

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Potactasol 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
Potactasol 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Potactasol 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 mg topotekán (hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.

A feloldást követően 1 ml koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

0,52 mg (0,0225 mmol) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Potactasol 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

4 mg topotekán (hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.

A feloldást követően 1 mg koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

2,07 mg (0,09 mmol) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Sárga liofilizátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A topotekán monoterápiában javallott:

- metasztatikus ovariumcarcinomás betegek kezelésére az elsővonalbeli, ill. későbbi terápia sikertelensége esetén,
- relapszusos kissejtes tüdőcarcinómában (SCLC) szenvedő betegek kezelésére, akiknél az elsővonalbeli terápia megismétlése nem tekinthető megfelelőnek (lásd 5.1 pont).

A topotekán ciszplatinnal kombinációban radioterápia után kiújuló cervix-carcinómában szenvedő betegek, valamint a betegség IVB stádiumában lévő betegek kezelésére javasolt. Azoknak a betegeknek, akik korábban ciszplatint kaptak, hosszabb kezelésmentes időszakra van szükségük, a kombinációs terápia indokoltságának alátámasztása érdekében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A topotekán csak a citosztatikus kemoterápia alkalmazására specializált egységben, és csak a kemoterápiában jártas orvos felügyelete mellett alkalmazható (lásd 6.6 pont).

Adagolás

Ha a topotekánt ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák, a ciszplatinnal teljes alkalmazási előírását is el kell olvasni.

Az első topotekán-kezelés alkalmazása előtt a betegnél a kiindulási neutrophil granulocytaszám $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszint ≥ 9 g/dl kell, hogy legyen (transzfúzió után, ha szükséges).

Ovarium- és kissejtes tüdőcarcinoma

Kezdő adag

A topotekán javasolt adagja napi $1,5$ mg/testfelület m^2 , legalább 30 perces intravénás infúzióban, öt egymást követő napon át adva, az egyes ciklusok elkezdése között háromhetes szüneteket tartva. Ha a beteg jól tolerálja, a kezelés a betegség progressziójáig folytatható (lásd 4.8 és 5.1 pont).

További adagok

A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocytaszáma $\geq 1 \times 10^9/l$, thrombocytaszáma $\geq 100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje ≥ 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocytaszám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot napi $0,25$ mg/ m^2 -rel kell csökkenteni napi $1,25$ mg/ m^2 -re (vagy ha szükséges, a későbbiekben $1,0$ mg/ m^2 -re).

Hasonlóképpen kell csökkenteni az adagot, ha a thrombocytaszám $25 \times 10^9/l$ alá csökken. A klinikai vizsgálatok során felfüggesztették a topotekán-kezelést, ha a dózist $1,0$ mg/ m^2 /napig csökkentve a mellékhatások továbbra is fennálltak és még további dóziscsökkentés vált szükségessé.

Cervix-carcinoma

Kezdő adag

A topotekán javasolt adagja $0,75$ mg/ m^2 /nap egy 30 perces intravénás infúzióban beadva az 1., 2. és 3. napon. A ciszplatint napi 50 mg/ m^2 adagban, intravénás infúzióban kell beadni az 1. napon, a topotekán adását követően. Ezt az adagolási sémát 21 naponként meg kell ismételni hat kezelési ciklusban, illetve a betegség progressziójáig.

További adagok

A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocytaszáma $\geq 1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszáma $\geq 100 \times 10^9/l$, és hemoglobinszintje ≥ 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocytaszám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot 20%-kal, napi $0,60$ mg/ m^2 -re kell csökkenteni a következő kezelési ciklusokban (vagy ha szükséges, a későbbiekben napi $0,45$ mg/ m^2 -re).

Hasonló módon csökkenteni kell az adagot, ha a thrombocytaszám $25 \times 10^9/l$ alá csökken.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Monoterápia (ovarium- és kissejtes tüdőcarcinoma):

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 20 ml/perc). Ebben a betegcsoportban a topotekán alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Korlátozott számú adat alapján mérsékelt vesekárosodásban szenvedőknél a dózist csökkenteni kell. Ovarium- vagy kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknek 20-39 ml/perc közötti kreatinin clearance esetén a topotekán ajánlott adagja monoterápiában napi $0,75 \text{ mg/m}^2$ öt egymást követő napon keresztül.

Kombinált kezelés (cervix-carcinoma)

Cervix-carcinomás betegek topotekán és ciszplatin kombinációjával végzett klinikai vizsgálataiban csak azoknál a betegeknél kezdték el a kezelést, akiknél a szérumban kreatinin $1,5 \text{ mg/dl}$, vagy ennél kisebb érték volt. Amennyiben a topotekán/ciszplatin kombinált kezelés során a szérumban kreatinin értéke meghaladja az $1,5 \text{ mg/dl}$ -t, javasolt a ciszplatin teljes alkalmazási előírásának a tanulmányozása, a ciszplatin dózis csökkentésének/fenntartásának eldöntéséhez. Cervix-carcinomás betegeknél a ciszplatin leállításának esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat a kezelés topotekán-monoterápiával történő folytatásához.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Kisszámú, károsodott májműködésű beteg ($1,5$ és 10 mg/dl közötti szérumban bilirubinszint) kapott intravénásan háromhetenként öt napon keresztül napi $1,5 \text{ mg/m}^2$ topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy a dózissal kapcsolatos ajánlást lehessen adni ebben a betegcsoportban (lásd 4.4 pont).

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásáról cirrhosis miatt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (szérumban bilirubin $\geq 10 \text{ mg/dl}$). Ebben a betegcsoportban a topotekán alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Potactasol feloldás és hígítás után intravénás infúzióban alkalmazandó. Alkalmazás előtt fel kell oldani és tovább kell hígítani (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer előkészítése vagy beadása előtt szükséges elővigyázatossági intézkedések

A gyógyszer feloldását és hígítását megfelelően képzett egészségügyi személyzetnek kell elvégeznie. Az előkészítést erre kijelölt területen, aszeptikus körülmények között kell végezni.

A személyzetnek megfelelő védőfelszerelést, egyszer használatos kesztyűt, védőszemüveget és maszkot kell viselnie. Megfelelő óvintézkedésekkel kell biztosítani, hogy a gyógyszer ne kerülhessen a szembe. Amennyiben a készítmény véletlenül mégis a szembe kerül, a szemet nagymennyiségű vízzel kell kimosni, majd szakorvoshoz kell fordulni. Ha a gyógyszer bőrre kerül, az érintett területet bő vízzel, alaposan le kell mosni. A kesztyű levétele után mindig kezét kell mosni. Lásd 6.6 pont.

