

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida).

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida).

Ena viala s 4 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 4 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, blede-rumena tekočina. pH = 2,0-2,6.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Samostojno zdravljenje s topotekanom je indicirano pri:

- bolnikov z metastatskim karcinomom jajčnikov po neuspehu z zdravili prvega linije ali naslednjega izbora.
- bolnikov s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka, pri katerih ponovno zdravljenje s terapijo prve linije ni primerno (glejte poglavje 5.1).

Topotekan je v kombinaciji s cisplatinom indiciran pri bolnicah s ponovitvijo karcinoma materničnega vratu po zdravljenju z obsevanjem in bolnicah s stadijem IVB karcinoma materničnega vratu. Pri bolnicah, ki so se predhodno zdravile s cisplatinom, mora preteči daljše obdobje brez zdravljenja, da bi bilo zdravljenje s kombinacijo smiselno (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Topotekan se sme uporabljati le v ustanovah, ki so specializirane za uporabo citotoksičnih kemoterapevtikov. Uporaba topotekana naj vedno poteka pod nadzorom zdravnika z izkušnjami na področju kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

Pri uporabi topotekana v kombinaciji s cisplatinom je treba upoštevati tudi navodila za predpisovanje cisplatina.

Pred prvim ciklusom zdravljenja s topotekanom morajo imeti bolniki izhodiščno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ ter raven hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Drobnocelični pljučni karcinom in karcinom jajčnikov

Začetni odmerki

Priporočeni odmerki topotekana je $1,5 \text{ mg/m}^2$ telesne površine na dan z intravensko infuzijo, ki traja po 30 minut dnevno, v ciklikih po pet zaporednih dni in s tritedenskimi presledki med začetki posameznih ciklov zdravljenja. Če bolniki zdravljenje dobro prenašajo, je mogoče z njim nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Naslednji odmerki

Pred naslednjo uporabo topotekana mora biti število nevtrofilcev $\geq 1 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, vrednost hemoglobina pa $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Običajna klinična praksa pri obravnavi nevtropenije je aplikacija topotekana skupaj z drugimi zdravili (npr. G-CSF) ali zmanjšanje do odmerka, s katerim lahko vzdržujemo ustrezno število nevtrofilcev.

Pri odločitvi za zmanjšanje odmerka pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem ali več dni, ali hudo nevtropenijo z zvišano telesno temperaturo ali okužbo ali tiste, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, izberemo zmanjšanje odmerka, je treba odmerki zmanjšati za $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ do $1,25 \text{ mg/m}^2$ na dan (ali ga kasneje po potrebi še dodatno zmanjšamo do $1,0 \text{ mg/m}^2$ na dan).

Podobno je treba zmanjšati odmerke, če se število trombocitov zniža pod $25 \times 10^9/l$. V kliničnih študijah so topotekan prenehali uporabljati, če je bil odmerki že zmanjšani na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ in bi ga bilo treba zaradi neželenih učinkov še dodatno zmanjšati.

Karcinom materničnega vratu

Začetni odmerki

Priporočeni odmerki topotekana je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Bolnica ga 1., 2. in 3. dan prejme v obliki 30-minutne intravenske infuzije. 1. dan po prejemu odmerka topotekana bolnica prejme še intravensko infuzijo cisplatina v odmerku $50 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Takšna shema zdravljenja se ponavlja vsakih 21 dni, šest ciklov ali dokler bolezen ne napreduje.

Naslednji odmerki

Pred naslednjo uporabo topotekana mora biti število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Običajna klinična praksa pri obravnavi nevtropenije je aplikacija topotekana skupaj z drugimi zdravili (npr. G-CSF) ali zmanjšanje do odmerka, s katerim lahko vzdržujemo ustrezno število nevtrofilcev.

Pri odločitvi za zmanjšanje odmerka pri bolnicah s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem ali več dni, ali s hudo nevtropenijo z zvišano telesno temperaturo ali okužbo ali pri bolnicah, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, je treba odmerki pri naslednjih ciklikih zmanjšati za 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali ga po potrebi kasneje še dodatno zmanjšati na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Podobno zmanjšanje odmerka je potrebno tudi če se število trombocitov zniža pod $25 \times 10^9/l$.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Monoterapija (karcinom jajčnika in drobnocelični pljučni karcinom)

Z uporabo topotekana pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije (z očistkom kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$) ni na voljo dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Majhno število podatkov, ki so na voljo, kaže, da je treba pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro odmerke zmanjšati. Priporočeni odmerek topotekana kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnikov s karcinomom jajčnika in drobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki imajo očistek kreatinina med 20 in 39 ml/min, je 0,75 mg/m²/dan, pet zaporednih dni.

Kombinirano zdravljenje (karcinom materničnega vratu)

Med kliničnimi študijami zdravljenja raka materničnega vratu je bilo zdravljenje s topotekanom v kombinaciji s cisplatinom uvedeno le pri bolnicah, ki so imele vrednost kreatinina v serumu manjšo ali enako 1,5 mg/dl. Če med zdravljenjem s kombinacijo topotekan/cisplatin vrednost kreatinina v serumu preseže 1,5 mg/dl, je priporočljivo pregledati navodila za predpisovanje cisplatina glede kakršnega koli navodila glede zmanjšanja odmerka cisplatina ali nadaljevanja zdravljenja. Če se pri bolnicah z rakom materničnega vratu zdravljenje s cisplatinom ukine, za nadaljevanje zdravljenja samo s topotekanom ni zadostnih podatkov.

Bolniki z okvaro jeter

Manjšemu številu bolnikov z jetrno okvaro (z vrednostmi bilirubina v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) so intravensko dajali odmerke topotekana 1,5 mg/m²/dan po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili zmanjšan očistek topotekana, vendar ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje za to skupino bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Z uporabo topotekana pri bolnikih, ki imajo zaradi ciroze hudo okvaro jetrne funkcije (z vrednostmi bilirubina v serumu ≥ 10 mg/dl), ni na voljo dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Pred uporabo je treba topotekan še nadalje razredčiti (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- huda preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- dojenje (glejte poglavje 4.6)
- huda depresija kostnega mozga že pred začetkom prvega ciklusa, kar je razvidno iz izhodiščnega števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov $< 100 \times 10^9/l$

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost je odvisna od odmerka, zato je treba bolnikom redno pregledovati celotno krvno sliko, vključno s trombociti (glejte poglavje 4.2).

Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan povzroči hudo mielosupresijo. Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o mielosupresiji, ki je povzročila sepso, in o primerih smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.8).

S topotekanom povzročena nevtropenija lahko povzroči nevtropenični kolitis. V kliničnih študijah s topotekanom so poročali o smrtnih izidih zaradi nevtropeničnega kolitisa. Pri bolnikih s povišano telesno temperaturo, nevtropenijo in odgovarjajočo obliko bolečine v trebuhu je treba pomisliti na možnost nevtropeničnega kolitisa.

Pri topotekanu so poročali o intersticijski bolezni pljuč (IBP). Nekateri primeri so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Dejavniki tveganja vključujejo IBP v anamnezi, pljučno fibrozo, pljučnega

raka, obsevanje prsnega koša in uporabo pnevmotoksičnih snovi in/ali kolonije stimulirajočih faktorjev. Pri bolnikih je potrebno spremljati morebitne pljučne znake IBP (npr. kašelj, vročina, dispneja in/ali hipoksija). Če se IBP pojavi na novo in je diagnoza potrjena, je treba zdravljenje s topotekanom prekiniti.

Uporaba samega topotekana in topotekana v kombinaciji s cisplatinom je pogosto povezana s pojavljanjem klinično pomembne trombocitopenije. To je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila Topotekan Teva, npr. pri odločanju za zdravljenje bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za krvavitve tumorja.

Kot je mogoče pričakovati, se bolniki s slabšo telesno zmogljivostjo (*performance status*, PS > 1) slabše odzivajo na zdravilo, večja pa je tudi pogostnost zapletov, kot so zvišana telesna temperatura, okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da se bolnikova telesna zmogljivost ob začetku zdravljenja natančno oceni in zagotovi, da se ocena PS ne poslabša na 3.

Z uporabo topotekana za zdravljenje bolnikov s hudo okvaro ledvične funkcije (očistek kreatinina < 20 ml/min) ali s hudo okvaro jetrne funkcije, ki je posledica ciroze (bilirubin v serumu \geq 10 mg/dl), ni na voljo dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri teh skupinah bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 4.2).

Manjšemu številu bolnikov z jetrno okvaro (z vrednostmi bilirubina v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) so intravensko dajali topotekan v odmerku 1,5 mg/m²/dan po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili zmanjšan očistek topotekana, vendar ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje za to skupino bolnikov (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja *in vivo* pri ljudeh niso izvedli.

Topotekan ne zavira encimov človeškega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). V populacijski študiji intravenske uporabe zdravila niso zasledili, da bi sočasno dajanje granisetrona, ondansetrona, morfina ali kortikosteroidov pomembneje vplivalo na farmakokinetiko celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pri sočasni uporabi topotekana z drugimi kemoterapevtiki je morda zaradi boljšega prenašanja potrebno zmanjšati odmerek vsakega zdravila. Pri sočasni uporabi s platinovimi spojinami pride do izrazite interakcije, ki je odvisna od zaporedja dajanja zdravil, in sicer od tega, ali bolnik prejme zdravilo s platino na 1. ali 5. dan dajanja topotekana. Če prejme cisplatin ali karboplatin na 1. dan dajanja topotekana, je potrebno zaradi boljšega prenašanja zmanjšati odmerek vsakega od teh zdravil v primerjavi z odmerki, ki jih je mogoče dajati, kadar bolnik prejme zdravilo s platino na 5. dan uporabe topotekana.

Pri dajanju topotekana (0,75 mg/m²/dan 5 zaporednih dni) in cisplatin (60 mg/m²/dan na 1. dan) 13 bolnicam z rakom jajčnika so 5. dan opazili rahlo povečanje vrednosti AUC (za 12 %, n = 9) in C_{max} (za 23 %, n = 11). To povečanje po vsej verjetnosti nima kliničnega pomena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Predklinične raziskave so pokazale, da topotekan povzroča smrt in deformacije zarodka oziroma ploda (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan škoduje plodu, zato je ženske v rodni dobi potrebno opozoriti, da med zdravljenjem s topotekanom ne smejo zanositi.

Kot velja za vsako citotoksično kemoterapijo, je treba bolnikom, ki prejemajo topotekan, svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo sami oziroma naj jo uporablja njihov partner.

Nosečnost

Če bolnica uporablja topotekan med nosečnostjo ali če zanosi med zdravljenjem s topotekanom, je treba bolnico opozoriti na možne nevarnosti za plod.

Dojenje

Topotekan je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Čeprav ni znano, ali se topotekan izloča v materino mleko, morajo matere ob začetku zdravljenja s topotekanom prenehati dojit.

Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso ugotovili učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3). Ker pa je topotekan – tako kot druga citotoksična zdravila – genotoksičen, ni mogoče izključiti učinkov na plodnost, vključno z učinki na plodnost samcev.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Če utrujenost in astenija ne mineta, je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

V študijah za določitev ustreznega odmerka, v katere je bilo vključenih 523 bolnic s ponovitvijo raka na jajčniku in 631 bolnikov s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka, so ugotovili, da pri zdravljenju s topotekanom kot samostojnim zdravilom, odmerek omejuje hematološka toksičnost. Toksičnost je bila predvidljiva in reverzibilna. Znakov kumulativne hematološke ali nehematološke toksičnosti niso ugotovili.

Pri kombiniranem zdravljenju raka materničnega vratu s cisplatinom v kliničnih študijah je bil varnostni profil topotekana podoben kot pri samostojnem zdravljenju s topotekanom. Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom v kombinaciji s cisplatinom, je bila celotna hematološka toksičnost manjša kot pri samostojnem zdravljenju s topotekanom, vendar večja kot pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom.

Pri dajanju topotekana v kombinaciji s cisplatinom so opazili dodatne neželene učinke, vendar pa so te neželene učinke opazili tudi pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom in jih ni mogoče pripisati topotekanu. Za celoten seznam neželenih učinkov, povezanih s cisplatinom, glejte podatke za predpisovanje cisplatina.

V nadaljevanju je naveden povzetek podatkov o varnosti topotekana kot samostojnega zdravila.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužba
pogosti	sepsa ¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	febrilna nevtropenija, nevtropenija (glejte "Bolezni prebavil"), trombocitopenija, anemija, levkopenija
pogosti	pancitopenija
pogostnost neznana	huda krvavitev (v povezavi s trombocitopenijo)
Bolezni imunskega sistema	
pogosti	preobčutljivostna reakcija, vključno z izpuščajem
redki	anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	anoreksija (ki je lahko huda)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
redki	intersticijska bolezen pljuč (nekateri primeri s smrtnim izidom)
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea, bruhanje in driska (vse lahko v hudi obliki), zaprtje, bolečine v trebuhu ² , vnetje ustne sluznice
pogostnost neznana	gastrointestinalna perforacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	alopecija
pogosti	srbenje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, astenija, utrujenost
pogosti	splošno slabo počutje
zelo redki	ekstravazacija ³
pogostnost neznana	vnetje sluznice
¹ Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.4).	
² O nevtropeničnem kolitisu, vključno z nevtropeničnim kolitisom s smrtnim izidom, so poročali kot o zapletu s topotekanom povzročene nevtropenije (glejte poglavje 4.4).	
³ Reakcije so bile blage, specifično zdravljenje pa običajno ni bilo potrebno.	

Zgoraj navedeni neželeni dogodki so lahko pogostejši pri bolnikih s slabšo telesno zmogljivostjo (glejte poglavje 4.4).

V nadaljevanju navedena pogostnost hematoloških in nehematoloških neželenih dogodkov se nanaša na poročila o neželenih dogodkih, ki so bili ali bi lahko bili povezani z zdravljenjem s topotekanom.

Hematološki

Nevtropenija

Med prvim ciklusom zdravljenja je imelo 55 % bolnikov hudo obliko nevtropenije (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki je pri 20 % bolnikov trajala najmanj sedem dni, pri 77 % pa ves čas (v 39 % ciklusov zdravljenja). Ob hudi nevtropeniji so med prvim ciklusom zdravljenja pri 16 % bolnikov opazili zvišano telesno temperaturo ali okužbo, 23 % bolnikov pa je imelo take neželene učinke ves čas (v 6 % ciklusov zdravljenja). Mediana časa do začetka hude nevtropenije je bila devet dni, mediana trajanja nevtropenije pa sedem dni. Huda nevtropenija je pri 11 % vseh ciklusov zdravljenja trajala več kot 7 dni. 11 % vseh bolnikov (v 4 % ciklusov zdravljenja), ki so se zdravili v kliničnih študijah (vključno z bolniki s hudo nevtropenijo in s tistimi, pri katerih se huda nevtropenija ni pojavila), je imelo zvišano telesno temperaturo, pri 26 % (v 9 % ciklusov zdravljenja) pa so se pojavile okužbe. Poleg tega je pri 5 % vseh zdravljenih bolnikov (v 1 % ciklusov zdravljenja) prišlo do sepse (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija

Huda oblika (število trombocitov $< 25 \times 10^9/l$) se je razvila pri 25 % bolnikov (v 8 % ciklusov zdravljenja), zmerna (število trombocitov med $25,0$ in $50,0 \times 10^9/l$) pa pri 25 % bolnikov (v 15 % ciklusov zdravljenja). Mediana časa do pojava hude trombocitopenije je bila 15. dan, mediana trajanja trombocitopenije pa pet dni. V 4 % ciklusov zdravljenja so bolniki prejeli transfuzije trombocitov. Poročila o resnih zapletih, povezanih s trombocitopenijo, vključno s smrtnimi primeri zaradi tumorske krvavitve, so bila redka.

Anemija

Zmerna do huda oblika ($Hb \leq 8,0$ g/dl) se je razvila pri 37 % bolnikov (v 14 % ciklusov zdravljenja). 52 % bolnikov je prejelo transfuzijo eritrocitov (v 21 % ciklusov zdravljenja).

Nehematološki

Pogostejši nehematološki učinki so bile gastrointestinalne težave, kot so navzea (52 %), bruhanje (32 %), driska (18 %), zaprtje (9 %) in vnetje ustne sluznice (14 %). Hude oblike (3. ali 4. stopnje) motenj so ugotavljali z naslednjimi pogostnostmi: navzea 4 %, bruhanje 3 %, driska 2 %, vnetje ustne sluznice 1 %.

4 % bolnikov je imelo blage bolečine v trebuhu.

Pri bolnikih, ki so prejeli topotekan, so v približno 25 % opazili utrujenost, v 16 % pa astenijo. Huda oblika (3. ali 4. stopnje) tako utrujenosti kot astenije se je pojavljala s pogostnostjo 3 %.

Popolna ali izrazita alopecija se je pojavila pri 30 % bolnikov, delna pa pri 15 % bolnikov.

Drugi močno izraženi neželeni dogodki, ki so jih ocenili kot posledico ali možno posledico zdravljenja s topotekanom, so bili anoreksija (12 %), splošno slabo počutje (3 %) in hiperbilirubinemija (1 %).

O preobčutljivostnih reakcijah, vključno z izpuščajem, urtikarijo, angioedemom in anafilaktičnimi reakcijami so poročali redko. V kliničnih študijah so o izpuščaju poročali pri 4 % bolnikov, o srbenju pa pri 1,5 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju so poročali pri bolnikih, ki so prejeli topotekan intravensko (do 10-kratni priporočeni odmerek) in topotekan v kapsulah (do 5-kratni priporočeni odmerek). Znaki in simptomi, ki so jih opazili po prevelikem odmerjanju, so bili v skladu z znanimi neželenimi učinki topotekana (glejte poglavje 4.8). Primarna zapleta prevelikega odmerjanja sta supresija kostnega mozga in vnetje ustne sluznice. Poleg tega so poročali o povišanih vrednostih jetrnih encimov v primeru prevelikega odmerjanja z intravenskim topotekanom.

Antidota za preveliko odmerjanje s topotekanom ni znan. Nadaljnja obravnava naj poteka v skladu s kliničnimi indikacijami oziroma priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, kjer so na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX17

Mehanizem delovanja

Protitumorsko delovanje topotekana vključuje zaviranje encima topoizomeraze I. Ta encim je tesno povezan s podvojevanjem DNA in odpravlja torzijsko napetost, ki se pojavlja pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira topoizomerazo I tako, da stabilizira kovalentni kompleks tega encima in enojne verige DNA, ki je vmesni produkt katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomeraze I s topotekanom je nastanek prekinitev na enojni verigi DNA, vezani na beljakovino.

Klinična učinkovitost in varnost

Ponovitev raka jajčnikov

Opravljen je bil primerjalna študija delovanja topotekana in paklitaksela pri bolnicah z rakom jajčnika, ki so jih pred tem zdravili s kemoterapijo s platinovimi spojinami (n = 112 oziroma 114). Stopnja odzivnosti na zdravljenje (95-odstotni interval zaupanja) je znašala 20,5 % (13 %, 28 %) oziroma 14 % (8 %, 20 %), mediana časa do napredovanja pa 19 tednov za topotekan in 15 tednov za paklitaksel (razmerje ogroženosti 0,7 [0,6, 1,0]). Mediana časa celokupnega preživetja je bila 62 tednov pri uporabi topotekana in 53 tednov pri zdravljenju s paklitakselom (razmerje ogroženosti 0,9 [0,6, 1,3]).

Stopnja odziva na zdravilo za celoten program študij raka na jajčnikih (n = 392, pri bolnicah, ki so se pred tem zdravile s cisplatinom ali cisplatinom in paklitakselom) je bila 16 %. Mediana časa do odziva je v kliničnih študijah znašala od 7,6 do 11,6 tedna. Pri bolnicah, ki se jim je bolezen po zdravljenju s cisplatinom ponovila v roku 3 mesecev ali ki se niso odzvale na zdravilo (n = 186), je bila stopnja odziva 10 %.

Pri vrednotenju teh podatkov je treba upoštevati vsa dejstva o varnosti zdravila, zlasti pomembne oblike hematološke toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

Izvedena je bila še dodatna, retrospektivna analiza podatkov, pridobljenih pri 523 bolnicah, pri katerih se je rak na jajčnikih ponovil. Skupno so zasledili 87 popolnih ali delnih odzivov, od katerih se jih je 13 pojavilo v 5. ali 6. ciklusu, 3 pa v poznejših ciklikih. Od bolnic, ki so prejele več kot 6 ciklov zdravljenja, jih je 91 % dokončalo študijo, kot je bilo predvideno, ali pa so jih zdravili, dokler bolezen ni napredovala. Le 3 % bolnic je udeležbo v raziskavi prekinilo zaradi neželenih dogodkov.

Ponovitev drobnoceličnega pljučnega raka

V študiji faze III (Študija 478) so primerjali zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo (NPO) (n = 71) in NPO samo (n = 70). Študija je bila opravljena pri bolnikih, pri katerih je po zdravljenju prve linije prišlo do ponovitve (mediana časa do napredovanja od zdravljenja prve linije: 84 dni za peroralni topotekan in NPO, 90 dni za samo NPO) in pri katerih zdravljenje z intravensko obliko kemoterapije ni bilo primerno. Celotno preživetje v skupini, ki je dobivala peroralni topotekan in NPO, je bilo statistično značilno boljše kot v skupini, ki je bila deležna le NPO (vrednost p za log-rang = 0,0104). Nekorigirano razmerje ogroženosti med skupino s peroralnim topotekanom in NPO ter skupino s samo NPO je bilo 0,64 (95-odstotni IZ: 0,45, 0,90). Mediana časa preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni s peroralnim topotekanom v kombinaciji z NPO, je bila 25,9 tedna (95-odstotni IZ 18,3, 31,6), pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z NPO samo, pa 13,9 tedna (95-odstotni IZ 11,1, 18,6) (p = 0,0104).

Neslepljeno ocenjene navedbe bolnikov samih o simptomih so pokazale dosleden trend k boljšemu simptomatskemu stanju v skupini, zdravljeni s peroralnim topotekanom in NPO.

Za oceno učinkovitosti peroralnega topotekana v primerjavi z intravenskim topotekanom pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovitve ≥ 90 dni po koncu ene predhodne sheme kemoterapije, so izvedli eno študijo faze II (Študija 065) in eno študijo faze III (Študija 396) (glejte preglednico 1). Na podlagi neslepljene ocene lestvice simptomov po navedbi bolnikov samih sta peroralni in intravenski topotekan v obeh navedenih študijah pri bolnikih s ponovitvijo dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka dosegla podobno ublažitev simptomov.

Preglednica 1. Povzetek preživetja, deleža odziva in časa do napredovanja pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s peroralnim oziroma intravenskim topotekanom

	Študija 065		Študija 396	
	peroralni topotekan	intravenski topotekan	peroralni topotekan	intravenski topotekan
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Mediano preživetje (tedni) (95-odstotni IZ)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Delež odziva (%) (95-odstotni IZ)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Razlika v deležu odziva (95-odstotni IZ)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediani čas do napredovanja (tedni) (95-odstotni IZ)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

n = celotno število zdravljenih bolnikov

IZ = interval zaupanja

V drugi randomizirani študiji faze III so primerjali intravenski topotekan s ciklofosfamidom, doksorubicinom in vinkristinom (CAV). Pri bolnikih s ponovitvijo dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka je bil celoten odstotek odziva na topotekan 24,3 %, na kombinacijo CAV pa 18,3 %. Mediana časa do napredovanja je bila v obeh skupinah podobna, in sicer pri topotekanu 13,3 tedna, pri kombinaciji CAV pa 12,3 tedna. Mediana časa preživetja bolnikov v skupini, ki je prejela topotekan, je bila 25,0 tedna, v skupini, ki je prejela kombinacijo CAV pa 24,7 tedna. Razmerje ogroženosti za preživetje z intravenskim topotekanom relativno glede na kombinacijo CAV je bilo 1,04 (95-odstotni IZ: 0,78–1,40).

Odstotek odziva na topotekan po združenih podatkih programa zdravljenja drobnoceličnega pljučnega raka (n = 480) pri bolnikih s ponovitvijo bolezni, ki je bila dovzetna za zdravljenje prve linije, je bil 20,2 %. Mediana časa preživetja je bila 30,3 tedna (95-odstotni interval zaupanja: 27,6, 33,4).

V skupini bolnikov z neodzivnim drobnoceličnim pljučnim rakom (pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje prve linije) je bil odziv na topotekan 4,0-odstoten.

Karcinom materničnega vratu

V randomizirani primerjalni študiji faze III, ki jo je izvedla ginekološka onkološka skupina (študija GOG 0179), so primerjali topotekan in cisplatin (n = 147) s cisplatinom samim (n = 146) pri zdravljenju histološko potrjenega persistentnega rekurentnega karcinoma materničnega vratu ali karcinoma materničnega vratu v stadiju IVB, kjer kurativno zdravljenje s kirurškim posegom in/ali obsevanjem ni bilo primerno. Po prilaganju na vmesno analizo je kombinacija topotekana in cisplatina dosegla statistično značilno boljše celokupno preživetje v primerjavi z zdravljenjem s samim cisplatinom (log-rank p = 0,033).

Rezultati preskušanja GOG-0179

Vključene bolnice (ITT populacija)		
	cisplatin 50 mg/m² na 1. dan vsakih 21 dni	cisplatin 50 mg/m² na 1. dan + topotekan 0,75 mg/m² na 1.– 3. dan vsakih 21 dni
Preživetje (mesece)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana vrednost (95-odstotni IZ)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,76 (0,59, 0,98)	
Log rank p-vrednost	0,033	
Bolnice brez predhodne kemoterapije s cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana vrednost (95-odstotni IZ)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,51 (0,31, 0,82)	
Bolnice s predhodno kemoterapijo s cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana vrednost (95-odstotni IZ)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,85 (0,59, 1,21)	

Pri bolnicah (n = 39) s ponovitvijo v 180 dneh po kemoterapiji s cisplatinom je bila mediana preživetja v skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 4,6 meseca (95-odstotni IZ: 2,6, 6,1), v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 4,5 meseca (95-odstotni IZ: 2,9, 9,6), razmerje ogroženosti 1,15 (0,59, 2,23). Pri bolnicah (n = 102) s ponovitvijo po 180 dneh je bila mediana preživetja v skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 9,9 meseca (95-odstotni IZ: 7, 12,6) v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 6,3 meseca (95-odstotni IZ: 4,9, 9,5), razmerje ogroženosti 0,75 (0,49, 1,16).

Pediatrična populacija

Topotekan so proučevali tudi pri pediatrični populaciji, vendar je podatkov o učinkovitosti in varnosti pri tej skupini bolnikov malo.

V odprti študiji pri otrocih (n = 108, razpon starosti: od dojenčka do 16 let) z rekurentnim ali progresivnim solidnim tumorjem so otroci topotekan prejeli v začetnem odmerku 2,0 mg/m² v obliki 30-minutne infuzije 5 dni. Zdravljenje se je ponavljalo vsake 3 tedne in je trajalo do 1 leta, odvisno od odziva na zdravljenje. Vključene so bile naslednje vrste tumorjev: Ewingov sarkom/primitivni nevroektodermalni tumor, nevroblastom, osteoblastom in rabdomiosarkom. Protitumorsko delovanje je bilo dokazano predvsem pri bolnikih z nevroblastomom. Pri otrocih z rekurentnimi in neodzivnimi solidnimi tumorji je bila toksičnost topotekana podobna toksičnosti, ki so jo že prej opazili pri odraslih bolnikih. V tej študiji je šestinštirideset (43 %) bolnikov v 192 ciklikih (42,1 %) prejelo G-CSF, petinšestdeset (60 %) bolnikov je v 139 ciklikih (30,5 %) prejelo transfuzijo eritrocitov, petdeset (46 %) bolnikov pa v 159 ciklikih (34,9 %) transfuzijo trombocitov. Pri pediatričnih bolnikih z neodzivnimi solidnimi tumorji je bil v farmakokinetični študiji na osnovi odmerka pogojene toksičnosti (mielosupresije)

določen največji odmerek, ki so ga bolniki še prenašali, 2,0 mg/m²/dan pri uporabi G-CSF in 1,4 mg/m²/dan brez uporabe G-CSF (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Ugotovili so, da je plazemski očistek topotekana po intravenskem odmerjanju s 30-minutno infuzijo v odmerku 0,5–1,5 mg/m² 5 zaporednih dni visok, in sicer 62 l/h (s standardno deviacijo 22), kar pomeni približno 2/3 pretoka krvi skozi jetra. Topotekan ima tudi velik volumen porazdelitve, približno 132 l (s standardno deviacijo 57), in sorazmerno kratko razpolovno dobo, 2-3 ure. Primerjava farmakokinetičnih parametrov ni pokazala, da bi se farmakokinetika topotekana v 5 dneh uporabe spreminjala. Površina pod krivuljo je naraščala približno sorazmerno z velikostjo odmerka. Med vsakodnevno uporabo se topotekan kopiči le malo ali sploh ne. Prav tako ni znakov, da bi se farmakokinetika spremenila po večkratnem odmerjanju. Predklinične študije kažejo, da se topotekan le malo veže na beljakovine v plazmi (35 %), precej enakomerno pa se razporedi med krvnimi celicami in plazmo.

Biotransformacija

Izločanje topotekana je pri človeku le delno raziskano. Glavna pot razgradnje je hidroliza laktonskega obroča, s katero nastane karboksilat z odprtim obročem.

Presnova predstavlja < 10 % izločanja topotekana. Presnovek N-desmetil(za katerega so v celičnem testu dokazali, da ima podobno ali manjšo aktivnost kot matična učinkovina) so odkrili v urinu, plazmi in blatu. Tako za celotni topotekan kot za topotekan lakton je srednje razmerje med vrednostima AUC presnovka in matične učinkovine manjše od 10 %. V urinu so odkrili O-glukuronidacijski presnovek topotekana in N-desmetil topotekan.

Izločanje

Celokupno izločanje s topotekanom povezanih snovi po petih dnevih odmerkih topotekana je bilo od 71 do 76 % intravensko prejetega odmerka. Z urinom se izloči približno 51 % celotnega topotekana in 3 % N-desmetil topotekana. Ocenjeno je, da se z blatom izloči 18 % celotnega topotekana in 1,7 % N-desmetil topotekana. Presnovek N-desmetil predstavlja v povprečju manj kot 7 % (od 4 do 9 %) vseh s topotekanom povezanih snovi prisotnih v urinu in blatu. Topotekan-O-glukuronid in N-desmetil topotekan-O-glukuronid v urinu predstavljata manj kot 2,0 %.

V raziskavi *in vitro*, v kateri so uporabili mikrosome človeških jeter, so opazili nastanek majhne količine N-demetiliranega topotekana. Topotekan *in vitro* pri človeku ni zaviral delovanja encimov P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ali CYP4A). Prav tako ni zaviral citosolskih encimov dihidropirimidin- in ksantin-oksidade pri človeku.

Pri dajanju v kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan od 1. do 5. dan) je bil 5. dan očistek topotekana v primerjavi s 1. dnevom manjši (19,1 l/uro/m² v primerjavi z 21,3 l/uro/m² [n = 9]) (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Plazemski očistek pri bolnikih z jetrno okvaro (bilirubin v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) se je v primerjavi s kontrolno skupino znižal na približno 67 %. Razpolovna doba topotekana se je podaljšala za 30 %, volumen porazdelitve pa se ni bistveno spremenil. Plazemski očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike) se je pri teh bolnikih z jetrno okvaro v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal le za približno 10 %.

Okvara ledvic

Plazemski očistek pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina 41–60 ml/min) se je v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal na približno 67 %. Volumen porazdelitve je bil malo manjši, zato se je razpolovna doba podaljšala le za 14 %. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic se je plazemski očistek zmanjšal na 34 % vrednosti pri bolnikih v kontrolni skupini. Srednja razpolovna doba se je z 1,9 ure podaljšala na 4,9 ure.

Starost/telesna masa

V populacijski študiji številni dejavniki, vključno s starostjo, telesno maso in ascitesom, niso pomembno vplivali na očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko topotekana, ki so ga dajali v obliki 30-minutne infuzije 5 dni, so ovrednotili v dveh študijah. V eni študiji so otroci (stari od 2 do 12 let, n = 18), mladostniki (stari od 12 do 16 let, n = 9) in mlajši odrasli (stari od 16 do 21 let, n = 9) z neodzivnim solidnim tumorjem prejeli odmerek od 1,4 do 2,4 mg/m². V drugi študiji so otroci (n = 8), mladostniki (n = 3) in mlajši odrasli (n = 3) z levkemijo prejeli odmerek od 2,0 do 5,2 mg/m². V teh študijah ni bilo zaznani očitnih razlik v farmakokinetiki topotekana pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih s solidnim tumorjem ali levkemijo, vendar pa je podatkov premalo, da bi lahko podali definitivne zaključke.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Topotekan je zaradi svojega mehanizma delovanja genotoksičen za celice sesalcev (celice limfoma pri miših in človeške limfocite) *in vitro* in za celice kostnega mozga pri miših *in vivo*. Raziskave na kuncih in podganah so pokazale, da topotekan povzroča smrt zarodka oziroma ploda.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah topotekan ni vplival na plodnost samcev ali samic, so pa pri samicah opazili superovulacijo in rahel porast predimplantacijskih izgub.

Kancerogeni potencial topotekana ni raziskan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vinska kislina (E334)
klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viala pred odprtjem
30 mesecev

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega stališča je potrebno zdravilo uporabiti takoj po odprtju. Če se zdravila ne uporabi takoj po odprtju, je uporabnik odgovoren za morebiten čas in okoliščine shranjevanja zdravila. Zdravila se običajno ne sme shranjevati dlje kot 12 ur pri temperaturi do 25°C ali ne dlje kot 24 ur pri 2-8°C, razen če je priprava zdravila potekala pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C -8°C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja pripravljene zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvana viala iz stekla tipa I z zamaškom iz brombutilne gume, aluminijasto zaporko in polipropilenskim natičnim pokrovom. Viala vsebuje 1 ml ali 4 ml koncentrata.

Zdravilo Topotekan Teva je na voljo v škatlah z 1 vialo in 5 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni varnostni ukrepi

Pri tem je treba upoštevati običajne postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje, in sicer:

- Osebe mora biti ustrezno izurjeno za redčenje zdravila.
- Pri rokovanju z zdravilom ne smejo sodelovati nosečnice.
- Osebe, ki pripravljajo zdravilo, mora med redčenjem nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Ob nehotenem stiku zdravila s kožo ali z očmi jih je treba takoj sprati z veliko količino vode.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, je treba odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah. Odpadno tekočino lahko sperete z veliko količino vode.

Navodila za redčenje

Raztopina je blede rumena, s koncentracijo 1 mg topotekana na ml. Ustrezno količino tako pripravljene raztopine morate še dodatno razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje, da nastane končni pripravek s koncentracijo med 25 in 50 mikrogramov/ml.

Odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

EU/1/09/552/001 - 1 viala

EU/1/09/552/002 - 5 vial

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

EU/1/09/552/003 - 1 viala

EU/1/09/552/004 - 5 vial

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. september 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 19. junij 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletnih straneh Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

DODATEK II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida).

Vsaka viala vsebuje 1 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida) v 1 ml koncentrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vinska kislina (E334), klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala z 1 ml (1 mg topotekana)

5 vial po 1 ml (1 mg topotekana)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo po redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO, posebna navodila za ravnanje (preberite priloženo navodilo).

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti pripravljene zdravila preberite priložena navodila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material morate odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/552/001 – 1 viala
EU/1/09/552/002 – 5 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Oznaka viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

citotoksično zdravilo

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida).

Vsaka viala vsebuje 4 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida) v 4 ml koncentrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vinska kislina (E334), klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala s 4 ml (4 mg topotekana)

5 vial s 4 ml (4 mg topotekana)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo po redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

CITOTOKSIČNO ZDRAVILO, posebna navodila za ravnanje (preberite priloženo navodilo).

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Za rok uporabnosti pripravljene zdravila preberite priložena navodila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material morate odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/552/003 – 1 viala

EU/1/09/552/004 – 5 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Oznaka viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

4 ml

6. DRUGI PODATKI

citotoksično zdravilo

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Topotekan Teva 1 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje topotekan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Topotekan Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Topotekan Teva
3. Kako uporabljati zdravilo Topotekan Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Topotekan Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Topotekan Teva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Topotekan Teva pomaga uničiti rakave celice.

Zdravilo Topotekan Teva uporabljamo za zdravljenje:

- **raka na jajčniku ali drobnoceličnega pljučnega raka**, ki se je ponovil po kemoterapiji,
- **napredovalega raka materničnega vratu**, če zdravljenje z operacijo ali obsevanjem ni možno. Pri zdravljenju raka materničnega vratu se zdravilo Topotekan Teva kombinira z zdravilom, imenovanim cisplatin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Topotekan Teva

Ne uporabljajte zdravila Topotekan Teva

- če ste alergični na topotekan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite,
- če imate prenizko število krvnih celic. To vam bo povedal zdravnik na podlagi izvida vaše zadnje preiskave krvi.

→ **Zdravniku morate povedati**, če menite, da kaj od tega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Topotekan Teva se posvetijte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate kakršne koli težave z ledvicami. Odmerek zdravila Topotekan Teva bo morda treba prilagoditi. Uporaba zdravila Topotekan Teva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se ne priporoča.
- če imate težave z jetri. Odmerek zdravila Topotekan Teva bo morda treba prilagoditi. Uporaba zdravila Topotekan Teva pri bolnikih s hudo okvaro jeter se ne priporoča.
- če imate trenutno težave s pljuči ali ste se v preteklosti zdravili z obsevanjem ali pa ste prejeli zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje pljuč (glejte poglavje 4 »Neželeni učinki«);
- če imate nenavadne modrice ali krvavitve (glejte poglavje 4 »Neželeni učinki«);
- če se počutite precej bolni;

Druga zdravila in zdravilo Topotekan Teva

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Topotekan Teva se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno. Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, morate to nemudoma sporočiti zdravniku.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, da med zdravljenjem ne bi zanosile.

Bolniki, ki bi želeli zaploditi otroka, se morajo z zdravnikom posvetovati glede načrtovanja družine oziroma zdravljenja.

Med zdravljenjem z zdravilom Topotekan Teva ne smete dobiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Topotekan Teva lahko povzroči utrujenost ali slabotnost.

Če se počutite utrujeno ali slabotno, ne vozite avtomobila in ne upravljajte s stroji.

Zdravilo Topotecan vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Topotekan Teva

Vaš odmerek zdravila Topotekan Teva bo odvisen od:

- bolezni, zaradi katere se zdravite,
- vaše telesne površine (m^2),
- izvidov krvnih preiskav, opravljenih pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem,
- od vašega prenašanja zdravila.

Rak jajčnikov in drobnocelični pljučni rak

Običajni odmerek je 1,5 mg na m^2 telesne površine enkrat na dan pet dni. Tak cikel zdravljenja boste praviloma prejeli vsake tri tedne.

Rak materničnega vratu

Običajni odmerek je 0,75 mg na m^2 telesne površine enkrat na dan tri dni. Tak cikel zdravljenja boste praviloma prejeli vsake tri tedne.

Pri zdravljenju raka materničnega vratu se uporablja skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje cisplatin. Za več podatkov o cisplatinu preberite ustrezno navodilo za uporabo.

Izkušnje pri otrocih so omejene, zato se zdravljenje z zdravilom Topotekan Teva ne priporoča.

Kako se zdravilo Topotekan Teva pripravi

Zdravilo Topotekan Teva je v obliki koncentrata za pripravo raztopine za infundiranje. Koncentrat je potrebno pred dajanjem razredčiti.

Kako dajati zdravilo Topotekan Teva

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala razredčeno raztopino Topotekana Teva v obliki kapljične infuzije. Infuzija običajno teče po kapljicah v roko približno 30 minut.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Če se pojavi kateri koli izmed navedenih resnih neželenih učinkov, **morate nemudoma obvestiti zdravnika**. Morda boste sprejeti v bolnišnico, lahko pa je celo ogroženo vaše življenje.

- **Okužbe** (zelo pogoste (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)) z znaki, kot so:
 - zvišana telesna temperatura,
 - resno poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja,
 - lokalni simptomi, npr. vnetje žrela ali pekoč občutek pri uriniranju,
 - huda bolečina v želodcu, zvišana telesna temperatura, lahko tudi driska (redko krvava), kar so lahko znaki vnetja črevesja (nevtropenični kolitis).

Zdravilo Topotekan Teva lahko zmanjša vašo odpornost proti okužbam.

- **Vnetje pljuč** (redko (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)) z znaki, kot so:
 - težave z dihanjem,
 - kašelj,
 - zvišana telesna temperatura.

Tveganje za to resno stanje (intersticijska pljučna bolezen) je večje, če že imate težave s pljuči ali če ste se pred tem zdravili z obsevanjem ali pa ste prejeli zdravila, ki lahko vplivajo na pljuča (glejte poglavje 2 »Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Topotekan Teva«).

Drugi neželeni učinki zdravila Topotekan Teva vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Občutek splošne oslabelosti in utrujenosti, ki sta lahko znaka zmanjšane števila rdečih krvničk (anemija). V nekaterih primerih je potrebna transfuzija krvi.
- Neobičajne modrice ali krvavitve (včasih v hujši obliki), ki so posledica zmanjšanja števila trombocitov (krvnih ploščic).
- Nenormalno majhno število belih krvničk (levkopenija, nevtropenija), ki jo lahko spremlja zvišana telesna temperatura in znaki okužbe (febrilna nevtropenija).
- Hujšanje in neješčnost (anoreksija), utrujenost; šibkost.
- Siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, zaprtje,
- Vnetje in razjede v ustih, grlu, na jeziku ali dlesnih (vnetje ustne sluznice)
- Vročina.
- Izpadanje las.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Zmanjšanje števila vseh krvnih celic (pancitopenija).
- Alergijske ali preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem).
- Rumeno obarvanje kože (zlatenica), ki jo povzroči nenormalno delovanje jeter.
- Srbenje (pruritus).
- Huda okužba (sepsa).
- Slabo počutje (šibkost).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- Hude alergijske (anafilaktične) reakcije, ki povzročijo otekanje ustnic, obraza ali vratu, kar vodi v hude težave z dihanjem, izpuščaj ali koprivnica, anafilaktični šok (močan padec krvnega tlaka, bledica, nemir, pospešen srčni utrip, zožanje zavesti).
- Nenadno otekanje kože in sluznic (npr. grla ali jezika) zaradi kopičenja tekočine (angioedem).
- Srbeč izpuščaj (ali koprivnica).

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 bolniku od 10.000 bolnikov)

- Izliv krvi v tkiva (ekstravazacija)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- hude bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje krvi, črno ali krvavo blato (to so lahko simptomi gastrointestinalne perforacije ali predrtja stene prebavil),
- razjede v ustih, oteženo požiranje, bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje, driska, kri v blatu (to so lahko znaki in simptomi vnetja sluznice v ustih, želodcu in/ali črevesu [vnetje sluznic]).

Če kateri koli od navedenih neželenih učinkov postane resen, obvestite svojega zdravnika.

Če se zdravite zaradi raka materničnega vratu, se lahko pojavijo neželeni učinki drugega zdravila (cisplatina), ki ga boste prejeli skupaj z zdravilom Topotekan Teva.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Topotekan Teva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2-8°C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega stališča je potrebno raztopino uporabiti takoj po pripravi. Če se raztopina ne uporabi takoj po pripravi, je za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se zdravila ne sme shranjevati dlje od 12 ur pri temperaturi do 25 °C ali 24 ur pri 2-8°C, razen če je redčenje raztopine potekalo pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Zdravila Topotekan Teva ne smete uporabiti, če so v njem vidni delci ali če je raztopina motna.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične snovi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Topotekan Teva

- Učinkovina je topotekanijev klorid. 1 viala z 1 ml koncentrata vsebuje 1 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida).
- Druge sestavine zdravila so: vinska kislina (E334), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Topotekan Teva in vsebina pakiranja

Topotekan Teva je bistra, blede rumena tekočina v brezbarvni stekleni viali, z zamaškom iz bromobutilne gume, aluminijsko zaporko in natičnim pokrovom.

Ena viala vsebuje 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje. Topotekan Teva je na voljo v škatlah z 1 vialo ali 5 vialami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Izdelovalec

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 A.E.
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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za redčenje, shranjevanje in odstranjevanje zdravila Topotekan Teva

Navodilo za redčenje

Koncentrat je blede rumena tekočina, ki vsebuje 1 mg/ml topotekana. Ustrezen volumen koncentrata se redči z 9 mg/ml (0,9 %) injekcijsko raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) injekcijsko raztopino glukoze, da se doseže končno koncentracijo topotekana v raztopini za infundiranje med 25 in 50 mikrogrami/ml.

Shranjevanje razredčene raztopine

Zdravilo je potrebno z mikrobiološkega stališča uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj po pripravi, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo v odgovornosti uporabnika. Običajno čas ne sme biti daljši od 12 ur pri temperaturi do 25 °C ali 24 ur pri 2-8°C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Ravnanje z zdravilom in odstranjevanje

Upoštevati morate običajne postopke za ustrezno ravnanje s protitumorskimi zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje, in sicer:

- Osebjem mora biti ustrezno izurjeno za redčenje zdravila.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebjem, pripravlja zdravilo, mora med redčenjem nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi jih morate takoj sprati z veliko količino vode.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, je treba odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah.

Navodilo za uporabo

Topotekan Teva 4 mg/4 ml koncentrat za raztopino za infundiranje topotekan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Topotekan Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Topotekan Teva
3. Kako uporabljati zdravilo Topotekan Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Topotekan Teva
6. Vsebina pakiranja in odatne informacije

1. Kaj je zdravilo Topotekan Teva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Topotekan Teva pomaga uničiti rakave celice.

Zdravilo Topotekan Teva uporabljamo za zdravljenje:

- **raka na jajčniku ali drobnoceličnega pljučnega raka**, ki se je ponovil po kemoterapiji,
- **napredovalega raka materničnega vratu**, če zdravljenje z operacijo ali obsevanjem ni možno. Pri zdravljenju raka materničnega vratu se zdravilo Topotekan Teva kombinira z zdravilom, imenovanim cisplatin.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Topotekan Teva

Ne uporabljajte zdravila Topotekan Teva

- če ste alergični na topotekan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite,
- če imate prenizko število krvnih celic. To vam bo povedal zdravnik na podlagi izvida vaše zadnje preiskave krvi.

→ **Zdravniku morate povedati**, če menite, da kaj od tega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Topotekan Teva se posvetijte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate kakršnekoli težave z ledvicami. Odmerek zdravila Topotekan Teva bo morda treba prilagoditi. Uporaba zdravila Topotekan Teva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se ne priporoča.
- če imate težave z jetri. Odmerek zdravila Topotekan Teva bo morda treba prilagoditi. Uporaba zdravila Topotekan Teva pri bolnikih s hudo okvaro jeter, se ne priporoča.
- če imate trenutno težave s pljuči ali ste se v preteklosti zdravili z obsevanjem ali pa ste prejeli zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje pljuč (glejte poglavje 4 »Neželeni učinki«);
- če imate nenavadne modrice ali krvavitve (glejte poglavje »Neželeni učinki«);
- če se počutite precej bolni;

Druga zdravila in zdravilo Topotekan Teva

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Topotekan Teva se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno. Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, morate to nemudoma sporočiti zdravniku.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, da med zdravljenjem ne bi zanosile.

Bolniki, ki bi želeli zaploditi otroka, se morajo z zdravnikom posvetovati glede načrtovanja družine oziroma zdravljenja.

Med zdravljenjem z zdravilom Topotekan Teva ne smete dobiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Topotekan Teva lahko povzroča utrujenost ali slabotnost. Če se počutite utrujeno ali slabotno, ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo Topotecan vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Topotekan Teva

Vaš odmerek zdravila Topotekan Teva bo odvisen od:

- bolezni, zaradi katere se zdravite,
- vaše telesne površine (m^2),
- izvidov krvnih preiskav, opravljenih pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem,
- od vašega prenašanja zdravila.

Rak jajčnikov in drobnocelični pljučni rak

Običajni odmerek je 1,5 mg na m^2 telesne površine enkrat na dan pet dni. Tak cikel zdravljenja boste praviloma prejeli vsake tri tedne.

Rak materničnega vratu

Običajni odmerek je 0,75 mg na m^2 telesne površine enkrat na dan tri dni. Tak cikel zdravljenja boste praviloma prejeli vsake tri tedne.

Pri zdravljenju raka materničnega vratu se uporablja skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje cisplatin. Za več podatkov o cisplatinu preberite ustrezno navodilo za uporabo.

Izkušnje pri otrocih so omejene, zato se zdravljenje z zdravilom Topotekan Teva ne priporoča.

Kako se zdravilo Topotekan Teva pripravi

Zdravilo Topotekan Teva je v obliki koncentrata za pripravo raztopine za infundiranje. Koncentrat je potrebno pred dajanjem razredčiti.

Kako dajati zdravilo Topotekan Teva

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala razredčeno raztopino Topotekana Teva v obliki kapljične infuzije. Infuzija običajno teče po kapljicah v roko približno 30 minut.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Če se pojavi kateri koli izmed navedenih resnih neželenih učinkov, **morate nemudoma obvestiti zdravnika**. Morda boste sprejeti v bolnišnico, lahko pa je celo ogroženo vaše življenje.

- **Okužbe** (zelo pogoste (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)) z znaki, kot so:
 - zvišana telesna temperatura,
 - resno poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja,
 - lokalni simptomi, npr. vnetje žrela ali pekoč občutek pri uriniranju,
 - huda bolečina v želodcu, zvišana telesna temperatura in lahko tudi driska (redko krvava) so lahko znaki vnetja črevesja (nevtropenični kolitis).

Zdravilo Topotekan Teva lahko zmanjša vašo odpornost proti okužbam.

- **Vnetje pljuč** (redko (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)) z znaki, kot so:
 - težave z dihanjem,
 - kašelj,
 - zvišana telesna temperatura.

Tveganje za to resno stanje (intersticijska pljučna bolezen) je večje, če že imate težave s pljuči ali če ste se pred tem zdravili z obsevanjem ali pa ste prejeli zdravila, ki lahko vplivajo na pljuča (glejte poglavje 2 »Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Topotekan Teva«).

Drugi neželeni učinki zdravila Topotekan Teva vključujejo:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Občutek splošne oslabelosti in utrujenosti, ki sta lahko znaka zmanjšanega števila rdečih krvničk (anemija). V nekaterih primerih je potrebna transfuzija krvi.
- Neobičajne modrice ali krvavitve (včasih v hujši obliki), ki so posledica zmanjšanja števila trombocitov (krvnih ploščic).
- Nenormalno majhno število belih krvničk (levkopenija, nevtropenija), ki jo lahko spremlja zvišana telesna temperatura in znaki okužbe (febrilna nevtropenija).
- Hujšanje in neješčnost (anoreksija), utrujenost; šibkost.
- Siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, zaprtje.
- Vnetje in razjede v ustih, grlu, na jeziku ali dlesnih (vnetje ustne sluznice).
- Vročina.
- Izpadanje las.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Zmanjšanje števila vseh krvnih celic (pancitopenija).
- Alergijske ali preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem).
- Rumeno obarvanje kože (zlatenica), ki jo povzroči nenormalno delovanje jeter.
- Srbenje (pruritus).
- Huda okužba (sepsa).
- Slabo počutje (šibkost).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- Hude alergijske (anafilaktične) reakcije, ki povzročijo otekanje ustnic, obraza ali vratu, kar vodi v hude težave z dihanjem, izpuščaj ali koprivnica, anafilaktični šok (močan padec krvnega tlaka, bledica, nemir, pospešen srčni utrip, zožanje zavesti).
- Nenadno otekanje kože in sluznic (npr. grla ali jezika) zaradi kopičenja tekočine (angioedem).
- Srbeč izpuščaj (ali koprivnica).

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 bolniku od 10.000 bolnikov)

- Izliv krvi v tkiva (ekstravazacija)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- hude bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje krvi, črno ali krvavo blato (to so lahko simptomi gastrointestinalne perforacije ali predrtja stene prebavil),
- razjede v ustih, oteženo požiranje, bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje, driska, kri v blatu (to so lahko znaki in simptomi vnetja sluznice v ustih, želodcu in/ali črevesu [vnetje sluznic]).

Če kateri koli od navedenih neželenih učinkov postane resen, obvestite svojega zdravnika.

Če se zdravite zaradi raka materničnega vratu, se lahko pojavijo neželeni učinki drugega zdravila (cisplatina), ki ga boste prejeli skupaj z zdravilom Topotekan Teva.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Topotekan Teva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2-8°C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčena raztopina

Z mikrobiološkega stališča je potrebno raztopino uporabiti takoj po pripravi. Če se raztopina ne uporabi takoj po pripravi, je za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se zdravila ne sme shranjevati dlje od 12 ur pri temperaturi do 25 °C ali 24 ur pri 2-8°C, razen če je redčenje raztopine potekalo pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Zdravila Topotekan Teva ne smete uporabiti, če so v njem vidni delci ali če je raztopina motna.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične snovi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Topotekan Teva

- Učinkovina je topotekanijev klorid. 1 viala s 4 ml koncentrata vsebuje 4 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida).
- Druge sestavine zdravila so: vinska kislina (E334), klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Topotekan Teva in vsebina pakiranja

Topotekan Teva je bistra, blede rumena tekočina v brezbarvni stekleni viali, z zamaškom iz bromobutilne gume, aluminijsko zaporko in natičnim pokrovom.

Ena viala vsebuje 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje. Topotekan Teva je na voljo v škatlah z 1 vialo ali 5 vialami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Izdelovalec

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 A.E.
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

Polska

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za redčenje, shranjevanje in odstranjevanje zdravila Topotekan Teva

Navodilo za redčenje

Koncentrat je blede rumena tekočina, ki vsebuje 1 mg/ml topotekana. Ustrezen volumen koncentrata se redči z 9 mg/ml (0,9 %) injekcijsko raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) injekcijsko raztopino glukoze, da se doseže končno koncentracijo topotekana v raztopini za infundiranje med 25 in 50 mikrogrami/ml.

Shranjevanje razredčene raztopine

Zdravilo je potrebno z mikrobiološkega stališča uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj po pripravi, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo v odgovornosti uporabnika. Običajno čas ne sme biti daljši od 12 ur pri temperaturi do 25 °C ali 24 ur pri 2-8°C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Ravnanje z zdravilom in odstranjevanje

Upoštevati morate običajne postopke za ustrezno ravnanje s protitumorskimi zdravili in njihovo odstranjevanje, in sicer:

- Osebe mora biti ustrezno izurjeno za redčenje zdravila.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.

- Osebe, ki pripravljajo zdravilo, mora med redčenjem nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi jih morate takoj sprati z veliko količino vode.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, je treba odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah.