

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml. af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 3 mg. af tópotecani (sem hydróklóríð).

Hvert 1 ml. stakt hettuglas inniheldur 3 mg. af tópotecani.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær ljósgul yfir í appelsínugul lausn, $\text{pH} \leq 1,2$.

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 réttlæt看leg hjá sjúklingum sem hafa ekki þurft meðferð í ákveðinn tíma áður en að sjúkdómur tók sig upp að nýju (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, fjöldi blóðflagna $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ og hemóglóbíngildi $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 skammtur

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

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkýrningafæð annað hvort að gefa tópotécan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammta til að viðhalda fjölda daufkýrninga.

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkýrningafæð (fjöldi daufkýrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í sjö daga eða lengur, eða alvarlega daufkýrningafæð samfara hita eða sýkingu, eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkýrningafæðar, skal minnka skammt tópotécans um $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (og síðan jafnvel niður í $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ef nauðsyn krefur).

Skammta skal minnka á sambærilegan hátt ef fjöldi blóðflagna fer niður fyrir $25 \times 10^9/l$. Við klínískar rannsóknir var hætt að gefa tópotécan 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 tópotécani 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 tópotécan-skammtinum. Þessi meðferðaráætlun er endurtekin með 21 dags millibili í sex skipti eða þar til að sjúkdómurinn fer að sækja á.

Síðari skammtar

Tópotécan á ekki að gefa aftur nema fjöldi daufkýrninga 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 daufkýrningafæð annað hvort að gefa tópotécan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammta til að viðhalda fjölda daufkýrninga.

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkýrningafæð (fjöldi daufkýrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í sjö daga eða lengur, eða alvarlega daufkýrningafæð samfara hita eða sýkingu eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkýrningafæðar skal minnka skammt tópotécans um 20 %, í $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í seinni lotum (og síðan jafnvel niður í $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ef nauðsyn krefur).

Skammta skal minnka á sambærilegan hátt ef fjöldi blóðflagna fer 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 kreatínínúthreinsun $< 20 \text{ ml/mín.}$ Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að minnka ætti skammta hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Ráðlagður skammtur af tópotécani þegar það er notað eitt sér, handa sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum og kreatínínúthreinsun milli 20 og 39 ml/mín. , er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í fimm daga samfleytt.

Samsett meðferð (krabbamein í leghálsi)

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

Börn

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

Lyfjagjöf

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

Styrkur tópotecans í 1 ml. hettuglasi er hærri (3 mg/ml) en í öðrum tópotecan vörum. Það er mikilvægt að Topotecan Eagle sé þynnt enn frekar fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Gæta verður að styrkleika annars getur lífshættuleg ofskömmun átt sér stað.

Topotecan Eagle inniheldur hærri styrk skammts (3 mg/ml) en önnur tópotecan lyf sem ætluð eru til innrennslis í æð (venjulega 1 mg/ml). Þynna verður Topotecan Eagle niður í lokastyrkleika sem liggur á bilinu 25 µg/ml til 50 µg/ml (sjá kafla 6.6 til að fá leiðbeiningar um þynningu).

4.3 Frábendingar

Tópotecan má ekki gefa sjúklingum sem

- eru með sögu um alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefni
- eru með barn á brjósti (sjá kafla 4.6)
- eru þegar með 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

Topotecan Eagle krefst rétttrar þynningar lausnarinnar fyrir notkun. Styrkur tópotecans í Topotecan Eagle er annar en í öðrum tópotecan lyfjum (sjá kafla 6.6 um frekari leiðbeiningar um þynningu).

Gæta verður að styrkleika annars getur lífshættuleg ofskömmun átt sér stað.

Topotecan Eagle inniheldur hærri styrk skammts (3 mg/ml) en önnur tópotecan lyf sem ætluð eru til innrennslis í æð (venjulega 1 mg/ml). Þynna verður Topotecan Eagle niður í lokastyrkleika sem liggur á bilinu 25 µg/ml til 50 µg/ml (sjá kafla 6.6 til að fá leiðbeiningar um þynningu).

Eituráhrif á blóðmynd eru skammtahæð og fylgjast skal reglulega með fjölda blóðfrumna, þ.m.t. blóðflögum (sjá kafla 4.2).

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

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

Tópotecan hefur tengst tilkynningum um millivefslungnasjúkdóm, sem í sumum tilvikum hefur verið banvænn (sjá kafla 4.8). Undirliggjandi áhættuþættir eru m.a. saga um millivefslungnasjúkdóm, 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 súrefnisskort í vefjum) og hætta notkun tópotecans ef ný greining á millivefslungnasjúkdómi er staðfest.

Tópotecan eitt sér og tópotecan í samsettri meðferð með cisplatíni hafa oft verið tengd við blóðflagnafæð af klínískri þýðingu. Þetta skal haft í huga þegar tópotecan 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 blóðsýkinga 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 (kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.) eða verulega skerta lifr starfsemi (bílírúbín í sermi ≥ 10 mg/dl) vegna skorpulifrar. Ekki er mælt með notkun tópotecans hjá þessum sjúklingum.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Tópotecan hindrar ekki P450-ensím í mönnum (sjá kafla 5.2). Við rannsóknir á hóp sem fékk lyfið í bláæð, virtist það ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf heildartópotecans (vætt eða óvætt form) þótt granísetrón, ondansetrón, morfin 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. Þé tópotecan hins vegar gefið í samsettri meðferð með platínu-efnasamböndum er milliverkanin greinilega háð því hvort platínu-efnasambandið er gefið á 1. degi skömmtunar tópotecans eða 5. degi. Ef annað hvort cisplatín eða karbóplatín er gefið á 1. degi tópotecanmeðferðar, þarf að minnka skammta beggja lyfja til að stuðla að því að lyfin þolist betur, samanborið við þann skammt af hvoru lyfi sem gefa má ef platínu-efnasambandið er gefið á 5. degi tópotecanmeðferðar.

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

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

Konur á þurrfeignaraldri

Í forklinískum 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 vara konuna 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 brjóstamjól, skal hætta brjóstgjöf þegar meðferð hefst.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Í rannsóknum á skammtastærðum hjá 523 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp að nýju og 631 sjúklingi með smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju kom í ljós að það voru eituráhrif lyfsins á blóð sem takmörkuðu stærð skammta þegar tópotecan var notað eitt sér. Eituráhrif voru fyrirsjáanleg og afturkræf. Engin merki voru um uppsöfnun eituráhrifa á blóð eða 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 lítið minni hjá sjúklingum sem fá tópotecan í samsettri meðferð með cisplatíni í samanburði við tópotecan eitt sér, en mérki 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 övaggi meðferðar með tópotecani einu sér.

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegar aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar

Mjög algengar: dauðkyrningafæð með hita, dauðkyrningafæð (sjá Meltingarfæri), blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítornafæð

Algengar: blóðfrumnafæð

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

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar: millivefslungnasjúkdómur (sum tilfelli hafa verið banvæn)

Meltingarfæri

Mjög algengar: ógleði, uppköst og niðurgangur (sem allt getur verið alvarlegt), hægðatregða, kviðverkir¹, slímhúðarbólga

¹ Greint hefur verið frá ristilbólgu (neutropenic colitis), þar á meðal banvænni ristilbólgu, sem fylgikvilla við dauðkyrningafæð af völdum tópotecans (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Mjög algengar: hármisssir

Algengar: kláði

Efnaskipti og næring

Mjög algengar: lystarleysi (sem getur verið alvarlegt)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mjög algengar: sýking

Algengar: blóðsýking²

² Greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum blóðsýkingar hjá sjúklingum í meðferð með tópotecani (sjá kafla 4.4).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: hiti, þróttleysi, þreyta

Algengar: lasleiki

Koma örsjaldan fyrir: utanæðablæðing³

³ Utanæðablæðing hefur örsjaldan verið skráð. Viðbrögð hafa verið væg og yfirleitt hefur ekki þurft sérstaka meðferð.

Ónæmiskerfi

Algengar: ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot

Mjög sjaldgæfar: bráðafnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði

Lifur og gall

Algengar: lækun bilírúbíns í blóði

Tíðni aukaverkana sem kemur fram hér að framan getur orðið hærra 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.

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) blóðsýkingu (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 tengd blóðflagnafæð, þ.á.m. dauðsföll vegna æxissblæðinga, hafa verið fátið.

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 alvarlega 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 þröttleysi hjá 16 % þeirra meðan þeir fengu tópotecan. Tíðni alvarlegrar þreytu og þröttleysis (af 3. eða 4. stigi) var 3 % fyrir hvort um sig.

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

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem voru taldar tengjast eða með hugsanleg tengsl við tópotecanmeðferð voru lystarleysi (12 %), lasleiki (3 %) og aukið bilirúbín í blóði (1 %).

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

4.9 Ofskömmtnun

Mótefni gegn tópotecani er ekki þekkt. Helstu áhrif ofskömmtnunar eru talin vera bæling, þinnmergs og slímhúðarbólga (mucositis).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Í æxlishefjandi verkun tópotecans felst hömlun á tópoísómerasa-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. Tópotecan hamlar tópoísómerasa-I með tengingu ensímsins og DNA -þáttanna (covalent complex) sem er millistig í efnaferlinu. Hömlun tópotecans á tópoísómerasa-I kemur af stað rofi stakra próteintengdra DNA-þráða í frumunni.

Smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju

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

Tilvinnningar frá sjúklingum sjálfum varðandi einkenni samkvæmt opnu (unblinded) mati sýndu skýra tilhneigingu hvað varðar einkennabundinn ávinning af tópotecani til inntöku + BSC.

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

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

	Rannsókn 065		Rannsókn 396	
	Tópótecan til inntöku	Tópótecan til notkunar í bláæð	Tópótecan til inntöku	Tópótecan til notkunar í bláæð
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Lifun, miðgildi (vikur) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Tíðni svörunar (%) (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Munur í tíðni svörunar (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Tími fram að versnun, miðgildi (vikur) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	15,3 (12,3; 18,9)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,24 (0,96; 1,53)	

N = Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk meðferð.

CI = Öryggismörk.

Í annarri slembiraðaðri, III. stigs rannsókn var borin saman virkni tópótecanis sem gefið var í bláæð og cyclofosfamíðs, Adriamycin (doxorubicin) og vincristín (CAV) hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem var næmt fyrir meðferð og tekið hefur sig upp að nýju. Heildarsvörunarhlutfall var 24,3 % hjá tópótecani samanborið við 13,3 % 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 tópótecani í bláæð samanborið við CAV var 1,04 (95 % CI: 0,78; 1,40).

Heildarsvörunarhlutfall fyrir tópótecan í rannsóknunni 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 tópótecan 4,0 %.

Krabbamein í leghálsi

Í slembaðri III. stigs samanburðarrannsókn, sem gerð var af „Gynaecological Oncology Group“ (GOG 0179), var tópótecan 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. Tópótecan 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 á degi 1 + tópótecan 0,75 mg/m ² á degi 1, 2 og 3 á 21 dags fresti
Lifun (mánuðir)	(n = 146)	(n = 147)
Miðgildi (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-gildi	0,033	
Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum		
	Cisplatín	Tópótecan/Cisplatín
Lifun (mánuðir)	(n = 46)	(n = 44)
Miðgildi (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,3)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum		
	Cisplatín	Tópótecan/Cisplatín
Lifun (mánuðir)	(n = 72)	(n = 69)
Miðgildi (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Börn

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

Í opinni rannsókn á börnum (n = 198, aldurshópur: ungbörn - 16 ára) með endurtekin eða vaxandi æxli, var tópotécan gefið með upphafsskammti 2,0 mg/m² í innrennsli á 30 mínútum í fimm daga og endurtekið með þriggja vikra 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. Eitiráhrif tópotécan 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 eitiráhrifum vegna beinmergsbælingar hefur hármaksskammtur 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 of 0,5 til 1,5 mg/m² af tópotécani í æð sem innrennsli á 30 mínútum daglega í fimm daga, var plasmaúthreinsun tópotécan há, 62 l/klst. (SD 22), samsvarandi um það bil 2/3 af blóðstreymi um lifur. Tópótecan hafði líka stórt dreiffrummál 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 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 fosfórkínasa eftir endurtekna skömmtun. Forklínískar rannsóknir benda til lítillar próteinbindingar tópotecans í plasma (35 %) og dreifing á milli blóðfrumna og plasma var nokkuð einsleit.

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

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

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

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

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

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

Plasmaúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 41-60 ml/mín.) minnkaði í um 67 % miðað við samanburðarhóp. Dreifingarrúmmál minnkaði lítillega og helmingunartími lengdist þannig aðeins um 14 %. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi minnkaði plasmaúthreinsun tópotecans í 34 % þess gildi 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 fimm 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 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 afdráttarlausar ályktanir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vegna verkunarháttar, hefur tópotécan eituráhrif á erfðæfni í frumum spendýra (eitlaæxlafrumur í músunum og eitlafrumur í mönnum) *in vitro* og frumum í beinmerg músa *in vivo*. Tópotécan olli einnig dauða fösturvísis/fósturs þegar það var gefið rottum og kaninum.

Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun með tópotécani 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 tópotécans hafur ekki verið rannsökuð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Saltsýra (E507) (til að stilla sýrustig - pH)

Vatn fyrir innrennsli

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Hettuglös fyrir opnun

18 mánuðir.

Þynnt lausn

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lausnina þegar í stað. Ef lausnin er ekki notuð strax, eru geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru venjulega ekki lengri en 24 klst. við 20°C - 25°C og umhverfislýsingu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fyrir geymsluskilyrði lyfs sem hefur verið opnað og þynnt, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð flátt og innihald

1 ml. innrennslisþykknir í hettuglasi úr harðgleri (af gerð I) með gráum tappa úr bútýlgúmmíi og álmingsgli með bláu pólýprópýlen-plastloki sem smellt er af, og gulum hettuglashring. Hver þakking inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir

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

- Kenna skal starfsfólki að blanda lyfið.
- Barnshafandi konur eiga ekki að vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við blöndun lyfsins skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur, hliðargleraugu og hanska.
- 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.

- Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eð augu skal strax skola það burt með miklu vatni.

Leiðbeiningar um blöndun lyfsins

Gæta verður að styrkleika annars getur lífshættuleg ofskömmun átt sér stað.

Topotecan Eagle, innrennslisþykkni, lausn er tært gult til appelsínugult að lit og inniheldur 3 mg/ml af tópotecani, sem er hærri styrkleiki en er í öðrum tópotecan lyfjum sem skal gefa í bláæð.

Notandinn er beðinn um að tilkynna öll mistök við lyfjagjöf.

Eftirfarandi skammtatöflur skal nota sem viðmiðun:

Leiðbeiningar fyrir undirbúning innrennslis í bláæð fyrir smáfrumukrabbamein í lungum

Yfirborðs- flatarmál líkamans (m ²)	Fyrir ráðlagðan skammt '1,5 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '1,25 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '1,0 mg/m ² '	
	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,35	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Leiðbeiningar um undirbúning lyfjagjafar með innrennsli í æð við krabbameini í leghálsi

Yfirborðs- flatarmál líkamans (m ²)	Fyrir ráðlagðan skammt '0,75 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '0,60 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '0,45 mg/m ² '	
	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Frekari þynningar á Topotecan Eagle er þörf með ánnáð hvort natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9 % w/v) fyrir stungulyf eða glúkósalausi 50 mg/ml (5 % w/v) fyrir stungulyf til að ná lokastyrk tópotecans milli 25 µg/ml og 50 µg/ml í lausninni til innrennsli í sjúklinginn. Þynningin skal fara fram við stranga smitgát (t.d. í LAF-belti).

Förgun

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml er einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglugerð.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Bretland
Sími: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/744/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

22 desember 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml. af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 3 mg. af tópotecani (sem hydróklóríð).

Hvert 5 ml. fjölskammta hettuglasi inniheldur 15 mg. af tópotecani.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær ljósgul yfir í appelsínugul lausn, $\text{pH} \leq 1,2$.

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 réttlæt看leg hjá sjúklingum sem hafa ekki þurft meðferð í ákveðinn tíma áður en að sjúkdómur tók sig upp að nýju (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, fjöldi blóðflagna $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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 skammtur

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

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkýrningafæð annað hvort að gefa tópotécan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammta til að viðhalda fjölda daufkýrninga.

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkýrningafæð (fjöldi daufkýrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í sjö daga eða lengur, eða alvarlega daufkýrningafæð samfara hita eða sýkingu, eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkýrningafæðar, skal minnka skammt tópotécans um $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (og síðan jafnvel niður í $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ef nauðsyn krefur).

Skammta skal minnka á sambærilegan hátt ef fjöldi blóðflagna fer niður fyrir $25 \times 10^9/l$. Við klínískar rannsóknir var hætt að gefa tópotécan 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 tópotécani 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 tópotécan-skammtinum. Þessi meðferðaráætlun er endurtekin með 21 dags millibili í sex skipti eða þar til sjúkdómurinn fer að sækja á.

Síðari skammtar

Tópotécan á ekki að gefa aftur nema fjöldi daufkýrninga 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 daufkýrningafæð annað hvort að gefa tópotécan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammta til að viðhalda fjölda daufkýrninga.

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkýrningafæð (fjöldi daufkýrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í sjö daga eða lengur, eða alvarlega daufkýrningafæð samfara hita eða sýkingu eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkýrningafæðar skal minnka skammt tópotécans um 20 %, í $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í seinni lotum (og síðan jafnvel niður í $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ef nauðsyn krefur).

Skammta skal minnka á sambærilegan hátt ef fjöldi blóðflagna fer 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 handi til að ráðleggja stærð skammta handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun $< 20 \text{ ml/mín.}$ Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að minnka ætti skammta hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Ráðlagður skammtur af tópotécani þegar það er notað eitt sér, handa sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum og kreatínínúthreinsun milli 20 og 39 ml/mín. , er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ í fimm daga samfleytt.

Samsett meðferð (krabbamein í leghálsi)

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

Börn

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

Lyfjagjöf

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

Styrkur tópotecans í 5 ml. hettuglasinu er hærri (3 mg/ml) en í öðrum tópotecan vörum. Það er mikilvægt að Topotecan Eagle sé þynnt enn frekar fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Gæta verður að styrkleika annars getur lífshættuleg ofskömmun átt sér stað.

Topotecan Eagle inniheldur hærri styrk skammts (3 mg/ml) en önnur tópotecan lyf sem ætluð eru til innrennslis í æð (venjulega 1 mg/ml). Þynna verður Topotecan Eagle niður í lokastyrkleika sem liggur á bilinu 25 µg/ml til 50 µg/ml (sjá kafla 6.6 til að fá leiðbeiningar um þynningu).

4.3 Frábendingar

Tópotecan má ekki gefa sjúklingum sem

- eru með sögu um alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefni
- eru með barn á brjósti (sjá kafla 4.6)
- eru þegar með 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

Topotecan Eagle krefst réttar þynningar lausnarinnar fyrir notkun. Styrkur tópotecans í Topotecan Eagle er annar en í öðrum tópotecan lyfjum (sjá kafla 6.6 um frekari leiðbeiningar um þynningu).

Gæta verður að styrkleika annars getur lífshættuleg ofskömmun átt sér stað.

Topotecan Eagle inniheldur hærri styrk skammts (3 mg/ml) en önnur tópotecan lyf sem ætluð eru til innrennslis í æð (venjulega 1 mg/ml). Þynna verður Topotecan Eagle niður í lokastyrkleika sem liggur á bilinu 25 µg/ml til 50 µg/ml (sjá kafla 6.6 til að fá leiðbeiningar um þynningu).

Eituráhrif á blóðmynd eru skammtahæð og fylgjast skal reglulega með fjölda blóðfrumna, þ.m.t. blóðflögum (sjá kafla 4.2).

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

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

Tópotecan hefur tengst tilkynningum um millivefslungnasjúkdóm, sem í sumum tilvikum hefur verið banvænn (sjá kafla 4.8). Undirliggjandi áhættuþættir eru m.a. saga um millivefslungnasjúkdóm, 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 súrefnisskort í vefjum) og hætta notkun tópotecans ef ný greining á millivefslungnasjúkdómi er staðfest.

Tópotecan eitt sér og tópotecan í samsettri meðferð með cisplatíni hafa oft verið tengd við blóðflagnafæð af klínískri þýðingu. Þetta skal haft í huga þegar tópotecan 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 blóðsýkinga 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 (kreatínínúthreinsun < 20 ml/mín.) eða verulega skerta lifrastarfsemi (bílírúbín í sermi ≥ 10 mg/dl) vegna skorpulifrar. Ekki er mælt með notkun tópotecans hjá þessum sjúklingum.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

Tópotecan hindrar ekki P450-ensím í mönnum (sjá kafla 5.2). Við rannsóknir á hóp sem fékk lyfið í bláæð, virtist það ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf heildartópotecans (vætt eða óvætt form) þótt granísetrón, ondansetrón, morfin 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. Þé tópotecan hins vegar gefið í samsettri meðferð með platínu-efnasamböndum er milliverkanin greinilega háð því hvort platínu-efnasambandið er gefið á 1. degi skömmtunar tópotecans eða 5. degi. Ef annað hvort cisplatín eða karbóplatín er gefið á 1. degi tópotecanmeðferðar, þarf að minnka skammta beggja lyfja til að stuðla að því að lyfin þolist betur, samanborið við þann skammt af hvoru lyfi sem gefa má ef platínu-efnasambandið er gefið á 5. degi tópotecanmeðferðar.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir karla og konna

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

Konur á þurrfeignaraldri

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 vara konuna við hugsanlegri hættu 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 brjóstamjól, skal hætta brjóstgjöf þegar meðferð hefst.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

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

Aukaverkanir tópotecans, þegar það var gefið í samsettri meðferð með cisplatín í bláskum 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 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 övaggi meðferðar með tópotecani einu sér.

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegastu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Blóð og eitlar

Mjög algengar: daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð (sjá Meltingarfæri), blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítornafæð

Algengar: blóðfrumnafæð

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

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Mjög sjaldgæfar: millivefslungnasjúkdómur (sum tilfelli hafa verið banvæn)

Meltingarfæri

Mjög algengar: ógleði, uppköst og niðurgangur (sem allt getur verið alvarlegt), hægðatregða, kviðverkir¹, slímhúðarbólga

¹ Greint hefur verið frá ristilbólgu (neutropenic colitis), þar á meðal banvænni ristilbólgu, sem fylgikvilla við daufkyrningafæð af völdum tópotecans (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Mjög algengar: hármissir

Algengar: kláði

Efnaskipti og næring

Mjög algengar: lystarleysi (sem getur verið alvarlegt)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mjög algengar: sýking

Algengar: blóðsýking²

² Greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum blóðsýkingar hjá sjúklingum í meðferð með tóþotecani (sjá kafla 4.4).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: hiti, þróttleysi, þreyta

Algengar: lasleiki

Koma örsjaldan fyrir: utanæðablæðing³

³ Utanæðablæðing hefur örsjaldan verið skráð. Viðbrögð hafa verið væg og yfirleitt hefur ekki þurft sérstaka meðferð.

Ónæmiskerfi

Algengar: ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot

Mjög sjaldgæfar: bráðafnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði

Lifur og gall

Algengar: lækun bilírúbíns í blóði

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

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

Blóðmynd

Daufkyrningafæð: Alvarleg, (fjöldi daufkyrninga $< 0,5 \times 10^9/l$) í fyrstu meðferð 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) blóðsýkingu (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 tengd blóðflagnafæð, þ.á.m. dauðsföll vegna æxissblæðinga, hafa verið fátið.

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 alvarlega 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 þröttleysi hjá 16 % þeirra meðan þeir fengu tópotecan. Tíðni alvarlegrar þreytu og þröttleysis (af 3. eða 4. stigi) var 3 % fyrir hvort um sig.

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

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem voru taldar tengjast eða með hugsanleg tengsl við tópotecanmeðferð voru lystarleysi (12 %), lasleiki (3 %) og aukið bilirúbín í blóði (1 %).

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

4.9 Ofskömmtnun

Mótefni gegn tópotecani er ekki þekkt. Helstu áhrif ofskömmtnunar eru talin vera bæling, þinnmergs og slímhúðarbólga (mucositis).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Í æxlishefjandi verkun tópotecans felst hömlun á tópoísómerasa-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. Tópotecan hamlar tópoísómerasa-I með tengingu ensímsins og DNA -þáttanna (covalent complex) sem er millistig í efnaferlinu. Hömlun tópotecans á tópoísómerasa-I kemur af stað rofi stakra próteintengdra DNA-þráða í frumunni.

Smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju

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

Tilvæningar frá sjúklingum sjálfum varðandi einkenni samkvæmt opnu (unblinded) mati sýndu skýra tilhneigingu hvað varðar einkennabundinn ávinning af tópotecani til inntöku + BSC.

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

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

	Rannsókn 065		Rannsókn 396	
	Tópótecan til inntöku	Tópótecan til notkunar í bláæð	Tópótecan til inntöku	Tópótecan til notkunar í bláæð
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Lifun, miðgildi (vikur) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Tíðni svörunar (%) (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Munur í tíðni svörunar (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Tími fram að versnun, miðgildi (vikur) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	15,3 (12,3; 18,9)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,24 (0,96; 1,53)	

N = Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk meðferð.

CI = Öryggismörk.

Í annarri slembiraðaðri, III. stigs rannsókn var borin saman virkni tópótecanis sem gefið var í bláæð og cyclofosfamíðs, Adriamycin (doxorubicin) 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 tópótecani samanborið við 13,3 % 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 tópótecani í bláæð samanborið við CAV var 1,04 (95 % CI: 0,78; 1,40).

Heildarsvörunarhlutfall fyrir tópótecan í rannsókninni 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 tópótecan 4,0 %.

Krabbamein í leghálsi

Í slembaðri III. stigs samanburðarrannsókn, sem gerð var af „Gynaecological Oncology Group“ (GOG 0179), var tópótecan 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/öð geislameðferð var ekki talin henta. Tópótecan 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 á degi 1 + tópótecan 0,75 mg/m ² á degi 1, 2 og 3 á 21 dags fresti
Lifun (mánuðir)	(n = 146)	(n = 147)
Miðgildi (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-gildi	0,033	
Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum		
	Cisplatín	Tópótecan/Cisplatín
Lifun (mánuðir)	(n = 46)	(n = 44)
Miðgildi (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,3)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum		
	Cisplatín	Tópótecan/Cisplatín
Lifun (mánuðir)	(n = 72)	(n = 69)
Miðgildi (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Áhættuhlutfall (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Börn

Tópótecan 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 tópotécan gefið með upphafsskammti 2,0 mg/m² í innrennsli á 30 mínútum í fimm daga og endurtekið með þriggja vikra 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 rauðkornaþykki 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 mg/m²/dag með G-CSF og 1,4 mg/m²/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 mg/m² af tópotécani í æð sem innrennsli á 30 mínútum daglega í fimm daga, var plasmaúthreinsun tópotécans há, 62 l/klst. (SD 22), samsvarandi um það bil 2/3 af blóðstreymi um lifur. Tópotécan hafði líka stórt dreifrúmmál 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 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 fosfórkínasa eftir endurtekna skömmtun. Forklínískar rannsóknir benda til lítillar próteinbindingar tópotecans í plasma (35 %) og dreifing á milli blóðfrumna og plasma var nokkuð einsleit.

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

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

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

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

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

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

Plasmaúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 41-60 ml/mín.) minnkaði í um 67 % miðað við samanburðarhóp. Dreifingarrúmmál minnkaði lítillega og helmingunartími lengdist þannig aðeins um 14 %. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi minnkaði plasmaúthreinsun tópotecans í 34 % þess gildi 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 fimm 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 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 afdráttarlausar ályktanir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vegna verkunarháttar, hefur tópotecan eituráhrif á erfðæfni í frumum spendýra (eitlaæxlafrumur í músum og eitlafrumur í mönnum) *in vitro* og frumum í beinmerg músa *in vivo*. Tópotecan olli einnig dauða fösturvísis/fösturs 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 hafur ekki verið rannsökuð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Saltsýra (E507) (til að stilla sýrustig - pH)
Vatn fyrir innrennsli

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymsluþol

Hettuglös fyrir opnun
3 ár.

Hettuglas eftir að pakking er rofin

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lyfsins í 14 daga við 20°C - 25°C þegar það er geymt í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði má geyma lyfið eftir að pakkingin er rofin í að hámarki 14 daga við 20°C - 25°C. Önnur geymsla lyfsins og geymsluaðstæður á meðan það er notað eru á ábyrgð notanda.

Þynnt lausn

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lausnina þegar í stað. Ef lausnin er ekki notuð strax, eru geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru venjulega ekki lengri en 24 klst. við 20°C - 25°C og umhverfislýsingu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fyrir geymsluskilyrði lyfs sem hefur verið opnað og þynnt, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml. innrennislisþykki í hettuglasi úr harðgleri (af gerð I) með gráum tappa úr bútýlgúmmíi og álinnsigli með bláu pólýprópýlen-plastloki sem smellt er af, og gulum hettuglashring.
Hver pakking inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir

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

- Kenna skal starfsfólki að blanda lyfið.
- Barnshafandi konur eiga ekki að vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við blöndun lyfsins skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur, hliðargleraugu og hanska.
- 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.
- Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eða augu skal strax skola það burt með miklu vatni.

Leiðbeiningar um blöndun lyfsins

Gæta verður að styrkleika annars getur lífshættuleg ofskömmtnun átt sér stað.

Topotecan Eagle, innrennslisþykknir, lausn er tært gult til appelsínugult að lit og inniheldur 3 mg/ml af tópotecani, sem er hærri styrkleiki en er í öðrum tópotecan lyfjum sem skal gefa í bláæð.

Notandinn er beðinn um að tilkynna öll mistök við lyfjagjöf.

Eftirfarandi skammtatöflur skal nota sem viðmiðun:

Leiðbeiningar fyrir undirbúning innrennslis í bláæð fyrir smáfrumukrabbamein í lungum

Yfirborðs- flatarmál líkamans (m ²)	Fyrir ráðlagðan skammt '1,5 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '1,25 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '1,0 mg/m ² '	
	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Leiðbeiningar um undirbúning lyfjagjafar með innrennsli í æð við krabbameini í leghálsi

Yfirborðs- flatarmál líkamans (m ²)	Fyrir ráðlagðan skammt '0,75 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '0,60 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '0,45 mg/m ² '	
	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,28	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Frekari þýnningar á Topotecan Eagle er þörf með ánnáð hvort natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9 % w/v) fyrir stungulyf eða glúkósalausi 50 mg/ml (5 % w/v) fyrir stungulyf til að ná lokastyrk tópotecans milli 25 µg/ml og 50 µg/ml í lausninni til innrennslis í sjúklinginn. Þýnningin skal fara fram við stranga smitgát (t.d. í LAF-bekk).

Förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Bretland
Sími: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/744/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

22 desember 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.emea.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 LOKASAMFYRIR
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEIÐIS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Bretland

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

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Leggja skal fram samantekt um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti þar til CHMP ákveður annað.

• FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Áður en lyfið er markaðssett í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafinn komast að samkomulagi við hið lögbæra landsyfirvald um innihald og framsetningu öryggisupplýsinga (Safety Information Communication), þ.m.t. um þörfina fyrir og tímasetningu hvers kyns öryggisupplýsinga til eftirfylgni sem og dreifingarlista slíkra upplýsinga.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að noti og/eða ávísí Topotecan Eagle fái í hendur öryggisupplýsingapakkan við markaðssetningu.

Í öryggisupplýsingunum skal eftirfarandi koma fram:

- Hættan á lyfjamistökum vegna meiri styrks en sem nemur þynningarstyrk frumlyfsins, með hugsanlega lífshættulegum afleiðingum.

- Tilvísun til kragans á hettuglasinu sem sjónrænnar áminningar um þennan mismun, með fyrirmælum um að ekki megi nokkurn tímann fjarlægja hann.
- Áætluð áhrif ofskömmtnar (t.d. beinmergsbæling).
- Hvatning til að tilkynna um hvers kyns lyfjamistöð og öryggisatvik sem gætu orsakast af lyfjamistöðum.
- Eyðublað til að tilkynna um lyfjamistöð.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR 1 ml. hettuglas

1. HEITI LYFS

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
tópótecán

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml. af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 3 mg. topotecans (sem hydróklóríð).
Hvert hettuglas inniheldur 3 mg. topotecans (sem hydróklóríð) í 1 ml. innrennslisþykkni.

3. HJÁLPAREFNI

Saltsýra (E507)
Vatn fyrir innrennsli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG INNMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innrennslis í bláæð. Verður töpynna fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Fylgist með styrk til að koma í veg fyrir lífshættulega ofskömmtnun.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Upplýsingar um geymslutíma eftir þynningu lyfsins er að finna í fylgiseðlinum.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
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/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/744/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖRUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS 1 ml.

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn
Tópótecan
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Þynnist fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

5. INNIHALD TILGREINT SEM VYNGI, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

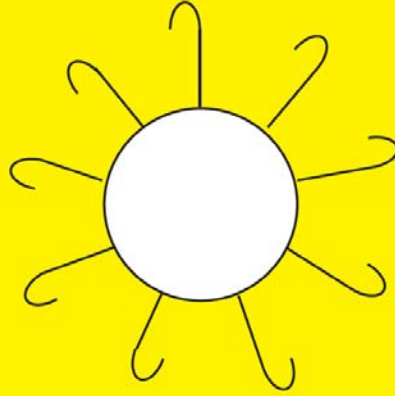
6. ANNÆÐ

Frumudrepandi

Fylgist með styrk til að koma í veg fyrir lífshættulega ofskömmtn.

Varúð:
Fylgist með styrk

3 mg/ml



3 mg/ml

Varúð:
Fylgist með styrk

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR 5 ml. fjölskammta hettuglas

1. HEITI LYFS

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn
tópótecan

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml. af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 3 mg. topótecans (sem hydróklóríð).
Hvert hettuglas inniheldur 15 mg. topótecans (sem hydróklóríð) í 5 ml. innrennslisþykkni.

3. HJÁLPAEFNI

Saltsýra (E507)
Vatn fyrir innrennsli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
(3 mg/ml)
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG INNMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til innrennslis í bláæð. Verður töpynna fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

FRUMUDREPANDI
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Fylgist með styrk til að koma í veg fyrir lífshættulega ofskömmtnun.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Fjölskammta hettuglas: Rofna þakningu má geyma í að hámarki 14 daga við 20°C-25°C.
Opnað hinn: DD/MM/ÁÁ

Upplýsingar um geymslutíma eftir þynningu lyfsins er að finna í fylgiseðlinum.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
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/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/744/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSUTILHÖGUN

Lyfseðilsskýrsluf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**HETTUGLAS 5 ml.****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn
Tópótecan
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Þynnist fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Fjölskammta hettuglas: Rofna þakkingu má geyma í að hámarks 14 daga við 20°C-25°C.
Opnað hinn: DD/MM/ÁÁ

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

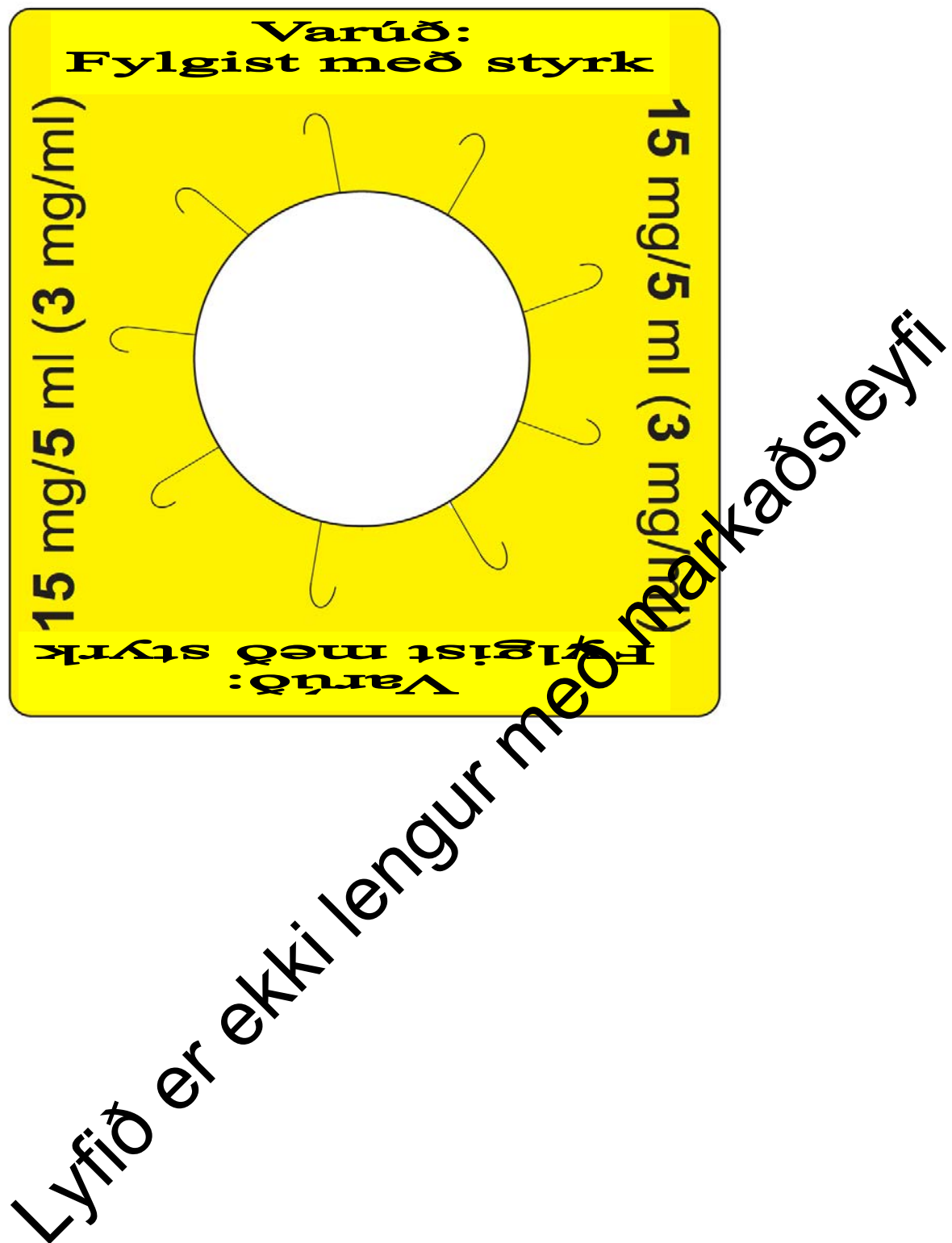
5. INNIHALD TILGREINT SEM VYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml
3 mg/ml

6. ANNÆÐ

Frumudrepandi

Fylgist með styrk til að koma í veg fyrir lífshættulega ofskömmtn.



Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml innrennslisþykkni, lausn tópótecan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

Topotecan Eagle er notað við meðhöndlun á:

- smáfrumukrabbameini í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju eftir lyfjameðferð
- langt gengnu krabbameini í leghálsi ef skurðaðgerð eða geislameðferð er ekki möguleg. Í slíkum tilfellum er það notað ásamt öðru lyfi, sem nefnist cisplatín.

2. Áður en byrjað er að nota Topotecan Eagle

Ekki má nota Topotecan Eagle:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir Tópótecani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins, sem eru talin upp í 6. kafla,
- ef þú ert með barn á brjósti. Þú skalt hætta brjóstagjöf áður en þú hefur meðferð með Topotecan Eagle,
- ef blóðkorn eru of fá. Læknirinn mun athuga þetta.

Notaðu ekki Topotecan Eagle ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu tala við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar lyfið.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Topotecan Eagle.

Ráðfærðu þig við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar lyfið:

- ef þú ert með nýrnavandamál. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Topotecan Eagle. Ekki er mælt með lyfinu ef þú ert með alvarleg nýrnavandamál;
- ef þú ert með lifrарvandamál. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Topotecan Eagle. Ekki er mælt með lyfinu ef þú ert með alvarleg lifrарvandamál;
- ef þú ert með lungnavandamál eða hefur átt við lungnavandamál að stríða áður vegna notkunar á öðrum lyfjum eða geislunar. Þetta er vegna þess að þú ert líklegri til að fá alvarlega lungnakvilla (millivefslungnasjúkdóm) þegar þú notar Topotecan Eagle;
- ef þú ert með óvenjulegt mar eða blæðingar;
- ef þú ert mjög veik/-ur.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu tala við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Topotecan Eagle.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf. Ástæðan er sú að Topotecan Eagle getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Topotecan Eagle.

Meðganga og brjóstgjöf

- Ekki má nota Topotecan Eagle á meðgöngu nema það sé bráðnauðsynlegt. Láttu lækinn umsvifalaust vita ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð.
- Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur.
- Karlmennt sem nota Topotecan Eagle og vilja geta barn skulu leita ráða hjá læknum um barneignir.
- Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú notar Topotecan Eagle.

Akstur og notkun véla

Topotecan Eagle getur valdið þér þreytu eða slappleika. Ef þetta gerist skaltu ekki aka og ekki stjórna tækjum né vélum.

3. Hvernig nota á Topotecan Eagle

Hversu stóran skammt þú færð

Skammtur þinn af Topotecan Eagle miðast við:

- sjúkdóminn sem meðferðin beinist gegn,
- yfirborðsflatarmál líkamans (mælt í fermetrum eða m²),
- niðurstöður blóðrannsóknna áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur,
- hversu vel líkami þinn bregst við lyfinu.

Smáfrumukrabbamein í lungum

- Venjulegur skammtur er 1,5 mg af lyfinu fyrir hvern fermetra af yfirborðsflatarmáli líkamans.
- Það er gefið einu sinni á dag í 5 daga.
- Þessi meðferðarlota er venjulega endurtekin á 3ja vikna fresti.

Krabbamein í leghálsi

- Venjulegur skammtur er 0,75 mg af lyfinu fyrir hvern fermetra af yfirborðsflatarmáli líkamans.
- Það er gefið einu sinni á dag í 3 daga.
- Þessi meðferðarlota er venjulega endurtekin á 3ja vikna fresti.

Við meðhöndlun á krabbameini í leghálsi er Topotecan Eagle notað ásamt öðru lyfi sem nefnist cisplatín. Flakari upplýsingar um cisplatín má finna í viðeigandi fylgiseðli.

Reynsla af notkun Topotecan Eagle hjá börnum er takmörkuð. Því er ekki mælt með meðferð þeirra með lyfinu.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Hvernig Topotecan Eagle er útbúið

Topotecan Eagle er afhent sem innrennsliþykki, lausn. Styrkur tópotecans er meiri (3 mg/ml) en í öðrum tópotecan-lyfjum. Þykkið verður að þynna áður en það er gefið.

Hvernig Topotecan Eagle er gefið

Topotecan Eagle er venjulega gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi:

- með innrennsli (dreypi) í um 30 mínútur,

- venjulega í handlegg.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Tíðni þessara aukaverkana er eftirfarandi:

- | | |
|------------------------|--|
| - mjög algengar | koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum, |
| - algengar | koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 100, |
| - sjaldgæfar | koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 1.000, |
| - mjög sjaldgæfar | koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 10.000, |
| - koma örsjaldan fyrir | koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum, |
| - tíðni ekki þekkt | ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum. |

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum. Þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- **Sýkingar** (mjög algengar) – vegna þess að Topotecan Eagle kann að draga úr getu þinni til að verjast sýkingum. Meðal einkenna eru:
 - hiti
 - almennri heilsu þinni hrakar skyndilega
 - hálssærindi eða sviði við þvaglát
 - miklir kviðverkir, hiti og hugsanlega niðurgangur (í mjög sjaldgæfum tilfellum blóðugur) – þetta getur bent til ristilbólgu (neutropenic colitis).
- **Lungnabólga** (mjög sjaldgæf), með einkennum á hönd við:
 - öndunarörðugleikar
 - hósti
 - hiti.

Þú ert líklegri til að fá alvarlega lungnakvilla (minnvefslungnasjúkdóm) ef þú ert þegar með lungnavandamál eða hefur átt við lungnavandamál að stríða áður vegna notkunar á öðrum lyfjum eða geislunar.

Á meðal annarra aukaverkana geta verið:

Mjög algengar:

- Almennur slappleiki og þreyta. Þetta geta verið einkenni fækkunar blóðkorna þinna (blóðleysis). Í sumum tilvikum getur verið þörf á blóðgjöf
- Óvenjulegt mál eða blæðingar, stundum verulegar. Þetta er vegna fækkunar blóðflagna í blóðinu
- Óeðlilega fítillitfrumur (daufkyrningafæð) sem fylgt getur hiti og merki um sýkingu (daufkyrningafæð með hita)
- Þrygðir og lysterleysi, þreyta eða slappleiki
- Óþægir eða uppköst, niðurgangur, magaverkir, hægðatregða
- Þóga og sár í munni, hálsi, tungu eða gómi (slímhúðarbólga)
- Hár líkamshiti (hiti)
- Sýkingar
- Hárlos.

Algengar:

- væg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. útbrot)
- gul húð (gula) vegna lifrарvandamála
- kláði
- alvarleg sýking (blóðsýking)
- slappleiki (vanlíðan).

Mjög sjaldgæfar:

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

Koma örsjaldan fyrir:

- Vægur verkur og bólga á stungustað vegna gjafar fyrir slysn í nærliggjandi vefi (utanæðablæðing), t.d. með leka.

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

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

5. Hvernig geyma á Topotecan Eagle

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Topotecan Eagle eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og hettuglasinu á eftir „Fyrnist“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnt lausn

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota vöruna þegar í stað. Ef lausnin er ekki notuð strax, eru geymslutími og aðstæður fyrir notkun á förguð notanda og eru venjulega ekki lengri en 24 klst. við 20°C - 25°C og umhverfislýsingu.

Ekki skal nota Topotecan Eagle ef lausnin er með sýnilegum ögnum eða gruggug.

Ekki má skola lyfjum niður í dreennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Læknirinn skal farga lyfjum sem ekki eru lengur þörf fyrir. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Topotecan Eagle inniheldur

- Vörka innihaldsefnið er tópotecan.
- Einn ml. af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 3 mg. af tópotecani (sem hýdróklóríði). Hvert 1 ml. stakt hettuglas inniheldur 3 mg. af tópotecani.
- Önnur innihaldsefni eru: Saltsýra (E507) (til pH-afstillingar) og vatn til inndælingar.

Lýsing á útliti Topotecan Eagle og pakkningastærðir

- Topotecan Eagle er tær gulur til appelsínugulur vökvi í litlausu hettuglasi með bútýlgúmmítappa, álinnsigli og bláu loki sem er smellt af og gulum hringkraga á hettuglasinu.
- Topotecan Eagle er selt í öskjum sem innihalda 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Eagle Laboratories Limited
The Clock House

Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Bretland

Framleiðandi

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Bretland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um þynningu, geymslu og förgun Topotecan Eagle

Almennar varúðarráðstafanir

Styrkur tópotecans í Topotecan Eagle er annar en í öðrum tópotecan-lyfjum og þess þarf að gæta að hæfileg þynning eigi sér stað til að fá réttan skammt sem athuga skal áður en lyfjagjöfin fer fram.

Beita skal venjulegum aðferðum til réttar meðhöndlunar og förgunar krabbameinslyfja:

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

Leiðbeiningar um blöndun lyfsins

Gæta verður að styrkleika annars getur lífshættuleg ofskömmun átt sér stað.
--

Topotecan Eagle, innrennslisþykki, lausn er tært gult til appelsínugult að lit og inniheldur 3 mg/ml af tópotecani sem er hærri styrkleiki en er í öðrum tópotecan lyfjum sem skal gefa í bláæð.

Notandinn er beðinn um að tilkynna öll mistök við lyfjagjöf.

Eftirfarandi skammtatöflur skal nota sem viðmiðun.

Leiðbeiningar fyrir undirbúning innrennslis í bláæð fyrir smáfrumukrabbamein í lungum

Yfirborðs- flatarmál líkamans (m ²)	Fyrir ráðlagðan skammt '1,5 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '1,25 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '1,0 mg/m ² '	
	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,89	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Leiðbeiningar um undirbúning lyfjagjafar með innrennsli í æð við krabbameini í leghálsi

Yfirborðs- flatarmál líkamans (m ²)	Fyrir ráðlagðan skammt '0,75 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '0,60 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '0,45 mg/m ² '	
	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Frekari þynningar á Topotecan Eagle er þörf með ánað hvort natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9 % w/v) fyrir stungulyf eða glúkósalausn 50 mg/ml (5 % w/v) fyrir stungulyf til að ná lokastyrk tópotecans milli 25 µg/ml og 50 µg/ml í lausninni til innrennslis í sjúklinginn. Þynningin skal fara fram við stranga smitgát (t.d. í LAF-bekki).

Geymsla á þynntri lausn

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði getti að nota lausnina þegar í stað. Ef lausnin er ekki notuð strax, eru geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru venjuleg ekki lengri en 24 klst. við 20°C - 25°C og umhverfisljósi.

Förgun

Topotecan Eagle 5 mg/1 ml er einungis einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn tópótecan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

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

Topotecan Eagle er notað við meðhöndlun á:

- smáfrumukrabbameini í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju eftir lyfjameðferð
- langt gengnu krabbameini í leghálsi ef skurðaðgerð eða geislameðferð er ekki möguleg. Í slíkum tilfellum er það notað ásamt öðru lyfi, sem nefnist cisplatín.

2. Áður en byrjað er að nota Topotecan Eagle

Ekki má nota Topotecan Eagle:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir Tópótecani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins, sem eru talin upp í 6. kafla,
- ef þú ert með barn á brjósti. Þú skalt hætta brjóstagjöf áður en þú hefur meðferð með Topotecan Eagle,
- ef blóðkorn eru of fá. Læknirinn mun athuga þetta.

Notaðu ekki Topotecan Eagle ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu tala við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar lyfið.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Topotecan Eagle.

Ráðfærðu þig við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar lyfið:

- ef þú ert með nýrnavandamál. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Topotecan Eagle. Ekki er mælt með lyfinu ef þú ert með alvarleg nýrnavandamál;
- ef þú ert með lifrарvandamál. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Topotecan Eagle. Ekki er mælt með lyfinu ef þú ert með alvarleg lifrарvandamál;
- ef þú ert með lungnavandamál eða hefur átt við lungnavandamál að stríða áður vegna notkunar á öðrum lyfjum eða geislunar. Þetta er vegna þess að þú ert líklegri til að fá alvarlega lungnakvilla (millivefslungnasjúkdóm) þegar þú notar Topotecan Eagle;
- ef þú ert með óvenjulegt mar eða blæðingar;
- ef þú ert mjög veik/-ur.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu tala við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú notar Topotecan Eagle.

Notkun annarra lyfja

Látið lækinn vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf. Ástæðan er sú að Topotecan Eagle getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Topotecan Eagle.

Meðganga og brjóstgjöf

- Ekki má nota Topotecan Eagle á meðgöngu nema það sé bráðnauðsynlegt. Láttu lækinn umsvifalaust vita ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð.
- Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur.
- Karlmennt sem nota Topotecan Eagle og vilja geta barn skulu leita ráða hjá læknum um barneignir.
- Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú notar Topotecan Eagle.

Akstur og notkun véla

Topotecan Eagle getur valdið þér þreytu eða slappleika. Ef þetta gerist skaltu ekki aka og ekki stjórna tækjum né vélum.

3. Hvernig nota á Topotecan Eagle

Hversu stóran skammt þú færð

Skammtur þinn af Topotecan Eagle miðast við:

- sjúkdóminn sem meðferðin beinist gegn,
- yfirborðsflatarmál líkamans (mælt í fermetrum eða m^2),
- niðurstöður blóðrannsóknna áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur,
- hversu vel líkami þinn bregst við lyfinu.

Smáfrumukrabbamein í lungum

- Venjulegur skammtur er 1,5 mg af lyfinu fyrir hvern fermetra af yfirborðsflatarmáli líkamans.
- Það er gefið einu sinni á dag í 5 daga.
- Þessi meðferðarlota er venjulega endurtekin á 3ja vikna fresti.

Krabbamein í leghálsi

- Venjulegur skammtur er 0,75 mg af lyfinu fyrir hvern fermetra af yfirborðsflatarmáli líkamans.
- Það er gefið einu sinni á dag í 3 daga.
- Þessi meðferðarlota er venjulega endurtekin á 3ja vikna fresti.

Við meðhöndlun á krabbameini í leghálsi er Topotecan Eagle notað ásamt öðru lyfi sem nefnist cisplatín. Flakari upplýsingar um cisplatín má finna í viðeigandi fylgiseðli.

Reynsla af notkun Topotecan Eagle hjá börnum er takmörkuð. Því er ekki mælt með meðferð þeirra með lyfinu.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Hvernig Topotecan Eagle er útbúið

Topotecan Eagle er afhent sem innrennsliþykki, lausn. Styrkur tópotecans er meiri (3 mg/ml) en í öðrum tópotecan-lyfjum. Þykkið verður að þynna áður en það er gefið.

Hvernig Topotecan Eagle er gefið

Topotecan Eagle er venjulega gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi:

- með innrennsli (dreypi) í um 30 mínútur,

- venjulega í handlegg.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Tíðni þessara aukaverkana er eftirfarandi:

- | | |
|------------------------|--|
| - mjög algengar | koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum, |
| - algengar | koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 100, |
| - sjaldgæfar | koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 1.000, |
| - mjög sjaldgæfar | koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af 10.000, |
| - koma örsjaldan fyrir | koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum, |
| - tíðni ekki þekkt | ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum. |

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum. Þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- **Sýkingar** (mjög algengar) – vegna þess að Topotecan Eagle kann að draga úr getu þinni til að verjast sýkingum. Meðal einkenna eru:
 - hiti
 - almennri heilsu þinni hrakar skyndilega
 - hálssærindi eða sviði við þvagli
 - miklir kviðverkir, hiti og hugsanlega niðurgangur (í mjög sjaldgæfum tilfellum blóðugur) – þetta getur bent til ristilbólgu (neutropenic colitis).
- **Lungnabólga** (mjög sjaldgæf), með einkennum á hönd við:
 - öndunarörðugleikar
 - hósti
 - hiti.

Þú ert líklegri til að fá alvarlega lungnakvilla (minnvefslungnasjúkdóm) ef þú ert þegar með lungnavandamál eða hefur átt við lungnavandamál að stríða áður vegna notkunar á öðrum lyfjum eða geislunar.

Á meðal annarra aukaverkana geta verið:

Mjög algengar:

- Almennur slappleiki og þreyta. Þetta geta verið einkenni fækkunar blóðkorna þinna (blóðleysis). Í sumum tilvikum getur verið þörf á blóðgjöf
- Óvenjulegt mæ eða blæðingar, stundum verulegar. Þetta er vegna fækkunar blóðflagna í blóðinu
- Óeðlilega fít, hvítfrumur (daufkyrningafæð) sem fylgt getur hiti og merki um sýkingu (daufkyrningafæð með hita)
- Þyngdartap og lysterleysi, þreyta eða slappleiki
- Óþægð eða uppköst, niðurgangur, magaverkir, hægðatregða
- Þóga og sár í munni, hálsi, tungu eða gómi (slímhúðarbólga)
- Hár líkamshiti (hiti)
- Sýkingar
- Hárlos.

Algengar:

- væg ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. útbrot)
- gul húð (gula) vegna lifrарvandamála
- kláði
- alvarleg sýking (blóðsýking)
- slappleiki (vanlíðan).

Mjög sjaldgæfar:

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

Koma örsjaldan fyrir:

- Vægur verkur og bólga á stungustað vegna gjafar fyrir slysni í nærliggjandi vefi (utanæðablæðing), t.d. með leka.

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

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

5. Hvernig geyma á Topotecan Eagle

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Topotecan Eagle eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og hettuglasinu á eftir „Fyrnist“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Hettuglös eftir að pakkning er rofin

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegar stöðugleika lyfsins í 14 daga við 20°C - 25°C þegar það er geymt í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði má geyma lyfið eftir að pakkningin er rofin í að hámarki 14 daga við 20°C - 25°C. Önnur geymsla lyfsins og geymsluaðstæður á meðan það er notað eru á ábyrgð notanda.

Þynnt lausn

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota vöruna þegar í stað. Ef lausnin er ekki notuð strax, eru geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru venjulega ekki lengri en 24 klst. við 20°C - 25°C og umhverfislýsingu.

Ekki skal nota Topotecan Eagle ef lausnin er með sýnilegum ögnum eða gruggug.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Læknirinn skal farga lyfjum sem ekki er lengur þörf fyrir. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Topotecan Eagle inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tópotecan.
- Einn ml. af innrennslisþykkni, lausn, inniheldur 3 mg. af tópotecani (sem hýdróklóríði). Hvert 5 ml. fjölskammta hettuglas inniheldur 15 mg. af tópotecani.
- Önnur innihaldsefni eru: Saltsýra (E507) (til pH-afstillingar) og vatn til inndælingar.

Lýsing á útliti Topotecan Eagle og pakkningastærðir

- Topotecan Eagle er tær gulur til appelsínugulur vökvi í litlausu hettuglasi með bútýlgúmmítappa, álinnsigli og bláu loki sem er smellt af og gulum hringkraga á hettuglasinu.
- Topotecan Eagle er selt í öskjum sem innihalda 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Bretland

Framleiðandi

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Bretland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Leiðbeiningar um þynningu, geymslu og förgun Topotecan Eagle

Almennar varúðarráðstafanir

Styrkur tópotecans í Topotecan Eagle er annar en í öðrum tópotecan-lyfjum og þess þarf að gæta að hæfileg þynning eigi sér stað til að fá réttan skammt sem athuga skal áður en lyfjagjöfin fer fram.

Beita skal venjulegum aðferðum til réttar meðhöndlunar og förgunar krabbameinslyfja:

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

Leiðbeiningar um blöndun lyfsins

Gæta verður að styrkleika annars getur lífshættuleg ofskömmun átt sér stað.
--

Topotecan Eagle, innrennslisþykknir, lausn er tært gult til appelsínugult að lit og inniheldur 3 mg/ml af tópotecani, sem er hærri styrkleiki en er í öðrum tópotecan lyfjum sem skal gefa í bláæð.

Notandinn er beðinn um að tilkynna öll mistök við lyfjagjöf.

Eftirfarandi skammtatöflur skal nota sem viðmiðun:

Leiðbeiningar fyrir undirbúning innrennslis í bláæð fyrir smáfrumukrabbamein í lungum

Yfirborðs- flatarmál líkamans (m ²)	Fyrir ráðlagðan skammt '1,5 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '1,25 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '1,0 mg/m ² '	
	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Leiðbeiningar um undirbúning lyfjagjafar með innrennsli í æð við krabbameini í leghálsi

Yfirborðs- flatarmál líkamans (m ²)	Fyrir ráðlagðan skammt '0,75 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '0,60 mg/m ² '		Fyrir minnkaðan skammt '0,45 mg/m ² '	
	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)	Rúmmál lausnar sem þarf (ml)	Heildar- skammtur (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Frekari þýnningar á Topotecan Eagle er þörf meðan á því hvort natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9 % w/v) fyrir stungulyf eða glúkósalausn 50 mg/ml (5 % w/v) fyrir stungulyf til að ná lokastyrk tópotecans milli 25 µg/ml og 50 µg/ml í lausninni til innrennsli í sjúklinginn. Þýnningin skal fara fram við stranga smitgát (t.d. í LAF-bekki).

Geymsla á þynntri lausn

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði getti að nota lausnina þegar í stað. Ef lausnin er ekki notuð strax, eru geymslutími og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og eru venjuleg ekki lengri en 24 klst. við 20°C -25°C og umhverfisljósi.

Hettuglös eftir að þakking er rofin

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lyfsins í 14 daga við 20°C - 25°C þegar það er geymt í umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði má geyma lyfið eftir að þakkingin er rofin í að hámarki 14 daga við 20°C - 25°C. Önnur geymsla lyfsins og geymsluaðstæður á meðan það er notað eru á ábyrgð notanda.

Förgun

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