A személyzet terhes tagjai nem érintkezhetnek citotoxikus készítményekkel.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység;
- Szoptatás (lásd 4.6 pont);

- Az első kezelés megkezdése előtt súlyos csontvelőkárosodásban szenvedő betegek, amit a kiindulási $1,5 \times 10^9/l$ alatti neutrophyl granulocytaszám és/vagy a $100 \times 10^9/l$ alatti thrombocytaszám bizonyít.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A hematológiai toxicitás dóziszfüggő, és a vér alakos elemeinek számát, beleértve a thrombocytaszámot is, rendszeresen meg kell határozni (lásd 4.2 pont).

Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán súlyos myelosuppressiót okozhat. Sepsishez vezető súlyos myelosuppressióról és halálos kimenetelű sepsisről egyaránt beszámoltak topotekánnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A topotekán okozta neutropenia következtében neutropeniás colitis alakulhat ki. A topotekánnal végzett klinikai vizsgálatok során neutropeniás colitis miatti haláleseteket jelentettek. Azoknál a betegeknél, akiknél láz, neutropenia és ennek megfelelő jellegű hasi fájdalom jelentkezik, mérlegelni kell a neutropeniás colitis lehetőségét.

A topotekánnal kapcsolatban beszámoltak intersticiális tüdőbetegségről (interstitial lung disease – ILD), amely néhány esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). A kialakulásában szerepet játszó rizikófaktorok közé tartozik az anamnézisben előforduló ILD, a tüdőfibrózis, a tüdőrák, a mellkasi besugárzás, valamint a pneumotoxikus hatóanyagok és/vagy colonia stimuláló faktorok alkalmazása. A betegeknél figyelni kell az ILD-re utaló pulmonális tüneteket (pl. köhögés, láz, dyspnoea és/vagy hypoxia), és a topotekánt le kell állítani, ha az ILD új diagnózisát megerősítették.

A topotekán monoterápia és a ciszplatinnal kombinált topotekán adása általában klinikailag releváns thrombocytopeniával jár. Erre gondolni kell a topotekán rendelésekor, ha olyan betegek kezelését mérlegelik, akiknél fokozott a tumorvérzés kockázata.

Amint az várható, a rossz teljesítmény-státuszú betegek (poor performance status, PS >1) kevésbé reagálnak, és náluk nő a szövődmények, úgymint a láz, a fertőzés és a sepsis gyakorisága (lásd 4.8 pont). Fontos a teljesítmény-státusz pontos megállapítása a kezelés ideje alatt, hogy bebizonyosodjon, a beteg állapota nem romlott a PS 3 szintig.

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával kapcsolatban súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance < 20 ml/perc) vagy cirrhosis miatt súlyos májkárosodásban (szérum bilirubin ≥ 10 mg/dl) szenvedő betegek esetében. A topotekán alkalmazása ezekben a betegcsoportokban nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

Kiszámú, károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérum bilirubin) kapott intravénásan, háromhetenként öt napon keresztül $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ topotekánt. A topotekán clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll elegendő adat rendelkezésre dózisajánláshoz ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 pont).

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, tehát gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vivo humán farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A topotekán nem gátolja a humán mikroszomális P450 enzimeket (lásd 5.2 pont). Egy populációs vizsgálatban intravénás alkalmazás után graniszetron, ondanszetron, morfin vagy kortikoszteroidok együttadása nem befolyásolta szignifikánsan az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) farmakokinetikáját.

Amikor a topotekánt más kemoterápiás szerekkel kombinálják, mindegyik gyógyszer adagját csökkenteni kell a tolerálhatóság javítása érdekében. Amikor azonban platina-készítményekkel kombinálják, eltérő szekvenciafüggő kölcsönhatás jelentkezik, aszerint, hogy a topotekán-kezelés 1. vagy 5. napján adják a platina készítményt. Ha a topotekán adagolás 1. napján adnak ciszplatint vagy karboplatint, a tolerabilitás javítására mindegyik szert alacsonyabb dózisban kell adni, ahhoz képest, amilyen adagban ezek adhatók, ha a platina készítményt a topotekán-kezelés 5. napján adják.

Amikor 13 ovariumcarcinomás betegnek adtak topotekánt (napi 0,75 mg/m², öt egymást követő napon) és ciszplatint (napi 60 mg/m² az 1. napon), kissé emelkedett az 5. napon az AUC-érték (12%, n = 9) és a C_{max}-érték (23%, n = 11). Nem valószínű, hogy ennek a növekedésnek klinikai jelentősége lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Preklinikai vizsgálatokban a topotekán embrio-foetális letalitást és malformatiókat okozott (lásd 5.3 pont). Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán foetális károsodást okozhat, és ezért a fogamzóképes korú nőket figyelmeztetni kell, hogy a topotekán-kezelés ideje alatt kerülniük kell a teherbeesést.

Mint minden citotoxikus kemoterápiában, így a topotekánnal kezelt betegeknek is azt kell tanácsolni, hogy nekik vagy partnerüknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség

Ha a topotekánt terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a topotekán-kezelés ideje alatt teherbe esik, a beteget figyelmeztetni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokra.

Szoptatás

Szoptatás alatt a topotekán ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Bár nem ismert, hogy a topotekán kiválasztódik-e az anyatejbe, a kezelés megkezdésekor a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem észleltek a hímek vagy nőtények fertilitására gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Mindazonáltal, más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán genotoxikus, így nem zárható ki, hogy hatással van a fertilitásra, akár a férfiakéra is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal, tartós fáradtság, illetve asthenia előfordulása esetén a járművezetés és gépek kezelése fokozott figyelmet igényel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A dóziskereső vizsgálatokban, melyekbe 523, relapszusos ovariumcarcinómában és 631, relapszusos kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő beteget vontak be, topotekán-monoterápia estén a hematológiai mellékhatás volt a dózist limitáló toxicitás. A toxicitás előre becsülhető és reverzibilis volt. Kumulatív hematológiai vagy nem hematológiai toxicitás jelei nem mutatkoztak.

A cervix-carcinómában végzett klinikai vizsgálatokban a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott topotekán biztonságossági-profilja összhangban van a topotekán-monoterápiában megfigyelttel. A teljes hematológiai toxicitás alacsonyabb a topotekán-ciszplatinnal kombinációval kezelt betegekben, mint topotekán-monoterápia esetén, de magasabb, mint amikor a ciszplatint önmagában adják.

További mellékhatásokat észleltek, amikor a topotekánt ciszplatinnal kombinációban alkalmazták, ugyanakkor ezek a mellékhatások ciszplatinnal monoterápia esetén is jelentkeztek, de nem voltak összefüggésbe hozhatók a topotekánnal. A ciszplatinnal alkalmazási előírását figyelembe kell venni a ciszplatinnal alkalmazásával kapcsolatos összes mellékhatás megismeréséhez.

A topotekán-monoterápiával kapcsolatos integrált biztonságossági adatok az alábbiakban kerülnek ismertetésre.

Az alábbiakban a mellékhatások szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint (összes jelentett esemény) vannak csoportosítva. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nagyon gyakori: fertőzés

Gyakori: sepsis¹

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: lázas neutropenia
neutropenia (lásd alább „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek”)
thrombocytopenia
anaemia
leukopenia
Gyakori: pancytopenia

Nem ismert: súlyos vérzés (thrombocytopeniával társuló)

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: túlérzékenységi reakció, beleértve a bőrkiütést

Ritka: anaphylaxiás reakció
angiooedema
urticaria.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: anorexia (amely súlyos lehet)

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Ritka: intersticiális tüdőbetegség (néhány esetben fatális kimenetelű).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hányinger, hányás és hasmenés (melyek mindegyike súlyos lehet)
székrekedés
hasi fájdalom²
mucositis

Nem ismert

gastrointestinalis perforatio

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori.: hyperbilirubinaemia

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: alopecia

Gyakori: pruritus

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: pyrexia
asthenia
fáradtság.

Gyakori: rossz közérzet.

Nagyon ritka: extravasatio³.

Nem ismert: nyálkahártya-gyulladás

¹ Topotekánnal kezelt betegeknél sepsis miatti halálesetekről számoltak be (lásd 4.4 pont).

² Neutropeniás colitist, ezen belül a topotekán okozta neutropenia szövődményeként halálos kimenetelű neutropeniás colitist jelentettek (lásd 4.4 pont).

³ A reakciók enyhék voltak, és általában nem igényeltek specifikus kezelést.

A fentiekben felsorolt mellékhatások valószínűleg gyakrabban fordulnak elő azoknál a betegeknél, akiknek rosszabb a teljesítmény-státuszuk (lásd 4.4 pont).

Az alábbiakban felsorolt hematológiai és nem hematológiai nemkívánatos események gyakorisági adatai azokra a mellékhatás bejelentésekre vonatkoznak, amelyeket a topotekán-kezeléssel összefüggőnek/valószínűleg összefüggőnek tartanak.

Hematológiai mellékhatások

Neutropenia: Súlyos fokban (neutrophil granulocytaszám $< 0,5 \times 10^9/l$) jelentkezett az első kezelés alkalmával a betegek 55%-ánál, tartama \geq hét nap volt 20%-nál, és összességében a betegek 77%-ánál fordult elő (a kezelési ciklusok 39%-ában). A súlyos neutropeniával kapcsolatban láz vagy fertőzés az első kezelés alkalmával a betegek 16%-ánál fordult elő, és összességében a betegek 23%-ánál (a kezelési ciklusok 6%-ában). A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a kilencedik nap, és medián tartama hét nap volt. Az összes kezelési ciklus 11%-ában a súlyos neutropenia hét napnál tovább tartott. A klinikai vizsgálatokban kezelt összes beteg (beleértve mind azokat, akiknél kifejlődött a súlyos neutropenia és akiknél nem) 11%-ánál (a kezelési ciklusok 4%-ában) jelentkezett láz, és 26%-ánál (a kezelési ciklusok 9%-ában) alakult ki fertőzés. Ezen felül az összes kezelt beteg 5%-ánál (a kezelési ciklusok 1%-ában) fejlődött ki sepsis (lásd 4.4 pont).

Thrombocytopenia: Súlyos mértékű (thrombocytaszám $< 25 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ánál (a kezelési ciklusok 8%-ában), közepesen súlyos (thrombocytaszám $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$) a betegek 25%-ánál (a kezelési ciklusok 15%-ában) fordult elő. A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 15. nap, és medián tartama öt nap volt. Thrombocyta transzfúzióra a kezelési ciklusok 4%-ában került sor. A thrombocytopenia jelentősebb szövődményeiről, köztük fatális kimenetelű tumorvérzésekről, nem gyakran számoltak be.

Anaemia: Közepesen súlyos és súlyos anaemia (Hb $\leq 8,0$ g/dl) a betegek 37%-ánál (a kezelési ciklusok 14%-ában) fordult elő. Vörösvértest transzfúziót a betegek 52%-a kapott (a kezelési ciklusok 21%-ában).

Nem hematológiai mellékhatások

Gyakran jelzett nem hematológiai hatások voltak a gastrointestinalis hatások, mint hányinger (52%), hányás (32%), hasmenés (18%), székrekedés (9%), mucositis (14%). A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) hányinger, hányás, hasmenés és nyálkahártya-gyulladás előfordulása sorrendben 4, 3, 2, ill. 1% volt.

Enyhe abdominalis fájdalmat a betegek 4%-ánál észleltek.

Fáradtságot a betegek kb. 25%-ánál, astheniát 16%-ánál figyeltek meg a topotekán-kezelés alatt. A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fáradtság és asthenia, mindkettő 3%-os gyakorisággal fordult elő.

Teljes vagy kifejezett alopecia a betegek 30%-ánál, részleges alopecia 15%-ánál fordult elő.

Egyéb súlyos hatások kapcsolatban vagy valószínűleg kapcsolatban voltak a topotekán-kezeléssel: anorexia (12%), rossz közérzet (3%) és hyperbilirubinaemia (1%).

Túlérzékenységi reakciók, köztük bőrkiütés, urticaria, angiooedema és anaphylaxiás reakciók, ritkán jelentkeztek. A klinikai vizsgálatok során a betegek 4%-ánál jelentettek bőrkiütést, és 1,5%-uknál pruritust.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Beszámoltak intravénás topotekánnal kezelt betegeknél történt túlادagolásról (az ajánlott dózis 10-szereséig), illetve topotekán kapszula túlادagolásáról is (az ajánlott dózis 5-szöröséig). Az okozott panaszok és tünetek a túlادagolást követően megegyeztek a topotekánnal kapcsolatos ismert nemkívánatos eseményekkel (lásd 4.8 pont). A túlادagolás elsődleges szövődménye a csontvelő szuppresszió és a mucositis. Ezen kívül intravénás topotekán túlادagoláskor a májenzimek emelkedését is jelentették.

A túlادagolt topotekán antidotuma nem ismert. A túlادagolás elsődlegesen várható következménye a csontvelő-szuppresszió és mucositis.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01X X17

Hatásmechanizmus

A topotekán tumorellenes hatását a topoizomeráz-I enzim gátlása révén fejti ki. Ez az enzim a DNS replikációban játszik fontos szerepet azáltal, hogy csökkenti a replikáló villán fellépő torziós terhelést. A topotekán a katalitikus folyamat közbenső részét képező, az enzim és a kettéhasított DNS által alkotott kovalens komplexumot stabilizálja, és ily módon gátolja a topoizomeráz-I enzimet. A topoizomeráz-I topotekán általi gátlásának celluláris következménye a fehérjéhez kötött DNS szálak kettéhasadása.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relapszusos ovariumcarcinoma

Egy előzőleg platina tartalmú kemoterápiás készítménnyel kezelt, ovariumcarcinomában szenvedő betegcsoportban (n = 112, illetve 114) összehasonlították a topotekán és a paklitaxel hatását. A kezelésre adott válasz (95%-os CI) 20,5% (13%, 28%) illetve 14% (8%, 20%), a progresszióig eltelt idő átlagban 19 illetve 15 hét (relatív házárd 0,7 [0,6, 1,0]). A túlélési idő átlagban 62 hét volt topotekán, és 53 hét a paklitaxel esetében (relatív házárd 0,9 [0,6; 1,3]).

Az egész ovariumcarcinoma programban a kezelésre adott válasz (n = 392, ciszplatinnal vagy ciszplatin és paklitaxel kombinációjával előzőleg kezelt betegre vonatkozóan) 16%-os volt. A klinikai vizsgálatok adatai szerint a reagáláshoz szükséges idő átlagban 7,6-11,6 hét volt. Azokban az esetekben, amikor vagy nem reagáltak a ciszplatinra vagy a kezelés után 3 hónapon belül relapszus következett be (n= 186), a kezelték 10%-a reagált a kezelésre.

Ezeket az adatokat a gyógyszer átfogó biztonságossági profilja figyelembevételével kell értékelni, különös tekintettel a jelentősebb hematológiai toxicitására (ld.4.8 pont).

Retrospektív, kiegészítő analízist végeztek 523, olyan ovariumcarcinomás beteg adataival, akiknél a kezelés után relapszust tapasztaltak. Összesen 87 teljes vagy részleges választ észleltek, ebből 13 az 5. és 6. ciklusban, három pedig később következett be. Azok közül, akik több mint 6 ciklust kaptak a terápiából, 91% a tervezettnek megfelelően, a vizsgálat végéig vagy pedig a betegség progressziójáig kapott kezelést, és csak 3% esett ki mellékhatások miatt.

Relapszusos SCLC

Egy fázis III vizsgálatban (478. sz. vizsgálat) orális topotekán és a legjobb tüneti kezelés, ún. best supportive care (BSC) (n = 71) alkalmazását hasonlították össze önmagában alkalmazott BSC-vel (n = 70) olyan betegeknek, akiknél relapszus alakult ki az elsővonalbeli kezelés után (a progresszióig eltelt medián idő [TTP] az elsővonalbeli kezeléstől számítva: 84 nap orális topotekán és BSC, 90 nap BSC önmagában), valamint olyanoknál, akiknél az újabb kezelést intravénás kemoterápiával nem látták megfelelőnek. Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknek a teljes túlélés tekintetében statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott, a csak BSC-vel kezelt betegekhez viszonyítva (log-rang próba p = 0,0104). Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt csoportban a nem korrigált relatív házárd a csak BSC-ben részesülőkhöz viszonyítva 0,64 volt (95%-os CI: 0,45; 0,90). A medián túlélés a topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknek 25,9 hét volt (95%-os CI: 18,3; 31,6), összehasonlítva a csak BSC-t kapó betegeknek észlelt 13,9 héttel (95%-os CI: 11,1; 18,6) [p = 0,0104).

A betegek tünetekre vonatkozó önértékelésének nyílt elemzése az orális topotekánnal és BSC-vel végzett kezelés tünetekre gyakorolt kedvező hatásának konzisztens trendjét mutatta.

Egy fázis II (065. sz. vizsgálat) és egy fázis III vizsgálatot (396. sz. vizsgálat) végeztek az orális topotekán és az intravénás topotekán hatásosságának összehasonlítására olyan betegeken, akiknél relapszus alakult ki ≥ 90 nappal egy korábbi kemoterápiás kezelés befejezése után (lásd 1. táblázat). A betegek az önértékeléséhez mindkét vizsgálatban egy nyílt, a tüneteket értékelő skálát alkalmaztak, aminek alapján az orális topotekán és az intravénás topotekán hasonló mértékben enyhítette a tüneteket a kezelésre reagáló relapszusos SCLC-s betegeknek.

1. táblázat. A túlélés, a válaszarány és a progresszióig eltelt idő összegzése orálisan vagy intravénásan topotekánnal kezelt SCLC-s betegeknek

	065 sz. vizsgálat		396 sz. vizsgálat	
	Orális topotekán	Intravénás topotekán	Orális topotekán	Intravénás topotekán
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Átlagos túlélés (hetek) (95%-os 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)
Relatív házárd	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	

(95%-os CI)				
Válaszarány (%) (95%-os 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)
A válaszarányban mutatkozó különbség (95%-os CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
A progresszióig eltelt medián idő (hét) (95%-os 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)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = a kezelt betegek száma.

CI = konfidencia intervallum.

Egy másik, randomizált fázis III vizsgálatban, melyben az intravénás (iv.) topotekánt hasonlították össze ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és vinkrisztinnel (CAV) relapszusos, a kezelésre reagáló SCLC-s betegeknél, a teljes reagálási arány topotekánra 24,3% volt, összehasonlítva a CAV csoportban észlelt 18,3%-kal. A progresszióig eltelt medián idő hasonló volt a két csoportban (13,3 hét, illetve 12,3 hét). A medián túlélés a két csoportban 25,0, illetve 24,7 hét volt. A túlélés kockázati aránya az iv. topotekán esetében a CAV-hoz viszonyítva 1,04 volt (95%-os CI 0,78 – 1,40).

A kombinált kissejtes tüdőrák programban (n = 480) a topotekánra reagálók aránya 20,2% volt a relapszusos, az elsővonalbeli kezelésre reagáló betegek körében. A medián túlélés 30,3 hét volt (95%-os CI: 27,6, 33,4).

Refrakter (az elsővonalbeli kezelésre nem reagáló) SCLC-s betegek egy csoportjában a reagálási arány topotekánra 4,0% volt.

Cervix-carcinoma

Egy, a Gynaecological Oncology Group által végzett randomizált, összehasonlító, fázis III vizsgálatban (GOG 0179) a topotekán plusz ciszplatint (n = 147) hasonlították össze önmagában adott ciszplatinnal (n = 146), hisztológiailag igazolt, perzisztáló, rekurrens vagy IV B stádiumú cervix-carcinoma kezelésében, amikor műtéti és/vagy irradiációs gyógykezelés nem volt alkalmazható. A topotekán és ciszplatint az általános túlélés szempontjából statisztikailag szignifikánsan előnyösebb volt, mint a ciszplatint-monoterápia, az interim analízisek szerinti korrekcióval (log-rang próba p = 0,033).

2. táblázat. Vizsgálati eredmények-GOG-0179 vizsgálat

ITT populáció		
	Ciszplatint 50 mg/m² az 1. napon, és minden 21. napon	Ciszplatint 50 mg/m² az 1. napon + topotekán 0,75 mg/m² az 1-3 napokon, 21. naponként ismételve
Túlélés (hónapok)	(n = 146)	(n = 147)
Középérték (95%-os CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rang próba p-érték	0,033	
Ciszplatint kemoradioterápiában előzőleg nem részesült betegek		
	Ciszplatint	Topotekán/ciszplatint
Túlélés (hónapok)	(n = 46)	(n = 44)
Középérték (95%-os CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,51 (0,31, 0,82)	

Előzőleg ciszplatin kemoradioterápiában részesült betegek		
	Ciszplatin	Topotekán/ciszplatin
Túlélés (hónapok)	(n = 72)	(n = 69)
Középérték (95%-os CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

A ciszplatin kemoradioterápia után 180 napon belül visszaeső betegeknél (n = 39) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszplatin karon 4,6 hónap volt (95%-os CI: 2,6, 6,1), szemben a ciszplatin karon megfigyelt 4,5 hónappal (95%-os CI: 2,9, 9,6), a relatív hazard 1,15 (0,59, 2,23). A 180 napon túl visszaeső betegeknél (n = 102) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszplatin karon 9,9 hónap volt (95%-os CI: 7, 12,6), szemben a ciszplatin karon megfigyelt 6,3 hónappal (95%-os CI: 4,9, 9,5), a relatív hazard 0,75 (0,49, 1,16).

Gyermekek és serdülők

A topotekánt gyermekgyógyászati populáción is vizsgálták, mindazonáltal csupán korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre.

Egy nyílt vizsgálatban, amelybe recidív vagy progresszív szolid tumoros gyermekeket vontak be (n = 108, csecsemőtől 16 éves korig), a topotekánt 2,0 mg/m²-es kezdő adagban adták 3 perces infúzióban 5 napig, amit 3 hetenként megismételtek legfeljebb egy éven keresztül, a terápiás választól függően. A tumorfajták között volt Ewing sarcoma/primitív neuroectodermalis tumor, neuroblastoma, osteoblastoma és rhabdomyosarcoma. Antitumor aktivitást elsősorban neuroblastomás betegeknél mutattak ki. A recidív és refrakter szolid tumoros gyermekgyógyászati betegeknél a topotekán toxicitása hasonló volt ahhoz, amit irodalmi adatok szerint felnőtt betegeknél észleltek. Ebben a vizsgálatban negyvenhat beteg (43%) kapott G-CFS-t 192 cikluson keresztül (42,1%); hatvanöt beteg (60%) kapott konzerv vörösvértest transzfúziót, és ötven beteg (46%) thrombocytá transzfúziót sorrendben 139, ill. 159 cikluson keresztül (30,5%, ill. 34,9%). A myelosuppressio dóziskorlátozó toxicitásából kiindulva, egy refrakter szolid tumoros gyermekeken végzett farmakokinetikai vizsgálatban a legnagyobb tolerálható adagot (MTD) napi 2,0 mg/m²-ben határozták meg G-CFS adásával, és 1,4 mg/m²-ben G-CFS nélkül (lásd 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Intravénásan adva a topotekánt 0,5-1,5 mg/m² dózisokban, napi 30 perces infúzióban öt napon keresztül, a topotekán plazma clearance magas, 62 l/óra (SD 22) volt, ami a májon áthaladó vér mennyiségének kb. kétharmadát teszi ki. A topotekán megoszlási térfogata is nagy volt, kb. 132 l (SD 57), felezési ideje pedig viszonylag rövid, 2-3 óra. A farmakokinetikai paraméterek összehasonlítása nem jelzett változást a farmakokinetikában az ötnapos kezelés alatt. A görbe alatti terület növekedése nagyjából arányos volt a dózisemeléssel mértékével. Ismételt napi adagolás esetén a topotekán nem vagy alig kimutatható mértékben kumulálódik, és a farmakokinetika változása többszöri adagolás után sem bizonyítható. A preklinikai vizsgálatok alapján a topotekán kötődése a plazmafehérjékhez alacsony fokú (35%), továbbá megoszlása a vesejtek és a plazma között meglehetősen homogén volt.

Biotranszformáció

A topotekán eliminációját emberben csupán részben vizsgálták. A topotekán clearance fő útja a laktongyűrű hidrolízise, melynek során egy nyitott gyűrűs karboxilát képződik.

A topotekán eliminációjának < 10%-a metabolizmussal történik. Az N-dezmetil metabolit, amely egy sejteken végzett vizsgálatban hasonló vagy kisebb aktivitást mutatott, mint az anyavegyület, megtalálható a vizeletben, a plazmában és a székletben. Az átlagos metabolit/anyavegyület AUC arány

<10% volt mind az összes topotekánra, mind a topotekán laktonra. A vizeletben egy topotekán O-glükuronid metabolitot és N-dezmetil-topotekánt azonosítottak.

Elimináció

Napi topotekán adagok öt napon keresztüli beadása után a topotekánból származó anyagok teljes visszanyerése az iv. adagolt dózis 71–76%-át tette ki. A vizeletben körülbelül 51% választódott ki teljes topotekán, és 3% pedig N-dezmetil-topotekán formájában. A széklettel a teljes topotekán 18%-a ürült, míg az N-dezmetil metabolitnak 1,7%-a távozott a széklettel. Összességében, az N-dezmetil metabolit átlagosan kevesebb, mint 7%-át (4-9% között) tette ki az összes topotekánból származó anyagnak a vizeletben és a székletben. A topotekán-O-glükuronid és az N-dezmetil-topotekán-O-glükuronid kevesebb, mint 2,0% volt a vizeletben.

Emberi máj mikroszomán nyert *in vitro* adatok szerint kevés N-demetilált topotekán képződik. *In vitro* a topotekán nem gátolta sem a humán P-450 CY1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYPD6, CYP2E CYP3A és CYP4A enzimeket, sem a humán dihidropirimidin-oxidáz vagy xantin-oxidáz citoszol enzimet.

Ciszplatinnal kombinációban adva (ciszpaltin az 1. napon, topotekán az 1.-5 napon), a topotekán clearance-e az 5. napon az 1. napi értékhez képest csökkent (19,1 l/óra/m² összehasonlítva a 21,3 l/óra/m² értékkel [n = 9]) (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodásban szenvedő betegek

Kontroll csoporttal összehasonlítva, májkárosodásban szenvedő betegeknél (szérum-bilirubin 1,5 és 10 mg/dl között) a plazma clearance kb. 67%-ra csökkent. A topotekán felezési ideje kb. 30%-kal nőtt, de a megoszlási térfogatban egyértelmű változást nem észleltek. Az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) plazma clearance-e májkárosodás esetén csak 10%-kal csökkent a kontroll csoporthoz viszonyítva.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodás esetén (kreatinin clearance 41-60 ml/perc) a plazma clearance a kontroll csoporthoz viszonyítva kb. 67%-ra csökkent. A megoszlási térfogat kismértékben csökkent, és emiatt a topotekán felezési ideje csak 14%-kal nőtt. Közepesen súlyos vesekárosodás esetén a topotekán clearance a kontrollcsoport értékének 34%-ára csökken. Az felezési idő átlagosan 1,9 órától 4,9 órára nőtt.

Idősek/testsúly

Egy populációs vizsgálatban számos tényező, köztük az életkor, a testsúly és az ascites, nem befolyásolta jelentősen az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) clearance-ét.

Gyermekek és serdülők

A 30 perces infúzióban 5 napon át adagolt topotekán farmakokinetikáját két vizsgálatban értékelték. Az egyik vizsgálatban 1,4– és 2,4 mg/m² közötti adagokat alkalmaztak refrakter szolid tumoros gyermekeknél (2-12 évesek, n = 18), serdülőknél (12-16 évesek, n = 9) és fiatal felnőtteknél (16-21 évesek, n = 9). A második vizsgálatban 2,0– és 5,2 mg/m² közötti adagokat alkalmaztak leukaemiás gyermekeknél (n = 8), serdülőknél (n = 3) és fiatal felnőtteknél (n = 3). Ezekben a vizsgálatokban nem volt nyilvánvaló különbség a topotekán farmakokinetikájában a szolid tumoros vagy leukaemiás gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél, azonban az egyértelmű következtetések levonásához kevés az adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hatásmechanizmusa miatt a topotekán emlőssejtekre (egerek lymphoma sejtjeire és emberi lymphocytákra) genotoxikus hatást fejt ki *in vitro*, és *in vivo* pedig egerek csontvelősejtjeire. Patkányokban és nyulakban a topotekán az embrio-foetalis letalitást okozott.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a topotekán nem befolyásolta a hímek vagy a nőstények fertilitását; azonban nőstényekben szuperovulációt és a preimplantációs veszteség enyhe emelkedését figyelték meg.

A topotekán karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)
Borkósav (E334)
Nátrium-hidroxid
Sósav (E507)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg

4 év.

Elkészített és hígított oldat

A koncentrátum kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 24 órán keresztül őrzi meg $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ -on, normál fényviszonyok között és 24 órán keresztül $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ -on, ha fénytől védve tárolják.

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval való **hígítását követően** nyert oldat kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 4 órán keresztül őrzi meg $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ -on, normál fényviszonyok között. A vizsgált koncentrátumokat feloldás után $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ -on, sorrendben 12, illetve 24 órán keresztül tárolták és ezt követően hígították tovább.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a használat közbeni tárolás időtartamáért és körülményeiért, ami $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ -on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve azokat az eseteket, amikor a feloldást/hígítást kontrollált, és validált aseptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A feloldott és hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Potactasol 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Az 1 mg topotekán I-es típusú, színtelen injekciós üvegben (5 ml) van, szürke brómbutil gumidugóval és alumínium kupakkal, valamint lepattintható műanyag védőlappal lezárva.

Potactasol 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A 4 mg topotekán I-es típusú, színtelen injekciós üvegben (8 ml) van, szürke brómbutil gumidugóval és alumínium kupakkal, valamint lepattintható műanyag védőlappal lezárva.

Előfordulhat, hogy az injekciós üvegeknek nincs védőhüvely csomagolása.

A Potactasol 1 db, 1 mg topotekánt tartalmazó injekciós üvegben kerül forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Potactasol 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Az 1 mg-os Potactasol injekciós üvegének tartalmát 1,1 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell feloldani. A tiszta koncentrátum halványsárga színű, és az 1 mg-os Potactasol 10%-os rátöltése miatt 1 mg/ml topotekánt biztosít.

Az elkészített oldat megfelelő mennyiségét 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloriddal vagy 5 tvegyesszázalékos glükózzal kell tovább hígítani a 25–50 mikrogramm/ml-es végkoncentráció eléréséig.

Potactasol 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

A 4 mg-os Potactasol injekciós üvegének tartalmát 4 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell feloldani. A tiszta koncentrátum halványsárga színű, és 1 mg/ml topotekánt biztosít.

Az elkészített oldat megfelelő mennyiségét 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloriddal vagy 5 vegyesszázalékos glükózzal kell tovább hígítani a 25-50 mikrogramm/ml-es végkoncentráció eléréséig.

A rákellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni, nevezetesen:

- A személyzetet meg kell tanítani a gyógyszer oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerkészítménnyel.
- Az oldatkészítés és hígítás alatt a gyógyszerrel érintkező dolgozóknak védőöltözetet kell viselniük, beleértve a maszkot, védőszemüveget és kesztyűt is.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéshez.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Potactasol 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

EU/1/10/660/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. január 6.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. október 5.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Románia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Az ezen gyógyszerre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtási követelményeinek feltételeit a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdése és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak legutolsó frissítései határozzák meg.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Potactasol 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg topotekán (hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.
A feloldást követően 1 ml koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot (E421), borkősavat (E334), sósavat (E507) és nátrium-hidroxidot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 × 1 mg injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás és hígítás után intravénás infúzióként való alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus, különleges kezelési utasításokat igényel (lásd a betegtájékoztatót)!
Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Izland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/660/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Potactasol 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Potactasol 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Injekciós üvegenként 4 mg topotekán (hidroklorid formájában).
A feloldást követően 1 ml koncentrátum 1 mg topotekánt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot (E421), borkősavat (E334), sósavat (E507) és nátrium hidroxidot tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 × 4 mg injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás és hígítás után intravénás infúzióként való alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus, különleges kezelési utasításokat igényel (lásd a betegtájékoztatót).
Citotoxikus.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az injekciós üveg az eredeti csomagolásban, fénytől védve tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Izland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/660/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Potactasol 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Potactasol 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Potactasol 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz topotekán

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Potactasol és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Potactasol alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Potactasol-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Potactasol-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Potactasol és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Potactasol hatóanyaga a topotekán, amely segít elpusztítani a daganatsejteket.

A Potactasol az alábbiak kezelésére szolgál:

- kemoterápia után visszatérő petefészekrák vagy kissejtes tüdőrák
- sebészeti vagy sugárkezeléssel nem kezelhető, előrehaladott méhnyakrák. Ebben az esetben a Potactasol-t ciszplatint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel kombinálják.

2. Tudnivalók a Potactasol alkalmazása előtt

Nem kaphat Potactasol-t

- ha allergiás a topotekánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat.
- ha véresejtjeinek száma túl alacsony. Amennyiben ez az eset áll fenn, kezelőorvosa tájékoztatni fogja a legutóbbi vérképvizsgálat eredményei alapján.

Közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike vonatkozhat Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Potactasol alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

- ha Önnek bármilyen veseproblémája van. Ilyen esetekben szükségessé válhat a Potactasol adagjának módosítása. A Potactasol nem javasolt súlyos vesekárosodás esetén.
- ha májproblémái vannak. A Potactasol alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodás esetén.
- ha tüdőgyulladás van, ami olyan tünetekkel jár együtt, mint a köhögés, láz, és nehézlégzés; lásd még a 4. „Lehetséges mellékhatások” című pontot.

A Potactasol csökkentheti a véralvadásért felelős sejtek (vérlemezkék) számát, ami még viszonylag jelentéktelen sérülések, pl. egy kisebb vágás esetén is súlyos vérzéshez vezethet. Ritkán még ennél is súlyosabb vérzés (hemorrágia) léphet fel. Kérjen tanácsot kezelőorvosától arra vonatkozóan, hogy miként lehet a vérzés kockázatát a legkisebbre csökkenteni.

A mellékhatások gyakrabban fordulnak elő a rossz általános egészségi állapotban lévő betegeknel. Az orvos a kezelés alatt felméri az Ön általános egészségi állapotát, Önnek pedig tájékoztatnia kell kezelőorvosát arról, ha láza, vagy fertőzése van, illetve bármilyen oknál fogva nem érzi jól magát.

Alkalmazása gyermekeknel és serdülőknél

Gyermekekkel és serdülőkkel kapcsolatosan csupán korlátozottan állnak rendelkezésre tapasztalatok, ezért kezelésük ezzel a készítménnyel nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Potactasol

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

A Potactasol-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. Ha terhes vagy úgy gondolja, hogy teherbe eshetett, erről azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A terhesség vagy gyermeknemzés elkerülése érdekében a Potactasol-kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni. Kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Azok a betegek, akik aggódnak a gyógyszer termékenységre gyakorolt hatása miatt, a terápia előtt kezelőorvosuktól kérjenek tanácsot a termékenységgel és családtervezéssel kapcsolatosan.

A Potactasol-kezelés alatt tilos szoptatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Potactasol fáradtságot vagy gyengeséget idézhet elő. Ha ezeket tapasztalja, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket.

A Potactasol nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, tehát gyakorlatilag 'nátriummentesnek' tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni a Potactasol-t ?

Az Ön Potactasol adagja a következőktől függ:

- a kezelendő betegségtől,
- az Ön testfelületétől (m²),
- a kezelés előtt és alatt elvégzett vérvizsgálatok eredményeitől,
- attól, hogy Ön mennyire jól tűri a kezelést.

Felnőttek

Petefészekrák és kissejtes tüdőrák

Az ajánlott adag 1,5 mg/testfelület m² naponta egyszer, 5 napon keresztül. Ezt a kezelési ciklust általában háromhetente fogják megismételni.

Méhnyakrák

Az ajánlott adag 0,75 mg/testfelület m² naponta egyszer, 3 napon keresztül. Ezt a kezelési ciklust általában háromhetente fogják megismételni.

Méhnyakrák kezelésére ezt a készítményt egy másik, ciszplatint tartalmazó daganatellenes szerrel együtt fogják alkalmazni. A ciszplatinról további információk olvashatók az adott gyógyszer beteg tájékoztatójában.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának az Ön veseműködésétől függően csökkentenie kell az Ön gyógyszeradagját.

Hogyan kell elkészíteni a Potactasol-t?

A topotekán gyógyszerformája: por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. A port fel kell oldani, majd az így keletkező koncentrátumot beadás előtt tovább kell hígítani.

Hogyan adják be Önnek a Potactasol-t

Egy orvos vagy nővér a feloldott és felhígított Potactasol oldatot (csepp) infúzió formájában adja be Önnek, rendszerint a karba bekötve, mintegy 30 perc alatt.

Ha az előírtnál több Potactasol-t kapott

Mivel ezt a gyógyszert kezelőorvosa, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, nagyon kicsi annak a valószínűsége, hogy túl sok gyógyszert kap. Amennyiben mégis túladagolná a gyógyszert, kezelőorvosa folyamatosan megfigyelés alatt tartja Önnél az esetleg jelentkező mellékhatásokat. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha bizonytalan abban, hogy mennyi gyógyszert adtak be Önnek.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatásokat tapasztalja. Ezek kórházi kezelést igényelhetnek és akár életveszélyesek is lehetnek.

- **Fertőzések** (nagyon gyakori, 10-ből 1-nél több beteget érinthetnek), az alábbi tünetekkel:
 - láz
 - az általános állapot súlyos romlása
 - helyi tünetek, pl. torokfájás, vizeléskor jelentkező égő érzés
 - a súlyos gyomorfájdalom, láz és esetleg hasmenés (ritkán véres hasmenés) a bélgyulladás (neutropéniás kolítisz) tünetei lehetnek.

A Potactasol csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni ellenálló képességét.

- **Tüdőgyulladás** (ritka, 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet), olyan tünetekkel, mint:
 - nehézlégzés
 - köhögés
 - láz

Ez a súlyos állapot (intersticiális tüdőbetegség) nagyobb eséllyel alakul ki, ha Önnek jelenleg tüdőproblémái vannak, vagy ha előzőleg sugárkezelésben részesült, vagy tüdőre ható gyógyszereket szedett, lásd még a 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések” c. részét. Ez az állapot végzetes lehet.

- **Súlyos allergiás (anafilaxiás) reakciók** (ritkán fordulnak elő, 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek), tünetei a következők:
 - az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok vizenyős duzzanata, nehézlégzés, alacsony vérnyomás és viszkető bőrkiütések.

A Potactasol egyéb mellékhatásai, többek között:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek)

- Általános fáradtság- és gyengeségérzet, amelyek a vörösvérsejtek csökkent számának (vérszegénység) tünetei is lehetnek. Bizonyos esetekben szükség lehet vörösvérátömlesztésre.
- A vérben keringő fehérvérsejtek (leukociták) számának csökkenése. A neutrofil granulociták (egyfajta fehérvérsejtek) rendellenesen alacsony száma, ami lázzal vagy anélkül jelentkezhet.
- Szokatlan, néha súlyos véralfutások vagy vérzések, amit a vérárvadást elősegítő sejtek (vérlemezkék) számának csökkenése okoz.
- Testsúly- és étvágycsökkenés (anorexia); kimerültség; gyengeség.
- Hányinger, hányás, hasmenés, gyomorfájás, székrekedés
- A száj, illetve az emésztőrendszer belső felszínét borító nyálkahártya gyulladása.
- Láz
- Hajhullás.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók (beleértve a bőrkiütést is).
- Rendellenesen magas bilirubinszint, amely együttlét a májban keletkezik a vörösvérsejtek lebomlásának végtermékeként. A tünetek között szerepelhet a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság).
- Minden vörösvérsejt számának csökkenése (pánцитопénia)
- Rosszullét.
- A vér súlyos fertőzése, ami végzetes is lehet.
- Viszketés (pruritusz).

Ritka mellékhatások (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Folyadék-felgyülemelés miatt kialakuló duzzanat (angioödéma), pl. a szemek és ajkak körül, valamint a kézfejen a lábakon és a torokban. Súlyos esetben nehézlégzést is előidézhethet.
- Viszkető bőrkiütés (vagy csalánkiütés)

Nagyon ritka mellékhatások (10 000-ből 1-nél több beteget érinthetnek)

- Enyhe fájdalom és gyulladás az injekció beadásának helyén, ami akkor fordul elő, ha a gyógyszer véletlenül a szövetek közé kerül (extravazáció), pl. szivárgás miatt.

Nem ismert mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Erős hasi fájdalom, hányinger, vérhányás, fekete vagy véres széklet (a tápcsatornafal kilyukadásának lehetséges tünetei).
- Szájnyálkahártya fekélye, nyelési nehézség, hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, véres széklet (a szájüreg, a gyomor és/vagy a bélnyálkahártya gyulladása okozta lehetséges panaszok és tünetek).

Amennyiben méhnyakrák elleni kezelésben részesül, az esetleg jelentkező mellékhatásokat a Potactasol mellett alkalmazott másik gyógyszer (ciszpaltin) is előidézhetheti.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Potactasol-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Tárolás a feloldást és hígítást követően

A koncentrátum kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 24 órán keresztül őrzi meg $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ -on, normál fényviszonyok mellett, és 24 órán keresztül $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ között, ha fénytől védve tárolják.

Az oldatos infúziókkal (0,9%-os NaCl és 5%-os glükóz) végzett hígítás után nyert gyógyszer fizikokémiai stabilitását igazoltan 4 órán keresztül őrzi meg szobahőmérsékleten, normál fényviszonyok mellett, abban az esetben, ha a mintákat feloldást követően 12 órán, illetve 24 órán keresztül $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ -o tárolták, majd ezt követően hígították.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor az alkalmazás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős, és ez nem lehet hosszabb 12 óránál legfeljebb 25°C -on tárolva vagy 24 óránál $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ között tárolva, kivéve, ha a feloldás/hígítás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt.

Bármilyen fel nem használt terméket vagy hulladékot a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Potactasol

- A hatóanyag a topotekán. Injekciós üvegenként 1 mg vagy 4 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában). A feloldást követően a koncentrátum milliliterenként 1 mg topotekánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mannit (E421), borkősav (E334), sósav (E507) és nátrium-hidroxid (lásd 2. pont).

Milyen a Potactasol külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Potactasol I-es típusú színtelen injekciós üvegben, szürke brómbutil gumidugóval és alumíniumkupakkal, valamint lepatintható műanyag védőlappal lezárva kerül forgalomba. Előfordulhat, hogy az injekciós üvegek nem rendelkeznek védőhüvellyel csomagolással. Az injekciós üvegek 1 mg vagy 4 mg topotekánt tartalmaznak.

Minden kiszerelés egy darab injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkuregi 76-78
220 Hafnarfjörður
Izland

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Actavis Group PTC ehf.
Ísland / Islande / Island

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Tel.: +49-89-558-9090

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Group PTC ehf.
Islandia

France

Actavis Group PTC ehf.
Islande

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Actavis Group PTC ehf.
Islande / Island

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

Actavis Group PTC ehf.
Ísland

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43(0)1 97007 0

Polska

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

Portugal

Generis Farmacêutica, S.A.
Tel: + 351 214967120

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

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

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 (0)20 180 5900

Κύπρος
Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500
Ελλάδα

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom
Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

<-----

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Potactasol

AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS UTASÍTÁSOK

A készítmény feloldása és hígítása a beadás előtt

Az infúzió beadása előtt a Potactasol por oldatos infúzióhoz való koncentrátum készítményt megfelelő térfogatú injekcióhoz való vízzel fel kell oldani a következők szerint:

- Az 1 mg-os Potactasol-t 1,1 ml injekcióhoz való vízzel, (mivel 10% rátöltést tartalmaz)
- A 4 mg-os Potactasol-t 4 ml injekcióhoz való vízzel

A feloldás után a koncentrátum milliliterenként 1 mg topotekánt tartalmaz. Ezt a koncentrátumot (1 mg/ml) kell a beadás előtt hígítani.

A feloldás után, a kiszámított egyéni dózisnak megfelelő volumenű koncentrátumot vagy 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-kloridot vagy 5 vegyesszázalékos glükózt a 25 - 50 mikrogramm/ml végső oldatos infúzió koncentrációig kell hígítani, például az alábbiak szerint:

	25 mikrogramm/ml oldathoz szükséges térfogat	50 mikrogramm/ml oldathoz szükséges térfogat
1 ml, 1 mg/ml koncentrációjú topotekán oldat	A 40 ml-es térfogat eléréséhez adjon a koncentrátumhoz 39 ml oldószert	A 20 ml-es térfogat eléréséhez adjon a koncentrátumhoz 19 ml oldószert.
4 ml, 1 mg/ml koncentrációjú topotekán oldat	A 160 ml-es térfogat eléréséhez adjon a koncentrátumhoz 156 ml oldószert.	A 80 ml-es térfogat eléréséhez adjon a koncentrátumhoz 76 ml oldószert.

A feloldást, illetve hígítást követő tárolás

A koncentrátum kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 24 órán keresztül őrzi meg 25°C ± 2°C-on, normál fényviszonyok között és 24 órán keresztül 2°C - 8°C-on, ha fénytől védve tárolják.

A 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%) glükóz oldatos infúzióval való **hígítását követően** nyert oldat kémiai és fizikai stabilitását igazoltan 4 órán keresztül őrzi meg 25°C ± 2°C-on, normál fényviszonyok között. A vizsgált koncentrátumokat feloldás után 25°C ± 2°C-on, sorrendben 12, illetve 24 órán keresztül tárolták és ezt követően hígították tovább.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a használat közbeni tárolás időtartamáért és körülményeiért, ami 2°C - 8°C-on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve azokat az eseteket, amikor a feloldást/hígítást kontrollált, és validált aszeptikus körülmények között végezték.

Kezelés és megsemmisítés

A daganatellenes szerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni:

- A dolgozókat meg kell tanítani a gyógyszer oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerrel.
- Az oldatkészítés és hígítás alatt a gyógyszerrel érintkező dolgozóknak védőöltözetet kell viselniük, beleértve a maszkot, védőszemüveget és kesztyűt is.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéshez.