

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infúzny koncentrát
Topotecan Teva 4 mg/4 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infúzny koncentrát

1 ml infúzneho koncentráту obsahuje 1 mg topotekánu (ako hydrochlorid).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infúzny koncentrát

1 ml infúzneho koncentráту obsahuje 1 mg topotekánu (ako hydrochlorid).

Jedna injekčná liekovka so 4 ml infúzneho koncentráту obsahuje 4 mg topotekánu (ako hydrochlorid).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číra, svetložltá tekutina. Hodnota pH = 2,0-2,6.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Topotekán v monoterapii je indikovaný na liečbu:

- pacientok s metastázujúcim karcinómom ovária po zlyhaní prvolíniovej alebo následnej terapie.
- pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc (SCLC), u ktorých sa opakovaná liečba prvolíniovým režimom nepokladá za vhodnú (pozri časť 5.1).

Topotekán v kombinácii s cisplatinou je indikovaný pre pacientky s karcinómom cervixu recidivujúcim po rádioterapii a pre pacientky s ochorením stupňa IVB. U pacientok po predošlej expozícii cisplatinou sa vyžaduje dlhotrvajúce obdobie bez liečby na odôvodnenie liečby touto kombináciou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Topotekán sa má používať len na pracoviskách určených na podávanie cytotoxickej chemoterapie.

Topotekán sa má podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Pri použití topotekánu v kombinácii s cisplatinou sa majú preštudovať kompletne preskripčné informácie pre cisplatinu.

Pred začatím prvého cyklu liečby topotekánom musia mať pacienti východiskový počet neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladinu hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je 1,5 mg/m² povrchu tela na deň podávaná formou intravenózneho infúzie trvajúcej 30 minút denne počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Časový odstup od začiatku každého liečebného cyklu má byť tri týždne. V liečbe, pokiaľ je dobre znášaná, sa môže pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časť 4.8 a 5.1).

Následné dávky

Topotekán sa nemá podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu ≥ 9 g/dl (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, alebo u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka sa má znížiť o 0,25 mg/m²/deň na 1,25 mg/m²/deň (alebo následne znížená až na 1,0 mg/m²/deň, pokiaľ je to nevyhnutné).

Podobným spôsobom sa majú dávky znížiť, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách sa podávanie topotekánu prerušilo, ak bola dávka znížená na 1,0 mg/m²/deň a vzhľadom na nežiaduce účinky bolo potrebné jej ďalšie zníženie.

Karcinóm cervixu

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je 0,75 mg/m²/deň podávaná formou 30-minútovú intravenózneho infúzie v 1., 2. a 3. deň. Cisplatina sa podáva formou intravenózneho infúzie v 1. deň v dávke 50 mg/m²/deň a po dávke topotekánu. Táto liečebná schéma sa opakuje každých 21 dní počas šiestich cyklov alebo až do progresie ochorenia.

Následné dávky

Topotekán sa nemá podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu ≥ 9 g/dl (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí zníženie dávky u pacientok, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, alebo u pacientok, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, v následných cykloch sa má dávka znížiť o 20 % na 0,60 mg/m²/deň (alebo následne znížiť až na 0,45 mg/m²/deň, pokiaľ je to nevyhnutné).

Dávky sa majú znížiť podobným spôsobom, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Monoterapia (karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc)

Nie je dostatok skúseností s podávaním topotekánu pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min). Podanie topotekánu sa u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Obmedzené údaje ukazujú, že u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa dávka musí znížiť. Odporúčaná dávka topotekánu v monoterapii u pacientok s karcinómom ovária alebo u

pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc a s klírensom kreatinínu medzi 20 a 39 ml/min je 0,75 mg/m²/deň počas päť po sebe nasledujúcich dní.

Kombinovaná liečba (karcinóm cervixu)

V klinických štúdiách s topotekánom podávaným v kombinácii s cisplatinou na liečbu karcinómu cervixu sa liečba začala len u pacientok s hodnotou sérového kreatinínu nižšiou ako alebo rovnajúcou sa 1,5 mg/dl. Ak počas kombinovanej liečby topotekánom/cisplatinou hodnota sérového kreatinínu prekročí 1,5 mg/dl, odporúča sa preštudovať kompletne preskripčné informácie týkajúce sa zníženia dávky cisplatinu/pokračovania v podávaní cisplatinu. Neexistujú dostatočné údaje týkajúce sa pokračovania v monoterapii topotekánom u pacientok s karcinómom cervixu v prípade vysadenia cisplatinu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) sa podával intravenózný topotekán v dávke 1,5 mg/m²/deň počas 5 dní každé 3 týždne. Pozorovalo sa zníženie klírnsu topotekánu. Avšak pre stanovenie odporúčanej dávky pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii dostatočné údaje (pozri časť 4.4).

Nie sú dostatočné skúsenosti s podávaním topotekánu pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín \geq 10 mg/dl). Podanie topotekánu sa u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Topotekán sa musí pred použitím ďalej zriediť (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Ťažký útlm kostnej drene pred začiatkom prvého liečebného cyklu, potvrdený východiskovým počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita je závislá od dávky a pravidelne sa musí stanovovať kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov (pozri časť 4.2).

Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť ťažkú myelosupresiu. U pacientov liečených topotekánom bola hlásená myelosupresia vedúca k sepse a prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.8).

Topotekánom vyvolaná neutropénia môže spôsobiť neutropenickejšiu kolitídu. V klinických štúdiách s topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku neutropenickej kolitídy. U pacientov, u ktorých sa prejavuje horúčka, neutropénia a zodpovedajúci typ bolesti brucha, sa má zvážiť možnosť neutropenickej kolitídy.

V súvislosti s liečbou topotekánom boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (ILD), pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Základné rizikové faktory zahŕňajú anamnézu ILD, pľúcnej fibrózy, karcinómu pľúc, ožarovania hrudníka a používanie pneumotoxických liečiv a/alebo faktorov stimulujúcich kolónie. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcnyim symptómom svedčiacim o

ILD (napr. kašeľ, horúčka, dyspnoe a/alebo hypoxia) a podávanie topotekánu sa má prerušiť, ak sa potvrdí novodiagnostikovaná ILD.

Topotekán v monoterapii a topotekán v kombinácii s cisplatinou je často spojený s klinicky významnou trombocytopéniou. Toto sa má vziať do úvahy pri predpisovaní Topotecanu Teva, napr. ak sa liečba zvažuje u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania z nádoru.

Ako by sa očakávalo, pacienti so slabým výkonnostným stavom ($VS > 1$) majú nižšiu mieru odpovede a vyšší výskyt komplikácií, ako napr. horúčka, infekcia a sepsa (pozri časť 4.8). Je dôležité presne zhodnotiť výkonnostný stav v čase podávania liečby, aby sa zabezpečilo, že u pacientov nedôjde k zhoršeniu na VS 3.

Nie sú dostatočné skúsenosti s podávaním topotekánu pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín ≥ 10 mg/dl). Podanie topotekánu sa u týchto skupín pacientov neodporúča (pozri časť 4.2).

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 a 10 mg/dl) sa podával intravenózný topotekán v dávke $1,5$ mg/m²/deň počas piatich dní každé tri týždne. Pozorovalo sa zníženie klírensu topotekánu. Avšak pre stanovenie odporúčanej dávky pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii dostatočné údaje (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne *in vivo* farmakokinetické interakčné štúdie u človeka.

Topotekán neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii pri intravenóznom podaní sa preukázalo, že súbežné podávanie granisetronu, ondansetrónu, morfinu alebo kortikosteroidov zjavne nemá významný vplyv na farmakokinetiku celkového topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Keď sa topotekán kombinuje s inými chemoterapeutikami, môže byť potrebné znížiť dávkovanie každého z liekov, aby sa zlepšila ich znášanlivosť. V kombinácii s platinovými preparátmi však existuje významná interakcia závislá od poradia, a to, či sa platinový prípravok podáva v 1. alebo 5. deň podávania topotekánu. Ak sa cisplatina alebo karboplatina podáva v 1. deň aplikácie topotekánu, musia sa podať nižšie dávky každého lieku, aby sa zlepšila ich znášanlivosť, v porovnaní s dávkou každého lieku, ktorú možno podať, ak sa platinový prípravok podáva v 5. deň aplikácie topotekánu.

Keď sa topotekán ($0,75$ mg/m²/deň počas 5 po sebe nasledujúcich dní) a cisplatina (60 mg/m²/deň v 1. deň) podávali 13 pacientkám s karcinómom ovária, v 5. deň sa pozoroval mierny vzostup AUC (12 %, $n = 9$) a C_{max} (23 %, $n = 11$). Tento vzostup pravdepodobne nie je klinicky významný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že topotekán spôsobuje úmrtnosť a malformácie embryí a plodov (pozri časť 5.3). Tak ako iné cytotoxické lieky, aj topotekán môže spôsobiť poškodenie plodu, a preto sa má ženám vo fertilnom veku odporučiť, aby sa počas liečby topotekánom vyhli otehotneniu.

Tak ako pri každej cytotoxickej chemoterapii, pacientom/pacientkam liečeným topotekánom sa musí odporučiť, že oni/ony alebo ich partnerky/partneri musia použiť účinný spôsob antikoncepcie.

Gravidita

Ak sa topotekán používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby topotekánom, pacientka musí byť upozornená na možné riziká pre plod.

Dojčenie

Topotekán je kontraindikovaný v období dojčenia (pozri časť 4.3). Dojčenie sa má prerušiť na začiatku terapie, hoci nie je známe, či sa topotekán vylučuje do ľudského mlieka.

Fertilita

V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak tak ako iné cytotoxické lieky, aj topotekán je genotoxický a nie je možné vylúčiť jeho vplyv na fertilitu, vrátane mužskej fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas vedenia vozidiel a pri obsluhu strojov sa však má zachovávať opatrnosť najmä pri pretrvávajúcej únave a asténii.

4.8 Nežiaduce účinky

V štúdiách, ktoré sa zaoberali určovaním optimálneho dávkovania a zahŕňali 523 pacientok s recidivujúcim karcinómom ovária a 631 pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc sa zistilo, že toxicita limitujúca dávku topotekánu v monoterapii bola hematologického pôvodu. Táto toxicita bola predvídateľná a reverzibilná. Nezistili sa žiadne prejavy kumulatívnej hematologickej alebo nehematologickej toxicity.

Bezpečnostný profil topotekánu podávaného v kombinácii s cisplatinou v klinických štúdiách karcinómu cervixu sa zhoduje s profilom pozorovaným pri monoterapii topotekánom. Celková hematologická toxicita je u pacientok liečených topotekánom v kombinácii s cisplatinou nižšia ako pri podávaní topotekánu v monoterapii, ale vyššia ako pri podávaní samotnej cisplatiny.

Pri podávaní topotekánu v kombinácii s cisplatinou sa pozorovali ďalšie nežiaduce udalosti, avšak tieto nežiaduce udalosti sa pozorovali pri monoterapii cisplatinou a nebolo možné pripísať ich topotekánu. Komplexný zoznam nežiaducich udalostí spojených s použitím cisplatiny sa má preštudovať v preskripčných informáciách pre cisplatinu.

Integrované údaje o bezpečnosti monoterapie topotekánom sú uvedené nižšie.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie (všetky hlásené udalosti). Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcia
Časté	sepsa ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	febrilná neutropénia, neutropénia (pozri „Poruchy gastrointestinálneho traktu“), trombocytopenia, anémia, leukopénia
Časté	pancytopenia
Neznáme	závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopeniou)
Poruchy imunitného systému	
Časté	reakcia z precitlivenosti zahŕňajúca exantém
Zriedkavé	anafylaktická reakcia, angioedém, urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	anorexia (ktorá môže byť závažná)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé	intersticiálna choroba pľúc (niektoré prípady boli smrteľné)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nauzea, vracanie a hnačka (všetky môžu byť závažné), zápcha, bolesť brucha ² , mukozitída
Neznáme	gastrointestinálna perforácia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	alopécia
Časté	pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	pyrexia, asténia, únava
Časté	malátnosť
Veľmi zriedkavé	extravazácia ³
Neznáme	zápal mukózy
¹ U pacientov liečených topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.4). ² Bol hlásený výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácie neutropénie vyvolanej topotekánom (pozri časť 4.4). ³ Reakcie boli mierne a zvyčajne nevyžadovali špecifickú liečbu.	

Vyššie uvedené nežiaduce udalosti sa môžu vyskytovať s vyššou frekvenciou u pacientov, ktorí majú slabý výkonnostný stav (pozri časť 4.4).

Nižšie uvedené frekvencie spojené s hematologickými a nehematologickými nežiaducimi udalosťami predstavujú hlásenia nežiaducich udalostí považovaných za súvisiace/možno súvisiace s liečbou topotekánom.

Hematologické

Neutropénia

Ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) počas 1. cyklu u 55 % pacientov, s trvaním \geq sedem dní u 20 % a celkovo u 77 % pacientov (39 % cyklov). V súvislosti s ťažkou neutropéniou sa objavila horúčka alebo infekcia u 16 % pacientov počas prvého cyklu a celkovo u 23 % pacientov (6 % cyklov). Medián času do nástupu ťažkej neutropénie bol deväť dní a medián trvania sedem dní. Ťažká neutropénia trvajúca dlhšie než sedem dní sa vyskytla celkovo v 11 % cyklov. V skupine všetkých pacientov liečených v klinických štúdiách (vrátane pacientov s ťažkou neutropéniou a tých, u ktorých sa ťažká neutropénia nevyvinula) sa u 11 % pacientov (4 % cyklov) vyskytla horúčka a u 26 % pacientov (9 % cyklov) sa vyskytla infekcia. Okrem toho u 5 % všetkých liečených pacientov (1 % cyklov) došlo k rozvoju sepsy (pozri časť 4.4).

Trombocytopenia

Ťažká trombocytopenia (počet trombocytov < 25 x 10⁹/l) sa objavila u 25 % pacientov (v 8 % cyklov), stredne ťažká (počet trombocytov medzi 25,0 a 50,0 x 10⁹/l) u 25 % pacientov (v 15 % cyklov). Medián času do nástupu ťažkej trombocytopenie bol 15. deň, medián trvania bol päť dní. Transfúzia trombocytov sa podala v 4 % cyklov. Hlásenia významných následkov v súvislosti s výskytom trombocytopenie, vrátane úmrtia v dôsledku krvácania z nádoru, boli menej časté.

Anémia

Stredne ťažká až ťažká anémia (Hb ≤ 8,0 g/dl) sa vyskytla u 37 % pacientov (v 14 % cyklov). Transfúzie erytrocytov sa podávali u 52 % pacientov (v 21 % cyklov).

Nehematologické

Často zaznamenané nehematologické účinky boli gastrointestinálne, ako napr. nauzea (52 %), vracanie (32 %), hnačka (18 %), zápcha (9 %) a mukozitída (14 %). Incidencia ťažkých prejavov (3. alebo 4. stupňa) bola pri nauzei 4 %, vracaní 3 %, hnačke 2 % a mukozitíde 1 %.

U 4 % pacientov bola hlásená slabá bolesť brucha.

Únava bola pozorovaná približne u 25 % pacientov a asténia u 16 % pacientov liečených topotekánom. Incidencia ťažkej únavy a asténie (3. a 4. stupňa) bola v oboch prípadoch 3 %.

Kompletná alebo výrazná alopecia sa pozorovala u 30 % pacientov a čiastočná alopecia u 15 % pacientov.

Ďalšie závažné udalosti, ktoré boli zaznamenané ako súvisiace alebo možno súvisiace s liečbou topotekánom, boli anorexia (12 %), malátnosť (3 %) a hyperbilirubinémia (1 %).

Reakcie z precitlivenosti vrátane exantému, urtikárie, angioedému a anafylaktických reakcií boli hlásené zriedkavo. V klinických štúdiách sa exantém hlásil u 4 % pacientov a pruritus u 1,5 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U pacientov liečených intravenóznym topotekánom (až do 10-násobku odporúčanej dávky) a kapsulami topotekánu (až do 5-násobku odporúčanej dávky) boli hlásené prípady predávkovania. Prejavy a príznaky pozorované po predávkovaní sa zhodovali so známymi nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s topotekánom (pozri časť 4.8). Primárnymi komplikáciami predávkovania sú útlm kostnej drene a mukozitída. Pri predávkovaní intravenóznym topotekánom boli okrem toho hlásené zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Nie je známe antidotum pri predávkovaní topotekánom. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX17.

Mechanizmus účinku

Protinádorová aktivita topotekánu zahŕňa inhibíciu topoizomerázy I, enzýmu, ktorý je priamo zapojený do replikácie DNA tým, že uvoľňuje torzné napätie vznikajúce bezprostredne pred začiatkom replikácie. Topotekán inhibuje topoizomerázu I tým, že stabilizuje kovalentný komplex medzi enzýmom a štiepeným vláknom DNA, ktorý je sprostredkovateľom katalytického mechanizmu. Inhibícia topoizomerázy I topotekánom vedie v bunke k indukcii s proteínmi spojených jednovláknových zlomov DNA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Recidivujúci karcinóm ovária

V porovnávacej štúdií topotekánu (n = 112) a paklitaxelu (n = 114) u pacientok s karcinómom ovária, ktoré boli pôvodne liečené chemoterapiou založenou na platine, bola miera terapeutických odpovedí (interval spoľahlivosti, IS 95 %) pri topotekáne 20,5 % (13 %, 28 %) oproti 14 % (8 %, 20 %) pri paklitaxele a medián času do progresie ochorenia 19 týždňov pri topotekáne oproti 15 týždňom pri paklitaxele (pomer rizík 0,7 [0,6; 1,0]). Medián celkového prežívania bol pri topotekáne 62 týždňov a pri paklitaxele 53 týždňov (pomer rizík 0,9 [0,6; 1,3]).

Miera terapeutických odpovedí v celom programe zameranom na karcinóm ovária (n = 392, všetky pacientky pôvodne liečené cisplatinou alebo cisplatinou a paklitaxelom) bola 16 %. Medián času do odpovede v klinických štúdiách bol 7,6 - 11,6 týždňov. U pacientok nereagujúcich na terapiu cisplatinou alebo u ktorých došlo v priebehu 3 mesiacov po liečbe cisplatinou k recidíve (n = 186), bola miera terapeutických odpovedí 10 %.

Tieto údaje sa majú hodnotiť v súvislosti s celkovým bezpečnostným profilom lieku, obzvlášť vo vzťahu k významnej hematologickej toxicite (pozri časť 4.8).

Uskutočnila sa doplnková retrospektívna analýza údajov získaných od 523 pacientok s recidivujúcim karcinómom ovária. Celkovo bolo pozorovaných 87 úplných a čiastočných odpovedí, z toho 13 sa vyskytlo počas piateho a šiesteho cyklu a 3 potom. Z pacientok, ktoré dostali viac než šesť cyklov liečby, 91 % buď dokončilo štúdiu podľa plánu, alebo bolo liečených až do progresie ochorenia, a len u 3 % pacientok bola liečba predčasne ukončená pre nežiaduce udalosti.

Recidivujúci SCLC

V štúdií fázy III (štúdia 478) sa porovnal perorálny topotekán plus najlepšia podporná starostlivosť (*best supportive care*, BSC) (n = 71) so samotnou BSC (n = 70) u pacientov s recidívou po prvolíniovej terapii (medián času do progresie ochorenia [*time to progression*, TTP] od prvolíniovej terapie: 84 dní pri perorálnom topotekáne plus BSC, 90 dní pri samotnej BSC), a u ktorých sa opakovaná liečba intravenóznou chemoterapiou nepokladala za vhodnú. V skupine s perorálnym topotekánom plus BSC sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní v porovnaní so skupinou so samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravený pomer rizík pre skupinu s perorálnym topotekánom plus BSC oproti skupine so samotnou BSC bol 0,64 (IS 95 %: 0,45; 0,90). Medián prežívania u pacientov liečených perorálnym topotekánom plus BSC bol 25,9 týždňov (IS 95 %: 18,3; 31,6) oproti 13,9 týždňov (IS 95 %: 11,1; 18,6) u pacientov liečených samotnou BSC (p = 0,0104).

Hlásenia príznakov pacientmi s použitím odslepeného hodnotenia ukázali konzistentný trend v prínose perorálneho topotekánu plus BSC vzhľadom na príznaky.

Vykonávala sa jedna štúdia fázy II (štúdia 065) a jedna štúdia fázy III (štúdia 396), ktoré boli zamerané na hodnotenie účinnosti perorálneho topotekánu oproti intravenóznemu topotekánu u pacientov s recidívou po ≥ 90 dňoch po dokončení jedného predchádzajúceho chemoterapeutického režimu (pozri tabuľku 1). Perorálny a intravenózný topotekán boli spojené s podobným zmiernením príznakov u pacientov s recidivujúcim senzitivným SCLC v hláseniach príznakov pacientmi na odslepenej hodnotiacej škále príznakov v oboch týchto štúdiách.

Tabuľka 1. Súhrnné údaje o prežívaní, miere odpovede a čase do progresie ochorenia u pacientov so SCLC liečených perorálnym alebo intravenóznym topotekánom

	Štúdia 065		Štúdia 396	
	Perorálny topotekny	Intravenózný topotekný	Perorálny topotekny	Intravenózný topotekný
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medián prežívania (týždne) (IS 95 e)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Pomer riz,1)(IS 95 e)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Miera odpovede (%) (IS 95)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdiel v miere odpovede (IS 95 %)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Medián času do progresie ochorenia (týždne) (IS 95 p)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Pomer riz,9)(IS 95 e)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet liečených pacientov.

IS = interval spoľahlivosti.

V ďalšej randomizovanej štúdií fázy III, ktorá porovnávala intravenózný (i.v.) topotekán s cyklofosfamidom, doxorubicínom a vinkristínom (CAV) u pacientov s recidivujúcim, senzitivným SCLC, bola celková miera terapeutických odpovedí 24,3 % pri topotekáne oproti 18,3 % v skupine CAV. Medián času do progresie ochorenia bol v oboch skupinách podobný (13,3 týždňov a 12,3 týždňov, v tomto poradí). Medián času prežívania bol 25,0 týždňov pri topotekáne a 24,7 týždňa v skupine CAV. Pomer rizík pre prežívanie pri i.v. topotekáne oproti CAV bol 1,04 (IS 95 %: 0,78; 1,40).

Miera terapeutických odpovedí na topotekán v kombinovanom programe zameranom na malobunkový karcinóm pľúc (n = 480) u pacientov s recidivujúcim ochorením senzitivným na prvolíniovú liečbu bola 20,2 %. Medián času prežívania bol 30,3 týždňa (IS 95 %: 27,6; 33,4).

U populácie pacientov s refraktérnym SCLC (pacienti, ktorí nereagovali na prvolíniovú liečbu) bola miera terapeutických odpovedí na topotekán 4,0 %.

Karcinóm cervixu

V randomizovanej, porovnávačej štúdií fázy III vykonanej Gynekologickou onkologickou skupinou (*Gynaecological Oncology Group*, GOG 0179) bol topotekán plus cisplatina (n = 147) porovnaný so samotnou cisplatinou (n = 146) v liečbe histologicky potvrdeného perzistujúceho, recidivujúceho karcinómu cervixu alebo karcinómu cervixu stupňa IVB v prípade, keď sa kuratívna liečba chirurgickým zákrokom a/alebo rádioterapiou nepokladala za vhodnú. Topotekán plus cisplatina mali štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní v porovnaní s cisplatinou v monoterapii po úprave na priebežné analýzy (Log-rank p = 0,033).

Tabuľka 2. Výsledky zo štúdie GOG-0179

Populácia všetkých randomizovaných pacientok (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m² v 1. deň, každých 21 dní	Cisplatina 50 mg/m² v 1. deň + topotekán 0,75 mg/m² v prvé 3 dni, každých 21 dní
Prežívanie (mesiace)	(n = 146)	(n = 147)
Medián (IS 95 %)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez predošlej chemorádioterapie založenej na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 46)	(n = 44)
Medián (IS 95 %)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky po predošlej chemorádioterapii založenej na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 72)	(n = 69)
Medián (IS 95 %)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientok (n = 39) s recidívou do 180 dní po chemorádioterapii založenej na cisplatine bol medián času prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 4,6 mesiacov (IS 95 %: 2,6; 6,1) oproti 4,5 mesiacom (IS 95 %: 2,9; 9,6) v skupine s cisplatinou, s pomerom rizík 1,15 (0,59; 2,23).

U pacientok (n = 102) s recidívou po 180 dňoch bol medián času prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 9,9 mesiacov (IS 95 %: 7; 12,6) oproti 6,3 mesiacom (IS 95 %: 4,9; 9,5) v skupine s cisplatinou, s pomerom rizík 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatická populácia

Topotekán sa hodnotil aj v pediatickej populácii; sú však dostupné len obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

V otvorenej štúdií zahŕňajúcej deti (n = 108, vekové rozmedzie: deti do 16 rokov) s recidivujúcimi alebo progresívnymi solídnyimi nádormi sa topotekán podával v začiatkovej dávke 2,0 mg/m² ako 30-minútová infúzia počas 5 dní, pričom táto liečebná schéma sa opakovala každé 3 týždne počas až jedného roka v závislosti od odpovede na liečbu. Typy nádorov zahŕňali Ewingov sarkóm/primitívny neuroektodermálny nádor, neuroblastóm, osteoblastóm a rabdomyosarkóm. Protinádorová aktivita sa preukázala predovšetkým u pacientov s neuroblastómom. Toxické účinky topotekánu u pediatických pacientov s recidivujúcimi a refraktérnymi solídnyimi nádormi boli podobné ako účinky v minulosti pozorované u dospelých pacientov. V tejto štúdií dostávalo štyridsaťšesť (43 %) pacientov G-CSF počas 192 (42,1 %) cyklov; šesťdesiatpäť (60 %) dostávalo transfúzie erytrocytového koncentráту počas viac ako 139 cyklov (30,5 %) a päťdesiat (46 %) dostávalo trombocyty počas viac ako 159 cyklov (34,9 %). Vo farmakokinetickej štúdií u pediatických pacientov s refraktérnymi solídnyimi nádormi (pozri časť 5.2) sa na základe toxicity limitujúcej dávku prejavujúcej sa ako myelosupresia stanovila maximálna tolerovaná dávka (MTD, *maximum tolerated dose*) 2,0 mg/m²/deň spolu s G-CSF a 1,4 mg/m²/deň bez G-CSF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenóznom podaní topotekánu v denných dávkach 0,5 až 1,5 mg/m² formou 30-minútovej

infúzie počas 5 dní sa preukázalo, že topotekán má vysoký plazmatický klírens 62 l/hod (SD 22), zodpovedajúci približne 2/3 prietoku krvi pečenu. Topotekán mal taktiež veľký distribučný objem, okolo 132 l (SD 57) a relatívne krátky polčas 2 až 3 hodiny. Porovnanie farmakokinetických parametrov nenaznačilo žiadnu zmenu vo farmakokinetike počas 5 dní podávania. Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie sa zvyšovala približne úmerne k zvyšujúcej sa dávke. Po opakovanom každodennom podávaní sa topotekán kumuluje v malej miere alebo sa nekumuluje vôbec a po opakovaných dávkach sa nepreukázala zmena jeho farmakokinetiky. Predklinické štúdie svedčia o tom, že väzba topotekánu na plazmatické bielkoviny je nízka (35 %) a distribúcia medzi krvnými bunkami a plazmou bola výrazne homogénna.

Biotransformácia

Eliminácia topotekánu bola u človeka preskúmaná len čiastočne. Hlavnou cestou klírensu topotekánu je hydrolýza laktónového kruhu za vzniku karboxylátu s otvoreným kruhom.

Metabolizmus predstavuje < 10 % eliminácie topotekánu. N-demetylovaný metabolit, pri ktorom sa v bunkovej analýze dokázala podobná alebo nižšia účinnosť ako pri pôvodnej látke, sa zistil v moči, plazme a stolici. Priemerný pomer AUC medzi metabolitom a pôvodnou látkou bol < 10 % pri celkovom topotekáne aj pri laktóne topotekánu. V moči sa zistil topotekán-O-glukuronid a N-demetylovaný topotekán-O-glukuronid.

Eliminácia

Celkové vylúčené množstvo látky súvisiacej s topotekánom po piatich denných dávkach topotekánu bolo 71 až 76 % i.v. podanej dávky. Močom sa vylúčilo približne 51 % vo forme celkového topotekánu a 3 % sa vylúčilo vo forme N-demetylovaného topotekánu. Eliminácia celkového topotekánu stolicou predstavovala 18 %, zatiaľ čo eliminácia N-demetylovaného topotekánu stolicou bola 1,7 %. Celkovo sa N-demetylovaný metabolit podieľal v priemere menej ako 7 % (rozsah 4 - 9 %) na celkovom množstve látok súvisiacich s topotekánom vylúčených močom a stolicou. Množstvo topotekán-O-glukuronidu a N-demetylovaného topotekán-O-glukuronidu v moči bolo menej než 2,0 %.

Údaje zo štúdií *in vitro*, v ktorých sa použili mikrozómy ľudskej pečene, poukazujú na tvorbu malého množstva N-demetylovaného topotekánu. *In vitro* topotekán neinhiboval ľudské P450 enzýmy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A alebo CYP4A, ani neinhiboval ľudské cytozolové enzýmy dihydroypyrimidín alebo xantínoxidázu.

Pri podávaní topotekánu v kombinácii s cisplatinou (cisplatina v 1. deň, topotekán v 1. až 5. deň) sa klírens topotekánu v 5. deň znížil v porovnaní s 1. dňom (19,1 l/h/m² v porovnaní s 21,3 l/h/m² [n = 9] (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) sa v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil asi na 67 %. Polčas topotekánu sa predĺžil asi o 30 %, nepozoroval sa však jednoznačný rozdiel v jeho distribučnom objeme. Plazmatický klírens celkového topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy) sa u pacientov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil len asi o 10 %.

Porucha funkcie obličiek

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 41 - 60 ml/min) sa znížil asi o 67 % v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov. Distribučný objem sa mierne znížil, a preto sa polčas zvýšil len o 14 %. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa plazmatický klírens topotekánu znížil na 34 % hodnoty kontrolnej skupiny pacientov. Priemerný polčas vzrástol z 1,9 hodín na 4,9 hodín.

Vek/telesná hmotnosť

Niekoľko faktorov vrátane veku, telesnej hmotnosti a prítomnosti ascitu, nemalo v populačnej štúdií žiadny významný vplyv na klírens celkového topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika topotekánu podávaného ako 30-minútová infúzia počas 5 dní sa hodnotila v dvoch štúdiách. Jedna štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od 1,4 do 2,4 mg/m² u detí (vo veku 2 až 12 rokov, n = 18), mladistvých (vo veku 12 až 16 rokov, n = 9) a mladých dospelých (vo veku 16 až 21 rokov, n = 9) s refraktérnymi solídnyimi nádormi. Druhá štúdia zahŕňala rozmedzie dávok od 2,0 do 5,2 mg/m² u detí (n = 8), mladistvých (n = 3) a mladých dospelých (n = 3) s leukémiou. V týchto štúdiách neboli žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetike topotekánu medzi deťmi, mladistvými a mladými dospelými pacientmi so solídnyimi nádormi alebo leukémiou, ale údaje sú príliš obmedzené na vyvodenie jednoznačných záverov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Následkom mechanizmu účinku pôsobí topotekán genotoxicky *in vitro* na bunky cicavcov (bunky lymfómu myši a ľudské lymfocyty) a *in vivo* na bunky kostnej drene myši. U potkanov a králikov topotekán spôsobil taktiež embryofetálnu letalitu.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s topotekánom podávaným potkanom sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu; u samíc však bola pozorovaná superovulácia a mierne zvýšený počet strát oplodnených vajíčok pred uhniezdením v maternici.

Karcinogénny účinok topotekánu sa neskúmal.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina vínna (E334)
kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH)
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka pred otvorením
30 mesiacov.

Nariedený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred jeho použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť viac ako 12 hodín pri teplote do 25°C alebo 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ sa nariedenie nevykonalo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať injekčnú liekovku v škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s brómbutylovou gumovou zátkou, hliníkovou obrubou a polypropylénovým vyklápacím viečkom obsahujúca 1 ml alebo 4 ml koncentráta.

Topotecan Teva je dostupný v škatuliach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre náležité zaobchádzanie s protinádorovými liekmi a ich likvidáciu, predovšetkým:

- Nariedenie lieku musí robiť len školený personál.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál zaobchádzajúci s týmto liekom musí počas nariedenia používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody.
- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vriec na vysokorizikový odpad určený na spálenie pri vysokej teplote.

Pokyny na nariedenie

Koncentrát má svetložltú farbu a obsahuje 1 mg topotekánu v 1 ml. Na dosiahnutie infúzneho roztoku s výslednou koncentráciou topotekánu 25 až 50 mikrogramov/ml je potrebné ďalšie nariedenie príslušného objemu koncentráta, a to buď injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), alebo injekčným roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infúzny koncentrát

EU/1/09/552/001- 1 injekčná liekovka

EU/1/09/552/002- 5 injekčných liekoviek

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infúzny koncentrát

EU/1/09/552/003- 1 injekčná liekovka

EU/1/09/552/004- 5 injekčných liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. septembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júna 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pharmachemie
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Holandsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infúzny koncentrát
topotekán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml infúzneho koncentráту obsahuje 1 mg topotekánu (ako hydrochlorid).
Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg topotekánu (ako hydrochlorid) v 1 ml koncentráту.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina vínna (E334), kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH), hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH) a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 1 ml (1 mg topotekánu)
5 injekčných liekoviek s 1 ml (1 mg topotekánu)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po nariadení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÁ LÁTKA, osobitné pokyny na zaobchádzanie (pozrite si písomnú informáciu pre používateľa).

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti nariadeného lieku si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte injekčnú liekovku v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/552/001 – 1 injekčná liekovka
EU/1/09/552/002 – 5 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infúzny koncentrát
topotekán
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

Cytotoxická látka

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infúzny koncentrát
topotekán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml infúzneho koncentráту obsahuje 1 mg topotekánu (ako hydrochlorid).
Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg topotekánu (ako hydrochlorid) v 4 ml koncentráту.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina vínna (E334), kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH), hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH) a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka so 4 ml (4 mg topotekánu)
5 injekčných liekoviek so 4 ml (4 mg topotekánu)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po nariadení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

CYTOTOXICKÁ LÁTKA, osobitné pokyny na zaobchádzanie (pozrite si písomnú informáciu pre používateľa).

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti nariadeného lieku si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte injekčnú liekovku v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/552/003 – 1 injekčná liekovka
EU/1/09/552/004 – 5 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infúzny koncentrát
topotekán
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

4 ml

6. INÉ

Cytotoxická látka

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infúzny koncentrát topotekán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Topotecan Teva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Topotecan Teva
3. Ako sa používa Topotecan Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Topotecan Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Topotecan Teva a na čo sa používa

Topotecan Teva pomáha usmrcovať nádorové bunky.

Topotecan Teva sa používa na liečbu:

- **nádoru vaječníka alebo malobunkového nádoru pľúc**, ktorý sa vrátil po chemoterapii;
- **pokročilého nádoru krčka maternice**, ak liečba chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou nie je možná. Pri liečbe nádoru krčka maternice sa Topotecan Teva kombinuje s ďalším liečivom nazývaným cisplatina.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Topotecan Teva

Topotecan Teva

- ak ste alergický na topotekán alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 pod);
- ak dojčíte;
- ak máte príliš nízky počet krviniek. Váš lekár vás o tom bude informovať na základe výsledkov vášho posledného krvného testu.

→ Ak si myslíte, že sa vás niečo z vyššie uvedeného môže týkať, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám podajú tento liek, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře:

- ak máte akékoľvek problémy s obličkami. Možno budete potrebovať úpravu dávky Topotecanu Teva. Topotecan Teva sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek;
- ak máte problémy s pečeňou. Možno budete potrebovať úpravu dávky Topotecanu Teva. Topotecan Teva sa neodporúča používať u pacientov s ťažkým poškodením pečene;
- ak v súčasnosti máte problémy s pľúcami, alebo keď ste v predchádzajúcom období podstúpili liečbu ožarovaním alebo ste užívali lieky, ktoré mali vplyv na pľúca (pozrite si aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak trpíte neobvyklou tvorbou modrín alebo krvácaním (pozrite si aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak sa cítite veľmi chorý.

Iné lieky a Topotecan Teva

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Tehotenstvo a dojčenie

Topotecan Teva sa nesmie používať u tehotných žien, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné. Ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ženy v plodnom veku musia používať účinný spôsob antikoncepcie, aby sa vyhli otehotneniu počas liečby.

Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, sa musia poradiť o plánovaní rodičovstva alebo o liečbe so svojím lekárom.

Počas liečby Topotecanom Teva nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní Topotecanu Teva môžete pociťovať únavu alebo slabosť.

V takomto prípade nevedzte vozidlá alebo neobsluhujte stroje.

Topotecan Teva obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa používa Topotecan Teva

Vaša dávka Topotecanu Teva bude závisieť od:

- liečeného ochorenia,
- plochy povrchu vášho tela (m^2),
- výsledkov krvných vyšetrení vykonaných pred liečbou a počas liečby,
- toho, ako budete znášať liečbu.

Nádor vaječníka a malobunkový nádor pľúc

Zvyčajná dávka je 1,5 mg na m^2 plochy povrchu tela jedenkrát denne počas 5 dní. Tento cyklus liečby sa za normálnych okolností bude opakovať každé 3 týždne.

Nádor krčka maternice

Zvyčajná dávka je 0,75 mg na m^2 plochy povrchu tela jedenkrát denne počas 3 dní. Tento cyklus liečby sa za normálnych okolností bude opakovať každé 3 týždne.

Pri nádore krčka maternice sa tento liek bude používať spolu s ďalším protinádorovým liekom obsahujúcim cisplatinu. Ďalšie informácie o cisplatine si prečítajte, prosím, v príslušnej písomnej informácii pre používateľa.

Skúsenosti u detí sú obmedzené, a preto sa liečba neodporúča.

Ako sa Topotecan Teva pripravuje

Topotecan Teva sa dodáva vo forme infúzneho koncentrátu. Koncentrát sa musí pred podaním nariediť.

Ako sa Topotecan Teva podáva

Lekár alebo zdravotná sestra vám podá nariedený roztok Topotecanu Teva zvyčajne do ruky infúziou trvajúcou približne 30 minút.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, **ihneď to musíte povedať svojmu lekárovi**. Môžu vyžadovať hospitalizáciu a dokonca môžu ohrozovať život.

- **Infekcie** (veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)) spojené s príznakmi, akými sú:
 - horúčka
 - závažné zhoršenie vášho celkového stavu
 - lokálne príznaky ako sú bolesť v hrdle alebo pocit pálenia pri močení
 - silná bolesť brucha, horúčka a prípadne aj hnačka (zriedkavo s krvou) môžu byť príznakmi zápalu čriev (neutropenickej kolitídy).

Topotecan Teva môže znížiť schopnosť vášho organizmu prekonávať infekcie.

- **Zápal pľúc** (zriedkavé môžu postihovať viac ako 1 z 1 000 osôb)) spojený s príznakmi, akými sú:
 - ťažkosti s dýchaním
 - kašeľ
 - horúčka.

Riziko vzniku tejto závažnej choroby (intersticiálnej choroby pľúc) je vyššie, keď v súčasnosti máte problémy s pľúcami, alebo keď ste v predchádzajúcom období podstúpili liečbu ožarovaním alebo ste užívali lieky, ktoré mali vplyv na pľúca (pozrite si aj časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Topotecan Teva“).

Ďalšie vedľajšie účinky pri použití Topotecanu Teva zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Pocity celkovej slabosti a únavy, čo môžu byť príznaky poklesu počtu červených krviniek (anémia). V niektorých prípadoch môžete potrebovať transfúziu krvi.
- Neobvyklá tvorba modrín alebo krvácanie, niekedy závažné, ktoré sú spôsobené znížením počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi (krvných doštičiek).
- Abnormálne nízky počet bielych krviniek (leukopénia, neutropénia), ktorý môže byť sprevádzaný horúčkou a príznakmi infekcie (febrilná neutropénia).
- Úbytok telesnej hmotnosti a nechutenstvo (anorexia), únava, slabosť.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka, bolesť žalúdka, zápcha.
- Zápal ústnej dutiny, hrdla, jazyka alebo ďasien a vredy v ústnej dutine, v hrdle, na jazyku alebo na ďasnách (mukozitída).
- Horúčka.
- Vypadávanie vlasov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Zníženie počtu všetkých krviniek (pancytopénia).
- Alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti (vrátane vyrážky).
- Zožltnutie kože (žltáčka) spôsobené poruchou funkcie pečene.
- Svrbenie (pruritus).
- Závažná infekcia (sepsa).
- Pocit choroby (malátnosti).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Ťažké alergické (anafylaktické) reakcie spôsobujúce opuch pier, tváre alebo krku, ktorý vedie k závažným ťažkostiam s dýchaním, kožná vyrážka alebo žihľavka, anafylaktický šok (závažné zníženie krvného tlaku, bledosť, nepokoj, slabý tep, znížené vedomie).
- Náhly opuch kože a sliznice (napr. hrdla alebo jazyka) spôsobený nahromadením tekutiny (angioedém).
- Svrbiaca vyrážka (alebo žihľavka).

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Únik krvi zo žily do okolitých tkanív (extravazácia).

Neznáme (častot sa nedá určiť z dostupných údajov)

- Silná bolesť brucha, nutkanie na vracanie, vracanie krvi, čierna alebo krvavá stolica (možné príznaky prederavenia steny žalúdka a čreva).
- Bolestivé miesta v ústach, ťažkosti s prehĺtaním, bolesť brucha, nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, krvavá stolica (možné prejavy a príznaky zápalu sliznice úst, žalúdka a/alebo čreva).

Ak sa niektorý z vyššie uvedených príznakov stane nepríjemným, povedzte to lekárovi.

Ak sa liečite na nádor krčka maternice, môžu sa u vás prejaviť vedľajšie účinky ďalšieho lieku (cisplatiny), ktorý vám budú podávať spolu s Topotecanom Teva.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Topotecan Teva

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchováajte v chladničke pri teplote (2 °C - 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte injekčnú liekovku v škatuli na ochranu pred svetlom.

Nariadený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností to nemá byť viac ako 12 hodín pri teplote do 25°C alebo 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ sa nariadenie nevykonalo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

Nepoužívajte Topotecan Teva, ak spozorujete akékoľvek viditeľné častice, alebo k roztok nie je číry.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Topotecan Teva obsahuje

- Liečivo je topotekánchlorid. Jedna liekovka s 1 ml koncentrátu obsahuje 1 mg topotekánu (ako hydrochlorid).
- Ďalšie zložky sú: kyselina vínna (E334), kyselina chlorovodíková (E507), hydroxid sodný (E524) a voda na injekciu.

Ako vyzerá Topotecan Teva a obsah balenia

Topotecan Teva je číra, svetložltá tekutina v bezfarebnej, sklenenej injekčnej liekovke s brómbutylovou gumovou zátkou, hliníkovou obrubou a vyklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml infúzneho koncentrátu. Topotecan Teva sa dodáva v škatuliach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku alebo 5 injekčných liekoviek. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

Výrobca

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Táto písomná informácia bola naposledy revidovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**Pokyny na nariedenie, uchovávanie a likvidáciu Topotecanu Teva****Pokyny na nariedenie**

Koncentrát má svetložltú farbu a obsahuje 1 mg topotekánu v 1 ml. Na dosiahnutie infúzneho roztoku s výslednou koncentráciou topotekánu 25 až 50 mikrogramov/ml je potrebné ďalšie nariedenie príslušného objemu koncentrátu, a to buď injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), alebo injekčným roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Uchovávanie nariedeného roztoku

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred jeho použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť viac ako 12 hodín pri teplote do 25°C alebo 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ sa nariedenie nevykonalo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

Zaobchádzanie a likvidácia

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre zaobchádzanie s protirakovinovými liekmi a ich likvidáciu, predovšetkým:

- Liek musí nariediť len školený personál.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s týmto liekom počas riedenia musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody.
- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vriec na vysokorizikový odpad určený na spálenie pri vysokej teplote.

Písomná informácia pre používateľa

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infúzny koncentrát topotekán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete, ako začnete používať váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Topotecan Teva a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Topotecan Teva
3. Ako sa používa Topotecan Teva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Topotecan Teva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Topotecan Teva a na čo sa používa

Topotecan Teva pomáha usmrcovať nádorové bunky.

Topotecan Teva sa používa sa na liečbu:

- **nádoru vaječníka alebo malobunkového nádoru pľúc**, ktorý sa vrátil po chemoterapii;
- **pokročilého nádoru krčka maternice**, ak liečba chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou nie je možná. Pri liečbe nádoru krčka maternice sa Topotecan Teva kombinuje s ďalším liečivom nazývaným cisplatina.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Topotecan Teva

Topotecan Teva nesmie vám byť podaný:

- ak ste alergický na topotekán alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak dojčíte;
- ak máte príliš nízky počet krviniek. Váš lekár vás o tom bude informovať na základe výsledkov vášho posledného krvného testu.

→ Ak si myslíte, že sa vás niečo z vyššie uvedeného môže týkať, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám podajú tento liek, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře:

- ak máte akékoľvek problémy s obličkami. Možno budete potrebovať úpravu dávky Topotecanu Teva. Topotecan Teva sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek;
- ak máte problémy s pečeňou. Možno budete potrebovať úpravu dávky Topotecanu Teva. Topotecan Teva sa neodporúča používať u pacientov s ťažkým poškodením pečene;
- ak v súčasnosti máte problémy s pľúcami, alebo keď ste v predchádzajúcom období podstúpili liečbu ožarovaním alebo ste užívali lieky, ktoré mali vplyv na pľúca (pozrite si aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak trpíte neobvyklou tvorbou modrín alebo krvácaním (pozrite si aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak sa cítite veľmi chorý.

Iné lieky a Topotecan Teva

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Tehotenstvo a dojčenie

Topotecan Teva sa nesmie používať u tehotných žien, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné. Ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ženy v plodnom veku musia používať účinný spôsob antikoncepcie, aby sa vyhli otehotneniu počas liečby.

Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, sa musia poradiť o plánovaní rodičovstva alebo o liečbe so svojím lekárom.

Počas liečby Topotecanom Teva nesmiete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní Topotecanu Teva môžete pociťovať únavu alebo slabosť.

V takomto prípade nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje.

Topotecan Teva obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa používa Topotecan Teva

Vaša dávka Topotecanu Teva bude závisieť od:

- liečeného ochorenia,
- plochy povrchu Vášho tela (m^2),
- výsledkov krvných vyšetrení vykonaných pred liečbou a počas liečby,
- toho, ako budete znášať liečbu.

Nádor vaječníka a malobunkový nádor pľúc

Zvyčajná dávka je 1,5 mg na m^2 plochy povrchu tela jedenkrát denne počas 5 dní. Tento cyklus liečby sa za normálnych okolností bude opakovať každé 3 týždne.

Nádor krčka maternice

Zvyčajná dávka je 0,75 mg na m^2 plochy povrchu tela jedenkrát denne počas 3 dní. Tento cyklus liečby sa za normálnych okolností bude opakovať každé 3 týždne.

Pri nádore krčka maternice sa tento liek bude používať spolu s ďalším protinádorovým liekom obsahujúcim cisplatinu. Ďalšie informácie o cisplatine si prečítajte, prosím, v príslušnej písomnej informácii pre používateľa.

Skúsenosti u detí sú obmedzené, a preto sa liečba neodporúča.

Ako sa Topotecan Teva pripravuje

Topotecan Teva sa dodáva vo forme infúzneho koncentrátu. Koncentrát sa musí pred podaním nariediť.

Ako sa Topotecan Teva podáva

Lekár alebo zdravotná sestra vám podá nariedený roztok Topotecanu Teva zvyčajne do ruky infúziou trvajúcou približne 30 minút.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, **ihneď to musíte povedať svojmu lekárovi**. Môžu vyžadovať hospitalizáciu a dokonca môžu ohrozovať život.

- **Infekcie** (veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)) spojené s príznakmi, akými sú:
 - horúčka
 - závažné zhoršenie Vášho celkového stavu
 - lokálne príznaky ako sú bolesť v hrdle alebo pocit pálenia pri močení
 - silná bolesť brucha, horúčka a prípadne aj hnačka (zriedkavo s krvou) môžu byť príznakmi zápalu čriev (neutropenickej kolitídy).

Topotecan Teva môže znížiť schopnosť Vášho organizmu prekonávať infekcie.

- **Zápal pľúc** (zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)) spojený s príznakmi, akými sú:
 - ťažkosti s dýchaním
 - kašeľ
 - horúčka.

Riziko vzniku tejto závažnej choroby (intersticiálnej choroby pľúc) je vyššie, keď v súčasnosti máte problémy s pľúcami, alebo keď ste v predchádzajúcom období podstúpili liečbu ožarovaním alebo ste užívali lieky, ktoré mali vplyv na pľúca (pozrite si aj časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Topotecan Teva“).

Ďalšie vedľajšie účinky pri použití Topotecanu Teva zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Pocity celkovej slabosti a únavy, čo môžu byť príznaky poklesu počtu červených krviniek (anémia). V niektorých prípadoch môžete potrebovať transfúziu krvi.
- Neobvyklá tvorba modrín alebo krvácanie, niekedy závažné, ktoré sú spôsobené znížením počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi (krvných doštičiek).
- Abnormálne nízky počet bielych krviniek (leukopénia, neutropénia), ktorý môže byť sprevádzaný horúčkou a príznakmi infekcie (febrilná neutropénia).
- Úbytok telesnej hmotnosti a nechutenstvo (anorexia), únava, slabosť.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka, bolesť žalúdka, zápcha.
- Zápal ústnej dutiny, hrdla, jazyka alebo ďasien a vredy v ústnej dutine, v hrdle, na jazyku alebo na ďasnách (mukozitída).
- Horúčka.
- Vypadávanie vlasov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Zníženie počtu všetkých krviniek (pancytopenia).
- Alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti (vrátane vyrážky).
- Zožltnutie kože (žltáčka) spôsobené poruchou funkcie pečene.
- Svrbenie (pruritus).
- Závažná infekcia (sepsa).
- Pocit choroby (malátnosti).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Ťažké alergické (anafylaktické) reakcie spôsobujúce opuch pier, tváre alebo krku, ktorý vedie k závažným ťažkostiam s dýchaním, kožná vyrážka alebo žihľavka, anafylaktický šok (závažné zníženie krvného tlaku, bledosť, nepokoj, slabý tep, znížené vedomie).
- Náhly opuch kože a sliznice (napr. hrdla alebo jazyka) spôsobený nahromadením tekutiny (angioedém).
- Svrbiaca vyrážka (alebo žihľavka).

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- Únik krvi zo žily do okolitých tkanív (extravazácia).

Neznáme (častot sa nedá určiť z dostupných údajov)

- Silná bolesť brucha, nutkanie na vracanie, vracanie krvi, čierna alebo krvavá stolica (možné príznaky prederavenia steny žalúdka a čreva).
- Bolestivé miesta v ústach, ťažkosti s prehĺtaním, bolesť brucha, nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, krvavá stolica (možné prejavy a príznaky zápalu sliznice úst, žalúdka a/alebo čreva).

Ak sa niektorý z vyššie uvedených príznakov stane nepríjemným, povedzte to lekárovi.

Ak sa liečite na nádor krčka maternice, môžu sa u vás prejaviť vedľajšie účinky ďalšieho lieku (cisplatiny), ktorý Vám budú podávať spolu s Topotecanom Teva.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Topotecan Teva

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať injekčnú liekovku v škatuli na ochranu pred svetlom.

Nariadený roztok

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností to nemá byť viac ako 12 hodín pri teplote do 25°C alebo 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ sa nariadenie nevykonalo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

Nepoužívajte Topotecan Teva, ak spozorujete akékoľvek viditeľné častice, alebo k roztok nie je číry.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Topotecan Teva obsahuje

- Liečivo je topotekánchlorid. Jedna liekovka so 4 ml koncentráту obsahuje 4 mg topotekánu (ako hydrochlorid).
- Ďalšie zložky sú: kyselina vínna (E334), kyselina chlorovodíková (E507), hydroxid sodný (E524) a voda na injekciu.

Ako vyzerá Topotecan Teva a obsah balenia

Topotecan Teva je číra, svetložltá tekutina v bezfarebnej, sklenenej injekčnej liekovke s brómbutylovou gumovou zátkou, hliníkovou obrubou a vyklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 ml infúzneho koncentrátu. Topotecan Teva sa dodáva v škatuliach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku alebo 5 injekčných liekoviek. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

Výrobca

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Táto písomná informácia bola naposledy revidovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**Pokyny na nariedenie, uchovávanie a likvidáciu Topotecanu Teva****Pokyny na nariedenie**

Koncentrát má svetložltú farbu a obsahuje 1 mg topotekánu v 1 ml. Na dosiahnutie infúzneho roztoku s výslednou koncentráciou topotekánu 25 až 50 mikrogramov/ml je potrebné ďalšie nariedenie príslušného objemu koncentráту, a to buď injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), alebo injekčným roztokom glukózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Uchovávanie nariedeného roztoku

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávania pripraveného lieku pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť viac ako 12 hodín pri teplote do 25°C alebo 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ sa nariedenie nevykonalo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

Zaobchádzanie a likvidácia

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre zaobchádzanie s protirakovinovými liekmi a ich likvidáciu, predovšetkým:

- Liek musí nariediť len školený personál.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s týmto liekom počas riedenia musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody.
- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vriec na vysokorizikový odpad určený na spálenie pri vysokej teplote.