarleiðbeiningar (sjá fylgiseðil).
Frumdrepandi

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.
Hafnarfjörður
Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

<Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur>

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Topotecan Actavis 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
tópótecan
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGU, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 mg

6. ANNÆÐ

Frumudrepandi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Topotecan Actavis 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
tópótecan

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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 x 4 mg hettuglös

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.
Hafnarfjörður
Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

<Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur>

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Topotecan Actavis 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
tópótecan
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGU, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

4 mg

6. ANNÆÐ

Frumudrepandi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Topotecan Actavis 1 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn Topotecan Actavis 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 lækisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

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

Topotecan Actavis er notað við meðhöndlun á:

- smáfrumukrabbameini í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju eftir lyfjameðferð, eða
- langt gengnu krabbameini í leghálsi ef skurðaðgerð eða geislameðferð er ekki möguleg. Í því tilfelli er Topotecan Actavis meðferð notuð með lyfjum sem innihalda cisplatín.

2. Áður en byrjað er að nota Topotecan Actavis

Ekki má nota Topotecan Actavis

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tópotecani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með barn á brjósti. Þú átt að hætta brjóstagjöf áður en meðferð með Topotecan Actavis hefst.
- ef blóðkorn eru of fá.

Láttu lækinn vita ef eitthvað af ofangreindu gæti átt við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni áður en Topotecan Actavis er notað:

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

Topotecan Actavis 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 lækinn 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 Topotecan Actavis

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

Meðganga og brjóstgjöf

Topotecan Actavis 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.

Nota skal örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir getnað meðan á meðferð stendur. Leitið ráða hjá læknum.

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 Topotecan Actavis stendur.

Akstur og notkun véla

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

Topotecan Actavis 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 Topotecan Actavis

Skammturinn sem þú færð af Topotecan Actavis miðast við:

- sjúkdóminn sem verið er að meðhöndla
- stærð yfirborðs líkamans (m^2)
- útkomu úr rannsóknum á blóðprufum sem gerðar eru fyrir og meðan á meðferð stendur
- hversu vel þú þolir meðferðina.

Fullorðnir

Smáfrumukrabbamein í lunga

Venjulegur skammtur er 1,5 mg/ m^2 líkamsyfirborðs einu sinni á dag í 5 daga. Meðferðin er venjulega endurtekin á þriggja vikna fresti.

Leghálskrabbamein

Venjulegur skammtur er 0,75 mg/ m^2 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 Topotecan Actavis er blandað

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

Hvernig Topotecan Actavis er gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér blandaða og þynnta Topotecan Actavis 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 lækinn 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.

Topotecan Actavis 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 ertur áður fengið geislameðferð eða meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á lungun, sjá einnig kafla 2, „Varnaðarorð og varúðarreglur“. Þessi aukaverkun getur verið banvæn.

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

Aðrar aukaverkanir Topotecan Actavis:

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.
- Övenjuleg marblettasækni eða blæðingar, stundum alvarlegar, sem stafa af fækkun á blóðflögum.
- Þyngdartap og lystarleysi; þreyta, máttleysi.
- Ógleði, uppköst, niðurgangur, magaverkir, harðlífi.
- Bólgu í munnslímhúð og meltingarvegi.
- Hiti.

- Sýkingar.
- 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.
- Fækkun allra frumna í blóðinu (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 (ofnæmisbjúgur) t.d. í kringum augu og varir og á höndum, fótum og hálsi. Ef búgurinn 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 næringgjandi vefi, t.d. vegna leka.

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

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 Topotecan Actavis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki má nota lyfið eftir fyrriingardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og öskjunni.

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.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Topotecan Actavis inniheldur

- Virkt innihaldsefni 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.

Lýsing á útliti Topotecan Actavis og pakkingastærðir

Topotecan Actavis er í hettuglasi af tegund I úr litlausu gleri með gráum brómóbútýl tappa og innsigli úr áli og plasthettu sem flett er af.

Pakkningar:

1 x 1 mg hettuglas; 5 x 1 mg hettuglös

1 x 4 mg hettuglas; 5 x 4 mg hettuglös

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Actavis Group PTC ehf

Reykjavíkurvegi 76-78

Hafnarfjörður

Ísland

Sími 550 3300

actavis@actavis.is

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

ALL-in-1 bvba

Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България

Актавис ЕАД

Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.

Tel: +420 251 113 002

Danmark

Actavis A/S

Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG

Telefon: +49 (0)89 558909 0

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"

Tel: +370 5 260 9615

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország

Actavis Hungary Kft.

Tel.: +36 1 501 7001

Malta

Actavis Ltd.

Tel: +35621693533

Nederland

Actavis B.V.

Tel: +31 35 54 299 33

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296392601

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

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

UPPLÝSINGAR FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK EINGÖNGU:

Topotecan Actavis

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Leiðbeiningar um örugga meðhöndlun og förgun æxlishefjandi lyfja

1. Sérþjálfað starfsfólk verður að sjá um að leysa upp og þynna lyfið.
2. Undirbúningur á að fara fram á til þess gerðu svæði við smitgát.
3. Nota á viðeigandi hlífðarfatnað, einnota hanska, gleraugu, sloppa og grímur.
4. 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.
5. Komist lyfið í snertingu við húð skal skola svæðið með miklu vatni. Þvoið hendur ávallt eftir að farið er úr hönskum.
6. Barnshafandi starfsmenn eiga ekki að meðhöndla frumudrepandi lyf.
7. Viðeigandi aðgæslu og varúðarráðstafanir þarf að sýna við förgun hluta (sprautna, nála o.s.frv.) sem notaðir eru við upplausn og/eða þynningu frumudrepandi lyfja. Farga skal öllum lyfjaleifum og úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Upplausn og þynning fyrir notkun

Áður en Topotecan Actavis stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn, er gefinn með innrennslis verður að leysa stofninn upp með hæfilegu magni af vatni fyrir stungulyf sem hér segir:

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

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

Það rúmmál af þykkninu sem samsvarar breiknuðum skammti skal þynna enn frekar með annaðhvort 9 mg/ml natríumklóríð lausn fyrir stungulyf (0,9 %) eða 50 mg/ml (5 %) glúkósa lausn til innrennslis þar til lokastyrkur innrennslislausninnar verður milli 25 og 50 míkrog/ml til dæmis:

	Rúmmál fyrir 25 míkrog/ml lausn	Rúmmál fyrir 50 míkrog/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 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** þykkisins með 9 mg/ml (0,9 %) natríumklóríð lausn til innspýtingar eða 50 mg/ml (5 %) glúkósa lausn til innrennslis í 4 klukkustundir við $25 \pm 2^\circ\text{C}$ við venjulega lýsingu. Þykkinn 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.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merкта poka og brennt við háan hita. Fljótandi úrgangi má skola niður með miklu vatni.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi