

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Potactasol 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Potactasol 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Potactasol 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 1 mg топотекан (topotecan)(като хидрохлорид).

След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 0,52 mg (0,0225 mmol) натрий.

Potactasol 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 4 mg топотекан (topotecan) (като хидрохлорид).

След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 2,07 mg (0,09 mmol)натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Жълт лиофилизат

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Монотерапия с топотекан е показана за лечение на:

- пациенти с метастатичен карцином на яйчника след неуспех на лечението от първа линия или последваща терапия.
- пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), при които повторното приложение на лечението от първа линия не се приема за подходящо (вж. точка 5.1).

Топотекан в комбинация с цисплатин е показан при пациенти с рецидивирал цервикален карцином след лъчетерапия и при пациенти стадий IVB на заболяването. При пациенти, лекувани с цисплатин е необходим продължителен период без прием на лекарства, за да се назначи терапия с комбинацията (вижте точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Употребата на топотекан трябва да бъде ограничена в специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия. Топотекан трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (вж. точка 6.6).

#### Дозировка

При приложение на топотекан в комбинация с цисплатин е необходимо да се вземе предвид пълната лекарствена информация за цисплатин.

Преди началото на първия курс с топотекан пациентите трябва да имат изходен брой неутрофили  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , брой тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$  и ниво на хемоглобина  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (след кръвопреливане при необходимост).

#### Карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином

##### *Първоначална доза*

Препоръчваната доза топотекан е  $1,5 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност дневно, прилагана под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно за пет последователни дни с интервал от три седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи до прогресия на заболяването (вж. точки 4.8 и 5.1).

##### *Следващи дози*

Приложението на топотекан може да продължава, само ако броят на неутрофилите е  $\geq 1 \times 10^9/l$ , броят на тромбоцитите е  $\geq 100 \times 10^9/l$  и нивото на хемоглобина е  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарствени продукти (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с  $0,25 \text{ mg/m}^2$  на ден до  $1,25 \text{ mg/m}^2$  на ден (която впоследствие да бъде намалена до  $1,0 \text{ mg/m}^2$  на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин при намаляване на броя на тромбоцитите под  $25 \times 10^9/l$ . В клинични проучвания, когато дозата е била намалена до  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с топотекан е било преустановявано.

#### Карцином на шийката на матката

##### *Първоначална доза*

Препоръчваната доза топотекан е  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ , приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути през 1-ви, 2-ри и 3-ти ден. Цисплатин се прилага под формата на интравенозна инфузия през 1-вия ден в доза  $50 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  и след прилагане на дозата топотекан. Тази схема на лечение се повтаря на всеки 21 дни за шест курса или до прогрес на заболяването.

##### *Следващи дози*

Приложението на топотекан може да продължава само, ако броят на неутрофилите е  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , броят на тромбоцитите е  $\geq 100 \times 10^9/l$  и нивото на хемоглобина е  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарствени продукти (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) за седем или повече дни или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с 20 % до  $0,60 \text{ mg/m}^2$  на ден за следващите курсове (която впоследствие да бъде намалена до  $0,45 \text{ mg/m}^2$  на ден при необходимост).

Дозите трябва да се намалят по същия начин, ако броят на тромбоцитите падне под  $25 \times 10^9/l$ .

### Специални популации

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

##### *Монотерапия (карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином)*

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс  $< 20 \text{ ml/min}$ ). Не се препоръчва употребата на топотекан при тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Ограничените данни показват, че дозата трябва да се намали при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчителната доза при монотерапия с топотекан при пациенти с карцином на яйчника или дребноклетъчен белодробен карцином и с креатининов клирънс между  $20$  и  $39 \text{ ml/min}$  е  $0,75 \text{ mg/m}^2$  ден за пет последователни дни.

##### *Комбинирана терапия (карцином на шийката на матката)*

В клинични проучвания с топотекан в комбинация с цисплатин за лечение на карцином на шийката на матката е било иницирано лечение само при пациенти със серумен креатинин по-нисък или равен на  $1,5 \text{ mg/dl}$ . Ако по време на комбинираната терапия с топотекан/цисплатин серумният креатинин превиши  $1,5 \text{ mg/dl}$ , се препоръчва да се вземе предвид пълната лекарствена информация за намаляване/продължаване на дозата цисплатин. Ако се преустанови приемът на цисплатин има недостатъчно данни относно продължаване с монотерапия с топотекан при пациенти с карцином на шийката на матката.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

При малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между  $1,5$  и  $10 \text{ mg/dl}$ ) е приложен интравенозно топотекан в доза  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  за пет дни на всеки три седмици. Наблюдава се намаляване на клирънса на топотекан. Има обаче недостатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозировката за тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин  $\geq 10 \text{ mg/dl}$ ) поради цироза. Не се препоръчва употребата на топотекан при тази група пациенти (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

Potactasol е предназначен за интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане. Той трябва да се разтвори и допълнително да се разрежи преди употреба (вж. точка 6.6).

#### *Предпазни мерки, които е необходимо да се вземат преди работа или приложение на лекарствения продукт*

Разтварянето и разреждането на лекарствения продукт трябва да се извършват от обучен персонал. Приготвянето трябва да се извърши в определено за целта място при асептични условия.

Трябва да носят подходящи предпазни ръкавици за еднократна употреба, очила, облекло и маска. Трябва да се вземат предпазни мерки за избягване на случайно попадане на лекарствения продукт в контакт с очите. В случай на контакт с очите, промийте с голямо количество вода. След това идете на преглед при лекар. В случай на контакт с кожата, измийте обилно засегнатия участък с голямо количество вода. Винаги измивайте ръцете си след сваляне на ръкавиците. Вижте точка 6.6.

Бременни жени от персонала не трябва да работят с цитотоксични продукти.

### **4.3 Противопоказания**

- Тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, което се определя от изходния брой на неутрофилите  $< 1,5 \times 10^9/l$  и/или броя на тромбоцитите  $< 100 \times 10^9/l$ .

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологичната токсичност е свързана с дозата и затова пълната кръвна картина, включително броят на тромбоцитите, трябва да се изследват редовно (вж. точка 4.2).

Подобно на останалите цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да предизвика тежка миелосупресия. При лекувани с топотекан пациенти се съобщава за миелосупресия, водеща до сепсис, и за смъртни случаи в резултат на сепсис (вж. точка 4.8).

Топотекан-индуцирана неутропения може да бъде причина за неутропеничен колит. В клинични проучвания с топотекан са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на неутропеничен колит. При пациенти с повишена температура, неутропения и съпътстваща коремна болка трябва да се има предвид възможността за неутропеничен колит.

Топотекан се свързва със съобщения за интерстициално белодробно заболяване (ILD), като някои от тях са били фатални (вж. точка 4.8). Рисковите фактори включват анамнеза за ILD, белодробна фиброза, белодробен рак, торакална експозиция на облъчване и употреба на пневмотоксични вещества и/или колониостимулиращи фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, насочващи към ILD (например кашлица, повишена телесна температура, диспнея и/или хипоксия) и лечението с топотекан трябва да се прекрати, ако се потвърди нова диагноза ILD.

Монотерапията с топотекан и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид, когато се предписва топотекан, напр. ако се обмисля терапия при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи.

Както може да се очаква, при пациентите в лошо общо състояние ( $PS > 1$ ) се наблюдава по-слаб отговор и повече случаи с усложнения като повишена температура, инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не са се влошили до стойност на PS 3.

Няма достатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс  $< 20 \text{ ml/min}$ ) или тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин  $\geq 10 \text{ mg/dl}$ ) вследствие на цироза. Не се препоръчва приложението на топотекан при тези групи пациенти (вж. точка 4.2).

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между  $1,5$  и  $10 \text{ mg/dl}$ ) бил прилаган топотекан, интравенозно  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$  за пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Обаче, има недостатъчно налични данни, за да се направят препоръки за дозиране при тази група пациенти (вж. точка 4.2).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от  $1 \text{ mmol}$  натрий ( $23 \text{ mg}$ ) на флакон, т.е. продуктът практически не съдържа натрий.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.

Топотекан не инхибира човешките P450 ензими (вж. точка 5.2). В популационно проучване с интравенозно приложение, едновременното прилагане на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна и неактивна форма).

При комбиниране на топотекан с други химиотерапевтични средства може да бъде необходимо намаляване на дозата на всеки от лекарствения продукт за подобряване на поносимостта. Въпреки това, при комбиниране с продукти, съдържащи платина, се наблюдава отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 1-вия или 5-ия ден от приема на топотекан. Ако на 1-вия ден от приема на топотекан е приложен цисплатин или карбоплатин за подобряване на поносимостта, е необходимо дозите на всяко от лекарствата да бъдат намалени в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-ия ден от приема на топотекан.

При приложение на топотекан (0,75 mg/m<sup>2</sup>/ден за 5 последователни дни) и цисплатин (60 mg/m<sup>2</sup>/ден през 1-вия ден) при 13 пациенти с карцином на яйчника, е установено слабо повишаване на AUC (12 %, n = 9) и C<sub>max</sub>(23 %, n = 11) през 5-тия ден. Смята се, че това повишение е малко вероятно да бъде от клинично значение.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

В предклинични проучвания е установено, че топотекан води до ембриофетален леталитет и малформации (вж. точка 5.3). Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини увреждане на фетуса и по тази причина жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с топотекан.

Както при всяка цитотоксична химиотерапия, пациентите, лекувани с топотекан, трябва да бъдат съветвани те или техният партньор да използват ефективен метод за контрацепция.

##### Бременност

Ако топотекан е прилаган по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с топотекан, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода.

##### Кърмене

Топотекан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Въпреки че не е установено дали топотекан се екскретира в човешкото мляко, кърменето трябва да се прекъсне при започване на лечението.

##### Фертилитет

При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3). Все пак, както и други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан е генотоксичен и не може да се изключат ефекти върху фертилитета, включително мъжкия фертилитет.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, необходимо е повишено внимание при шофиране и работа с машини, в случай на персистиращи умора и астения.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

При проучвания за определяне на дозировката, включващи 523 пациента с рецидивиращ овариален карцином и 631 пациента с рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином, е установено, че при монотерапия с топотекан лимитираща дозата токсичност е хематологичната. Токсичността е била предвидима и обратима. Не са наблюдавани признаци на кумулативна хематологична или нехематологична токсичност.

Профилът на безопасността на топотекан, приложен в комбинация с цисплатин в клинични проучвания за карцином на шийката на матката, е в съответствие с този, наблюдаван при монотерапия с топотекан. Общата хематологична токсичност е по-ниска при пациенти, лекувани с топотекан в комбинация с цисплатин в сравнение с монотерапия с топотекан, но е по-висока от тази при самостоятелното приложение на цисплатин.

Допълнителни нежелани събития са наблюдавани, когато топотекан е прилаган в комбинация с цисплатин; тези събития са наблюдавани при монотерапия с цисплатин и не се отнасят за топотекан. За пълния списък от нежелани събития, свързани с употреба на цисплатин трябва да се вземе предвид лекарствената информация за цисплатин.

Обединените данни за безопасността при монотерапия с топотекан са представени по-долу.

Нежеланите реакции са изброени по-долу в зависимост от органната система и абсолютната честота (всички съобщени случаи). Честотите се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

#### Инфекции и инфестации

Много чести: инфекция  
Чести: сепсис<sup>1</sup>

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: фебрилна неутропения  
неутропения (вж. Стомашно-чревни нарушения по-долу)  
тромбоцитопения  
анемия  
левкопения  
Чести: панцитопения  
С неизвестна честота: тежко кървене (свързано с тромбоцитопения)

#### Нарушения на имунната система

Чести: реакции на свръхчувствителност, включително обрив  
Редки: анафилактична реакция  
ангиоедем  
уртикария

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: анорексия (която може да бъде тежка)

#### Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Редки: интерстициална белодробна болест (някои случаи са били с фатален изход)

#### Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки), запек  
коремна болка<sup>2</sup>  
мукозит

*C* стомашно-чревна перфорация

*неизвестна честота:*

Хепатобилиарни нарушения

*Чести:* хипербилирубинемия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Много чести:* алопеция

*Чести:* сърбеж

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*Много чести:* пирексия

астения

умора

*Чести:* неразположение

*Много редки:* екстравазация<sup>3</sup>

*C* лигавично възпаление

*неизвестна честота:*

<sup>1</sup> Случаи с летален изход, дължащ се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4).

<sup>2</sup> Като усложнение на топотекан-индуцирана неутропения е съобщаван неутропеничен колит, включително летален неутропеничен колит (вж. точка 4.4).

<sup>3</sup> Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специално лечение.

Честотата на посочените по-горе нежелани събития вероятно е по-висока при пациентите в лошо общо състояние (вж. точка 4.4).

Посочените по-долу честоти, свързани с хематологични и нехематологични нежелани ефекти, представляват съобщенията за нежеланите ефекти, приемани като свързани/вероятно свързани с лечението с топотекан.

Хематологични

Неутропения: Тежка неутропения (брой неутрофили  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) по време на първия курс се наблюдава при 55 % от пациентите, при продължителност  $\geq$  седем дни при 20 % и общо при 77 % от пациентите (39 % от курсовете). Във връзка с тежката неутропения са наблюдавани повишена температура или инфекция при 16 % от пациентите по време на първия курс на лечение и общо при 23 % от пациентите (6 % от курсовете). Медианата на времето за развитие на тежка неутропения е било девет и медианата на продължителността седем дни. Тежката неутропения е продължила повече от седем дни при общо 11 % от курсовете. От всичките пациенти, участвали в клинични проучвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са развили тежка неутропения), при 11 % (4 % от курсовете) е наблюдавана повишена температура и при 26 % (9 % от курсовете) е наблюдавана инфекция. В допълнение на това, 5 % от всички лекувани пациенти (1 % от курсовете на лечение) са развили сепсис (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения: Тежка тромбоцитопения (тромбоцити  $< 25 \times 10^9/l$ ) е наблюдавана при 25 % от пациентите (8 % от курсовете), а умерена (тромбоцити между  $25,0$  и  $50,0 \times 10^9/l$ ) при 25 % от пациентите (15 % от курсовете). Медианата на времето за развитие на тежка тромбоцитопения е било на 15-тия ден, а медианата на продължителността е била пет дни. При 4 % от курсовете са правени трансфузии на тромбоцити. Съобщенията за значителни последствия, свързани с тромбоцитопения, включително фатални случаи поради туморни кръвоизливи, са били редки.

Анемия: Средна до тежка анемия ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) при 37 % от пациентите (14 % от курсовете). При 52 % от пациентите (21 % от курсовете) са направени трансфузии на еритроцитна маса.

Нехематологични

Често съобщавани нехематологични нежелани ефекти са тези от страна на стомашно-чревния тракт като гадене (52 %), повръщане (32 %) и диария (18 %), констипация (9 %) и мукозит (14 %). Честотата на тежки (Степен 3 или 4) гадене, повръщане, диария и мукозит е била съответно 4, 3, 2 и 1 %.



При 4 % от пациентите се съобщава слаба коремна болка.

Умора е наблюдавана при приблизително 25 %, а астения при 16 % от пациентите на лечение с топотекан. Тежки (Степен 3 или 4) умора и астения възникват с честота 3 %.

Цялостна или ясно изразена алопеция е наблюдавана при 30 % от пациентите, а частична алопеция - при 15 % от пациентите.

Други тежки събития, регистрирани като свързани или вероятно свързани с лечението с топотекан, са били анорексия (12 %), неразположение (3 %) и хипербилирубинемия (1 %).

Рядко са съобщавани реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции. В клинични проучвания, обрив е съобщаван при 4 % от пациентите, а сърбеж при 1,5 % от пациентите.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### **4.9 Предозиране**

Съобщавани са случаи на предозиране при пациенти на лечение с интравенозен топотекан (до 10 пъти над препоръчителната доза) и при пациенти на лечение с топотекан капсули (до 5 пъти над препоръчителната доза). Наблюдаваните признаци и симптоми на предозиране са в съответствие с известните нежелани събития, свързани с употребата на топотекан (вж. точка 4.8). Основните усложнения при предозиране са потискане на костномозъчната функция и мукозит. В допълнение, при предозиране с интравенозен топотекан се съобщава за повишени стойности на чернодробните ензими.

Няма известен антидот при предозиране на топотекан. Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националните токсикологични центрове, където са налични.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, АТС код: L01CE01.

#### Механизъм на действие

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим който участва непосредствено в репликацията на ДНК, като освобождава торзионалното напрежение по протежение на движещото репликацията разклонение. Топотекан инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разкъсаната ДНК, който е преходен стадий на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво последствието от инхибирането на топоизомераза-I от топотекан е индукцията на протеин-свързани ДНК едновременни разкъсвания.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Рецидивиращ карцином на яйчника

В сравнително проучване с топотекан и паклитаксел при пациенти с предшестващо лечение на овариален карцином с химиотерапия на основата на платина (съответно  $n = 112$  и  $114$ ), честотата на повлияване (95 % CI) е 20,5 % (13 %, 28 %) спрямо 14 % (8 %, 20 %), а средното време до прогресия е 19 седмици спрямо 15 седмици (съотношение на риска 0,7 [0,6; 1,0]) съответно за топотекан и паклитаксел. Средната обща преживяемост е 62 седмици при топотекан спрямо 53 седмици за паклитаксел (съотношение на риска 0,9 [0,6; 1,3]).

Честотата на повлияване за цялата програма за овариален карцином ( $n = 392$ , като всички са с предшестващо лечение с цисплатин или цисплатин и паклитаксел) е 16 %. Средното време за постигане на отговор в клиничните проучвания е 7,6-11,6 седмици. При неповлияващи се пациенти или при пациенти с рецидив на заболяването три месеца след терапията с цисплатин ( $n = 186$ ), честотата на повлияване е 10 %.

Тези данни трябва да се оценяват в контекста на общия профил на безопасност на лекарството, особено по отношение на значимата хематологична токсичност (вж. точка 4.8).

Извършен е допълнителен ретроспективен анализ на данните от 523 пациенти с рецидивирал карцином на яйчника. Наблюдават се общо 87 пълни и частични случая на повлияване, като 13 от тях са през цикли 5 и 6, а 3 след това. От пациентите, получили повече от шест цикъла на лечение, 91 % приключват проучването съгласно плана или са лекувани докато заболяването прогресира, а само 3 % прекратяват лечението поради нежеланите реакции.

### Рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином

Проучване фаза III (Проучване 478) сравнява топотекан, приет перорално, плюс най-добрата поддържаща терапия (BSC) ( $n = 71$ ) с BSC самостоятелно ( $n = 70$ ) при пациенти с рецидив след лечение от първа линия (медиана на времето до прогресия (TTP) при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан плюс BSC, 90 дни за BSC, приложен самостоятелно) и при които повторно лечение с интравенозна химиотерапия не се счита за подходящо. Вгрупата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC е имало статистически значимо подобрение в общата преживяемост в сравнение с групата само на BSC (Log-rank  $p = 0,0104$ ). Некоригираният коефициент на риск в групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC в сравнение с групата само на BSC е бил 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Медианата на преживяемост при пациентите, лекувани с топотекан, приложен перорално, плюс BSC е била 25,9 седмици (95 % CI 18,3; 31,6), в сравнение с 13,9 седмици (95 % CI 11,1; 18,6) при пациентите, приемащи само BSC ( $p = 0,0104$ ).

Съобщенията на самите пациенти за симптомите при използване на открит метод за оценяване показват последователна тенденция на облекчаване на симптомите при топотекан, приложен перорално, плюс BSC.

Проведени са едно проучване фаза II (Проучване 065) и едно проучване фаза III (Проучване 396) за оценка на ефикасността на топотекан, приложен перорално, спрямо топотекан, приложен интравенозно, при пациенти, които са имали рецидив  $\geq 90$  дни след завършването на една предхождаща схема на химиотерапия (вж. таблица 1). Топотекан, приложен перорално и топотекан, приложен интравенозно, са били свързани със сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивирал чувствителен дребноклетъчен белодробен карцином при съобщенията на самите пациенти по откритата скала за оценка на симптомите във всяко от тези две проучвания.

**Таблица 1. Обобщение на преживяемостта, степента на повлияване и времето до прогресия при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином, лекувани с топотекан, приложен перорално или интравенозно**

	Изпитване 065		Изпитване 396	
	Перорален топотекан	Интравенозен топотекан	Перорален топотекан	Интравенозен топотекан
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Медиана на преживяемостта (седмици)</b> (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
<b>Терапевтичен отговор (%)</b> (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
<b>Разлика в терапевтичния отговор (95 % CI)</b>	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
<b>Медиана на времето до прогресия (седмици)</b> (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = общ брой лекувани пациенти

CI = доверителен интервал

В друго рандомизирано проучване фаза III, сравняващо топотекан, приложен интравенозно (i.v.) с циклофосфамид, доксорубин и винкристин (CAV), при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином, степента на общ отговор е 24,3 % за групата на топотекан, сравнено с 18,3 % за групата на CAV. Медианата на времето до прогресия е сходно в двете групи (13,3 седмици и съответно 12,3 седмици). Медианата на преживяемостта за двете групи е съответно 25,0 и 24,7 седмици. Коефициентът на риска за преживяване за топотекан i.v. спрямо CAV е 1,04 (95% CI 0,78 - 1,40).

Честотата на повлияване при топотекан в комбинираната програма за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином [n = 480] при пациенти с рецидив на болестта, чувствителни на лечението от първалиния, е 20,2 %. Медианата на преживяемостта е била 30,3 седмици (95% CI: 27,6; 33,4).

В популация от пациенти с рефрактерен дребноклетъчен белодробен карцином (такива, които не отговарят на лечение от първа линия), честотата на повлияване от топотекан е била 4,0 %.

#### Карцином на шийката на матката

В рандомизирано, сравнително проучване фаза III, проведено при Гинекологична Онкологична Група (GOG0179), топотекан плюс цисплатин (n = 147) е сравнен с цисплатин самостоятелно (n=146) за лечение на хистологично потвърден, персистиращ, рецидивирал или стадий IV карцином на шийката на матката, където хирургично лечение и/или лъчетерапия не са били подходящи. Режимът топотекан плюс цисплатин е показал статистически значимо превъзходство спрямо монотерапията с цисплатин по отношение на общата преживяемост след коригиране за междинен анализ (Log-rank p = 0,033).

**Таблица 2. Резултати от проучване GOG-0179**

<b>ITT популация</b>		
	<b>Цисплатин 50 mg/m<sup>2</sup> на ден 1, на всеки 21 дни.</b>	<b>Цисплатин 50 mg/m<sup>2</sup> на ден 1 + Топотекан 0,75 mg/m<sup>2</sup> на ден 1-3, на всеки 21 дни</b>
<b>Преживяемост (месеци)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Медиана (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-стойност	0,033	
<b>Пациенти, които не са лекувани с цисплатин химиолъчетерапия</b>		
	<b>Цисплатин</b>	<b>Топотекан/Цисплатин</b>
<b>Преживяемост (месеци)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Медиана (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
<b>Пациенти, лекувани с цисплатин химиолъчетерапия</b>		
	<b>Цисплатин</b>	<b>Топотекан/Цисплатин</b>
<b>Преживяемост (месеци)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Медиана (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

При пациенти (n = 39) с рецидив в рамките на 180 дни след химиолъчетерапия с цисплатин, медианата на преживяемостта за рамото топотекан плюс цисплатин е била 4,6 месеца (95 % CI: 2,6; 6,1) спрямо 4,5 месеца (95 % CI: 2,9; 9,6) за рамото цисплатин при коефициент на риска 1,15 (0,59; 2,23). При пациентите (n = 102) с рецидив след 180 дни медианата на преживяемостта за рамото топотекан плюс цисплатин е била 9,9 месеца (95 % CI: 7; 12,6) спрямо 6,3 месеца (95 % CI: 4,9; 9,5) за рамото цисплатин при коефициент на риска 0,75 (0,49; 1,16).

#### Педиатрична популация

Топотекан е проучен също и при педиатрична популация, но са налице само ограничени данни за ефективност и безопасност.

В отворено проучване, включващо деца (n = 108, възраст: дете до 16 години) с рецидивирали или прогресирали масивни тумори, топотекан е бил прилаган като начална доза от 2,0 mg/m<sup>2</sup> под формата на 30 минутна инфузия за 5 дни с повторение на всеки 3 седмици до една година в зависимост от отговора към терапията. Туморните типове са включвали сарком на Ewing/ранен невроектодермален тумор, невробластом, остеобластом и рабдомиосарком. Антитуморна активност е доказана основно при пациенти с невробластом. Токсичността на топотекан при педиатрични пациенти с рецидивирали и неподатливи масивни тумори е била подобна на тази, наблюдавана в миналото при възрастни пациенти. В това проучване, четиридесет и шест (43 %) пациенти са приемали фактор G-CSF за 192 (42,1 %) курса; шестдесет и пет (60 %) са получавали преливане на еритроцитна маса и петдесет (46 %) на тромбоцити за 139 и съответно за 159 курса (30,5 % и 34,9 %). На основата на дозалимитиращата токсичност на миелосупресията във фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти с неподатливи масивни тумори е била установена максимална поносима доза (MTD) 2,0 mg/m<sup>2</sup>/ден с фактор G-CSF и 1,4 mg/m<sup>2</sup>/ден без фактор G-CSF (вж. точка 5.2).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Разпределение

След интравенозно приложение в дози от 0,5 до 1,5 mg/m<sup>2</sup> под формата на 30 минутна инфузия на ден за пет дни, топотекан показва висок плазмен клирънс от 62 l/h (SD 22), съответстващ приблизително на 2/3 от кръвотока през черния дроб. Също така, топотекан има голям обем на разпределение, приблизително 132 l, (SD 57) и относително кратък елиминационен полуживот от 2-3 часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри не предполага промяна във фармакокинетиката при 5-дневен период на приложение. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на повишаването на дозата. При многократно прилагане на дневната доза има малка или няма кумулация на топотекан и няма данни за промяна на фармакокинетиката след многократно прилагане. Предклиничните проучвания показват, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35 %) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

### Биотрансформация

При човека елиминирането на топотекан е изследвано само частично. Основният път на елиминиране на топотекан е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен.

Чрез метаболизъм се елиминират <10 % от топотекан. N-десметил метаболитът, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчни проби, е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното съотношение на AUC на метаболит: основно вещество е < 10 %, както за общия топотекан, така и за топотекан лактона. В урината са открити метаболит на топотекан от O-глюкуронидирането и N-десметил топотекан.

### Елиминиране

Общото елиминиране на вещества, свързани с топотекан, след 5-дневно приложение на топотекан е 71 до 76 % от интравенозно приложената доза. Приблизително 51 % е екскретиран като общ топотекан, а 3 % е екскретиран под формата на N-десметил топотекан в урината. Елиминирането на топотекан с фецеса е 18 %, докато елиминирането на N-десметилтопотекан с фецеса е 1,7 %. Като цяло, N-десметил метаболитът представлява средно по-малко от 7 % (в рамките на 4-9 %) от общото количество вещества, свързани с топотекан, които се екскретират с урината и фецеса. Топотекан-O-глюкуронид и N-десметил топотекан-O-глюкуронид в урината са по-малко от 2,0%.

Данни от проучване *invitro* използване на човешки чернодробни микрозомни, показват образуването на малки количества N-деметилиран топотекан. *Invitro*, топотекан не инхибира човешките P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропиримидин и ксантин оксидаза.

При приложение с цисплатин (цисплатин 1-ви ден, топотекан 1-ви до 5-ти ден) клирънсът на топотекан е намалял през 5-тия ден в сравнение с 1-вия ден (19,1 l/h/m<sup>2</sup> в сравнение с 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (вж. точка 4.5).

### Специални популации

#### Чернодробно увреждане

Плазменият клирънс при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Полуживотът на топотекан нараства с около 30 %, но не се наблюдава ясна промяна в обема на разпределение. Плазменият клирънс на общия топотекан (активна и неактивна форма) при пациенти с

чернодробно увреждане намалява само с около 10 % в сравнение с контролната група пациенти.

#### Бъбречно увреждане

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 41-60 ml/min) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Обемът на разпределение намалява слабо и по този начин полуживотът се удължава само с 14 %. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане плазменият клирънс на топотекан намалява до 34 % от стойността при контролната група пациенти. Средният полуживот се удължава от 1,9 до 4,9 часа.

#### Възраст/тегло

В едно популационно изпитване, фактори като възраст, тегло и асцити, не са показали значителен ефект върху клирънса на общия топотекан (активна и неактивна форма).

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на топотекан, приложен под формата на 30-минутна инфузия за пет дни е проучена в две проучвания. Първото проучване включва дози от 1,4 до 2,4 mg/m<sup>2</sup> при деца (на възраст от 2 до 12 години, n = 18), юноши (на възраст от 12 до 16 години, n = 9) и млади хора (на възраст от 16 до 21 години, n = 9) с неподатливи масивни тумори. Второто изпитване включва дози от 2,0 до 5,2 mg/m<sup>2</sup> при деца (n = 8), юноши (n = 3) и млади хора (n = 3) с левкемия. В тези проучвания не е имало забележителни разлики във фармакокинетиката на топотекан при деца, юноши и млади пациенти с масивни тумори или левкемия, но данните са твърде ограничени, за да се направят определени изводи.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Поради механизма на действието си топотекан е генотоксичен за клетките на бозайници (клетки от миши лимфом и човешки лимфоцити) при условия *in vitro* и за клетки от костен мозък на мишка при условия *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, топотекан води до ембрио-фетален леталитет.

В проучвания за репродуктивна токсичност на топотекан при плъхове не е установен ефект върху мъжката или женската фертилност; при женските екземпляри обаче се наблюдава свръх-овулация и леко повишена загуба при пре-имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол (E421)

Винена киселина (E334)

Натриев хидроксид

Хлороводородна киселина (E507)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на описаните в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

Флакони

4 години

### Разтворени и разредени разтвори

Доказана е химична и физична стабилност на концентрата за 24 часа при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  при нормална светлина и за 24 часа при  $2^\circ\text{C}$  до  $8^\circ\text{C}$ , когато е защитен от светлина.

Химичната и физична стабилност на разтвора, получен след **разреждане** на концентрата с  $9\text{ mg/ml}$  инжекционен разтвор на натриев хлорид ( $0,9\%$ ) или  $50\text{ mg/ml}$  инфузионен разтвор на глюкоза ( $5\%$ ), е доказана за 4 часа при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  при нормална светлина. Тестваните концентрати са съхранявани при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , съответно в рамките на 12 часа и 24 часа след разтваряне, и след това са разредени.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се приложи веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура  $2^\circ\text{C}$  до  $8^\circ\text{C}$ , освен ако разтварянето/разреждането е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтворения и разреден продукт, вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### Potactasol 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от  $5\text{ ml}$  от безцветно стъкло тип I със сивабромбутилова запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се пластмасово капаче, съдържащ  $1\text{ mg}$  топотекан.

#### Potactasol 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от  $8\text{ ml}$  от безцветно стъкло тип I със сива бромбутилова запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се пластмасово капаче, съдържащ  $4\text{ mg}$  топотекан.

Флаконите могат да бъдат дадени да не бъдат обвити със защитен филм.

Potactasol се предлага в картонени кутии, съдържащи 1 флакон.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Potactasol 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Potactasol флакони  $1\text{ mg}$  трябва да бъдат разтворени с  $1,1\text{ ml}$  вода за инжекции. Бистрият концентрат е бледожълт на цвят и доставя  $1\text{ mg}$  на  $\text{ml}$  топотекан, тъй като Potactasol  $1\text{ mg}$  съдържа  $10\%$  излишък при пълнене.

Необходимо е последващо разреждане до подходящото количество разтвор с  $9\text{ mg/ml}$  натриев хлорид ( $0,9\%$ ) или  $5\text{ т./об.}\%$  глюкоза ( $5\%$ ) глюкоза до получаване на крайна концентрация между  $25$  и  $50$  микрограма/ $\text{ml}$ .

#### Potactasol 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Potactasol флакони  $4\text{ mg}$  трябва да бъдат разтворени с  $4\text{ ml}$  вода за инжекции. Бистрият концентрат е бледо жълт на цвят и съдържа  $1\text{ mg}$  на  $\text{ml}$  топотекан. Необходимо е последващо разреждане до подходящото количество разтвор с натриев хлорид  $9\text{ mg/ml}$  ( $0,9\%$ ) или  $5\text{ т./об.}\%$  глюкоза ( $5\%$ ) глюкоза до получаване на крайна концентрация между  $25$  и  $50$  микрограма/ $\text{ml}$ .

Трябва да се следват стандартните процедури за правилно прилагане и изхвърляне на противораковите лекарствени продукти, а именно:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвянето и разреждането на лекарствения продукт.

- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на разтварянето и разреждането персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се изплакне с обилно количество вода.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високорискови отпадъци и изгаряне при висока температура.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Potactasol 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
EU/1/10/660/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 6 януари 2011 г.  
Дата на последно подновяване: 5 октомври 2015 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на веб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

S.C.Sindan – Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd  
011171 Bucharest  
Румъния

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Вторична опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rotactasol 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
топотекан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 1 mg топотекан (като хидрохлорид).  
След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа манитол (E421), винена киселина (E334), хлороводородна киселина (E507) и натриев хидроксид. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 x 1 mg флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение като инфузия, след разтваряне и разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксичен, специални указания за работа (вижте листовката).  
Цитотоксичен

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/660/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Rotactasol 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
топотекан  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 mg

**6. ДРУГО**

Цитотоксичен

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Вторична опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Rotactasol 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
топотекан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 4 mg топотекан (като хидрохлорид).  
След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа манитол (E421), винена киселина (E334), хлороводородна киселина (E507) и натриев хидроксид. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 x 4 mg флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение като инфузия, след разтваряне и разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксичен, специални указания за работа (вижтелистовката).  
Цитотоксичен

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/660/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Rotactasol 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
топотекан  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

4 mg

**6. ДРУГО**

Цитотоксичен

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Potactasol 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор** **Potactasol 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор** топотекан(topotecan)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Potactasol и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Potactasol
3. Как да използвате Potactasol
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Potactasol
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Potactasol и за какво се използва**

Potactasol съдържа активното вещество топотекан, което помага за унищожаване на туморни клетки.

Potactasol се прилага за лечение на:

- карцином на яйчника или дребноклетъчен белодробен карцином, които са рецидивирали след химиотерапия
- прогресирал карцином на шийката на матката, ако хирургично лечение или лъчелечение не са възможни. В този случай Potactasol се комбинира с лекарства, съдържащи цисплатин.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Potactasol**

##### **Не използвайте Potactasol**

- ако сте алергични към топотекан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако кърмите.
- ако броят на кръвните Ви клетки е много нисък. Вашият лекар ще Ви информира, дали е така въз основа на резултатите от Вашите последни кръвни изследвания.

**Кажете на Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас.**

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Potactasol:

- ако имате проблеми с бъбреците. Може да има нужда Вашата доза Potactasol да се коригира. Potactasol не се препоръчва в случай на сериозно бъбречно увреждане;
- ако имате проблеми с черния дроб. Potactasol не се препоръчва в случай на сериозно увреждане на черния дроб;
- ако страдате от възпаление на белия дроб с признаци като кашлица, повишена температура и затруднено дишане, вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”

Potactasol може да причини намаляване на броя на клетките, отговорни за кръвосъсирването (тромбоцитите). Това може да доведе до сериозно кървене от сравнително малки рани, например от леко порязване. В редки случаи това може да причини по-сериозно кървене (кръвоизлив). Консултирайте се с Вашия лекар как да намалите до минимум риска от кървене.

Нежелани лекарствени реакции се наблюдават по-често при пациенти, чието общо здравословно състояние е лошо. Лекарят ще прецени общото Ви състояние по време на лечението и Ви трябва да го информирате, ако имате повишена температура, инфекция или чувствате неразположение.

### **Употреба при деца и юноши**

Опитът при деца и юноши е ограничен, затова лечението с това лекарство не се препоръчва.

### **Други лекарства и Potactasol**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Potactasol не трябва да се прилага на бременни жени, освен в случай на категорична необходимост. Ако сте или мислите, че може да сте бременна, уведомете незабавно Вашия лекар.

Трябва да използвате ефективни контрацептивни методи, за да не забременеете или станете баща по време на лечение с Potactasol. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Пациенти, които се безпокоят за своя фертилитет, трябва да се консултират с лекар относно фертилитета и възможностите за семейно планиране преди започване на лечение.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с Potactasol.

### **Шофиране и работа с машини**

Potactasol може да предизвика умора или слабост. Ако се чувствате уморени или слаби, не шофирайте и не използвайте машини.

### **Potactasol съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на един флакон, тоест практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Potactasol**

Вашата доза Potactasol ще зависи от:

- заболяването, което се лекува,
- Вашата телесна повърхност (измерена в квадратни метри),
- резултатите от проведените преди и по време на лечението кръвни изследвания,
- Вашата поносимост към лечението.

### **Възрастни**

*Рак на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином*

Обичайната доза е 1,5 mg на квадратен метър телесна повърхност веднъж дневно за 5 дни. Този курс на лечение обикновено се повтаря през три седмици.

*Рак на шийката на матката*

Обичайната доза е 0,75 mg на квадратен метър телесна повърхност веднъж дневно за 3 дни. Този курс на лечение обикновено се повтаря през три седмици.

При лечение на Рак на шийката на матката Potactasol се комбинира с други противоракови лекарства, съдържащи цисплатин. За по-подробна информация относно цисплатин вижте съответната листовка.

#### **Пациенти с нарушена бъбречна функция**

В зависимост от състоянието на бъбречната Ви функция може да се наложи Вашият лекар да понижи дозата Ви.

#### **Как се приготвя Potactasol**

Топотекан се предлага във вид на прах за концентрат за инфузионен разтвор. Прахът трябва да се разтвори, а полученият концентрат да се разреди преди приложение.

#### **Как се прилага Potactasol**

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи разтворения и разреден Potactasol разтвор под формата на инфузия (капково вливане), обикновено в ръката, за около 30 минути.

#### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Potactasol**

Тъй като това лекарство ще Ви бъде прилагано от Вашия лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви бъде приложена повече от необходимата доза. В малко вероятен случай на предозиране, Вашият лекар ще проследи състоянието Ви за нежелани реакции. Ако имате някакви притеснения относно количеството лекарство, което Ви е приложено, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Сериозни нежелани реакции**

Трябва да кажете на Вашия лекар **незабавно**, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции. Те могат да налагат постъпване в болница и да бъдат даже животозастрашаващи.

- **Инфекции** (много чести; може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти) със следните признаци:
  - повишена температура
  - сериозно влошаване на общото Ви състояние
  - локални симптоми като възпалено гърло или усещане за парене при уриниране
  - силна коремна болка, повишена температура и възможна поява на диария (рядко с кръв), които могат да бъдат признаци на възпаление на червата (неутропеничен колит)

Potactasol може да намали Вашата способност да се борите с инфекциите.

- **Белодробно възпаление** (рядко; може да засегне до 1 на 1 000 пациенти) с признаци като:
  - затруднено дишане
  - кашлица
  - повишена температура

Рискът от развитие на това тежко заболяване (интерстициална белодробна болест) е по-висок, ако в момента имате проблеми с белите дробове или сте били подложени на лъчелечение, или сте приемали лекарства, които са засегнали белите Ви дробове – вижте също точка 2

„Предупреждения и предпазни мерки”. Това състояние може да бъде фатално.

- **Тежки алергични (анафилактични) реакции** (редки; може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти), с признаци като:

- подуване на лицето, устните, езика или гърлото, задух, ниско кръвно налягане, замаяност и сърбящ обрив.

### **Други нежелани реакции, свързани с приема на Potactasol, включват:**

#### **Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти)**

- Чувство на обща слабост и умора, които могат да бъдат симптоми на намален брой червени кръвни клетки (анемия). В някои случаи може да се нуждаете от кръвопреливане.
- Намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкоцити) в кръвта. Необичайно нисък брой на неутрофилните гранулоцити (вид бели кръвни клетки) в кръвта, със или без повишена температура
- Необичайни кръвонасядания или кръвене, причинени от намаляване на броя на клетките, отговорни за кръвосъсирването (тромбоцитите) в кръвта
- Загуба на тегло и загуба на апетит (анорексия), умора, слабост
- Гадене, повръщане, диария, стомашна болка, запек
- Възпаление на лигавицата на устата и храносмилателния път
- Повишена телесна температура (треска)
- Косопад

#### **Чести нежелани реакции(може да засегнат до 1 на 10 пациенти)**

- Алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) (включително обрив)
- Необичайно високо ниво на билирубин – отпаден продукт, който се произвежда от черния дроб при разпадане на червените кръвни клетки. Симптомите могат да включват пожълтяване на кожата (жълтеница)
- Намаляване на броя на всички кръвни клетки (панцитопения)
- Неразположение
- Тежка инфекция на кръвта, която може да бъде фатална
- Сърбеж

#### **Редки нежелани реакции(може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти)**

- Оток, причинен от натрупване на течности (ангиоедем), например около очите и устните, както и по ръцете, краката и гърлото. Ако е в тежка форма, може да причини затруднения в дишането
- Сърбящ обрив (или уртикария)

#### **Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 пациенти)**

- Лека болка и възпаление на мястото на инжектиране поради случайно попадане на лекарството в околната тъкан (екстравазация), например при изтичане на лекарството

#### **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

- Силна стомашна болка, гадене, повръщане на кръв, черни или кървави изпражнения (възможни симптоми на стомашно-чревна перфорация).
- Афти в устата, затруднено преглъщане, коремна болка, гадене, повръщане, диария, кървави изпражнения (възможни признаци и симптоми на възпаление на лигавицата на устата, стомаха и/или червата [лигавично възпаление]).

При лечение на рак на шийката на матката може да получите нежелани реакции, дължащи се на другото лекарство (цисплатин), което ще използвате с Potactasol.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Potactasol

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

### Съхранение след разтваряне и разреждане

Доказана е химична и физична стабилност на концентрата до 24 часа при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , в условия на нормално осветление и до 24 часа при  $2^\circ\text{C}$  до  $8^\circ\text{C}$ , когато е защитен от светлина.

Физико-химичната стабилност на разтвора на лекарствения продукт, получен след разреждане в инфузионни разтвори (0,9 % NaCl и 5 % глюкоза), е доказана в продължение на 4 часа при стайна температура, в условия на нормално осветление, с проби, които се приготвят и съхраняват в продължение на 12 часа, съответно 24 часа при  $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  и след това се разреждат.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по правило не трябва да надхвърлят 24 часа при  $2^\circ\text{C}$  до  $8^\circ\text{C}$ , освен ако разтварянето/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични материали.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Potactasol

- Активното вещество е топотекан. Всеки флакон съдържа 1 mg (с 10 % излишък при пълнене) или 4 mg топотекан (като хидрохлорид). След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан.
- Другите съставки са: манитол (E421), винена киселина (E334), хлороводородна киселина (E507) и натриев хидроксид (вижте точка 2).

### Как изглежда Potactasol и какво съдържа опаковката

Potactasol се предлага във флакони от безцветно стъкло тип I със сива бромбутилова запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се пластмасово капаче. Флаконите могат да бъдат дадени да не бъдат обвити със защитен филм. Флаконите съдържат 1 mg или 4 mg топотекан.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

### Притежател на разрешението за употреба

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

### Производител

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd  
Bucharest  
Румъния



За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

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

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**  
Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

### Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

## Potactasol

### ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

#### Разтваряне и разреждане преди приложение

Преди инфузия, Potactasol прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разтворен с необходимото количество вода за инжекции, както следва:

- Potactasol 1 mg с 1,1 ml вода за инжекции (тъй като съдържа 10 % излишък при пълнене)
- Potactasol 4 mg с 4 ml вода за инжекции

След разтваряне се получава концентрат, който съдържа 1 mg топотеканна ml.  
Този концентрат (1 mg/ml) трябва да се разреди преди приложение.

Обемът на разредения концентрат, съответстващ на изчислената индивидуална доза, трябва да се разреди допълнително или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), или с 5 т./об.% глюкоза до получаване на крайна концентрация между 25 и 50 микрограма на ml в инфузионния разтвор, например:

	<b>Обем за разтвор 25 микрограма/ml</b>	<b>Обем за разтвор 50 микрограма/ml</b>
1 ml от 1 mg/ml топотеканразтвор	Добавят се 39 ml, за да се получат 40 ml	Добавят се 19 ml, за да се получат 20 ml
4 ml от 1 mg/ml топотеканразтвор	Добавят се 156 ml, за да се получат 160 ml	Добавят се 76 ml, за да се получат 80 ml

#### Съхранение след разтваряне и разреждане на разтвора

Доказана е химична и физична стабилност на концентрата показана за 24 часа при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  при нормална светлина, и за 24 часа при  $2^\circ\text{C}$  до  $8^\circ\text{C}$  при предпазване от светлина.

Химичната и физична стабилност на разтвора, получен след разреждане на концентрата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, или глюкоза 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор е показана за 4 часа при  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , при нормална светлина. Тестваните концентрати са

съхранявани при  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  в рамките на 12 часа и 24 часа съответно след разтваряне, и след това са разреждени.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се приложи веднага. Ако не се използва веднага, използваните срокове и условия на съхранение ще бъдат на отговорност на потребителя и обикновено няма да надвишават 24 часа при  $2^{\circ}\text{C}$  до  $8^{\circ}\text{C}$ , освен ако разтварянето/разреждането е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

#### Работа и унищожаване

Трябва да се спазват стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на антитуморни лекарствени продукти:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне и разреждане на лекарството.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на разтваряне и разреждане персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура.