

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 1 mg topotekano (*Topotecanum*) (hidrochlorido pavidalu).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 1 mg topotekano (*Topotecanum*) (hidrochlorido pavidalu).

Viename 4 ml koncentrato infuziniam tirpalui flakone yra 4 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus gelsvas skystis. pH=2,0-2,6.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Monoterapija topotekanu skiriama:

- pacientėms, kurios serga metastazavusiu kiaušidžių vėžiu, jei pirmos eilės ar vėlesnis gydymas buvo neveiksmingas;
- pacientams, kuriems pasireiškė smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) recidyvas ir jiems netinka pakartotinis gydymas pirmos eilės vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Topotekano derinys su cisplatina skiriamas IVB stadijos arba recidyvavusiai po spindulinio gydymo gimdos kaklelio karcinomai gydyti. Pacientės, kurios anksčiau buvo gydytos cisplatina, turi būti negydomos gana ilgą laikotarpį, kad šio derinio skyrimas būtų pagrįstas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Topotekanas vartojamas tik specializuotuose citotoksinės chemoterapijos skyriuose. Topotekanas vartojamas tik prižiūrint gydytojui, turinčiam patirtį taikyti chemoterapinį gydymą (žr. 6.6 skyrių).

Dozavimas

Skiriant topotekaną kartu su cisplatina, reikia atsižvelgti į visą informaciją apie cisplatinos skyrimą.

Prieš pradėdant pirmąjį gydymo topotekanu kursą, pacientų kraujyje neutrofilų skaičius turi būti $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocitų skaičius – $\geq 100 \times 10^9/l$, o hemoglobino koncentracija ≥ 9 g/dl (jeigu būtina, po kraujo perpylimo).

Kiaušidžių ir smulkialąstelinis plaučių vėžys

Pradinė dozė

Rekomenduojama topotekano dozė yra $1,5 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto per parą. Ji infuzuojama į veną per 30 min. kasdien penkias dienas iš eilės. Intervalas nuo vieno gydymo kurso pradžios iki kito

– trys savaitės. Jei gydymas gerai toleruojamas, jį galima tęsti tol, kol liga neprogresuoja (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Vėlesnės dozės

Topotekano negalima pakartotinai paskirti tol, kol neutrofilų skaičius nebus $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$, o hemoglobino koncentracija ≥ 9 g/dl (jei būtina – po transfuzijos).

Reikia taikyti įprastas onkologijoje neutropenijos gydymo priemones ir arba vartoti topotekaną kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais (pvz., G-CSF), arba sumažinti dozę, kad būtų palaikomas neutrofilų skaičius.

Jeigu nusprendžiama sumažinti dozę pacientams, kuriems yra sunki neutropenija (neutrofilų skaičius $\leq 0,5 \times 10^9/l$) truko septynias dienas ar ilgiau, arba kuriems pasireiškė sunki neutropenija, susijusi su karščiavimu ar infekcija, arba kuriems dėl neutropenijos vaistinio preparato vartojimą teko atidėti, dozę reikia sumažinti po $0,25$ mg/m² per parą iki $1,25$ mg/m² per parą (jeigu būtina, vėliau dar mažinti iki $1,0$ mg/m² per parą).

Panašiai vaisto dozės reikėtų mažinti ir tada, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip $25 \times 10^9/l$. Klinikinių tyrimų metu topotekano vartojimas būdavo nutraukiamas, jei sumažinus dozę iki $1,0$ mg/m² per parą reikėjo ją toliau mažinti, kad susilpnėtų nepageidaujami poveikiai.

Gimdos kaklelio vėžys

Pradinė dozė

Rekomenduojama topotekano dozė yra $0,75$ mg/m² per parą, skiriant pirmą, antrą ir trečią dieną 30 minučių trukmės infuziją į veną. Pirmąją gydymo kurso dieną skiriama 50 mg/m² cisplatinos paros dozės infuzija į veną, kuri infuzuojama po topotekano dozės. Šeši Tokio gydymo kursai kartojami kas 21 dieną arba tol, kol liga progresuoja.

Vėlesnės dozės

Topotekano negalima pakartotinai paskirti tol, kol neutrofilų skaičius nebus $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocitų skaičius nebus $\geq 100 \times 10^9/l$, o hemoglobino koncentracija ≥ 9 g/dl (jeigu būtina, po kraujo perpylimo).

Reikia taikyti įprastas onkologijoje neutropenijos gydymo priemones ir arba vartoti topotekaną kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais (pvz., G-CSF), arba sumažinti dozę, kad būtų palaikomas neutrofilų skaičius.

Jeigu nusprendžiama sumažinti dozę pacientams, kurioms sunki neutropenija (neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$) truko septynias dienas ar ilgiau, arba kurioms pasireiškė sunki neutropenija, susijusi su karščiavimu ar infekcija, arba kurioms dėl neutropenijos vaistinio preparato vartojimą teko atidėti, kitų gydymo kursų metu dozę reikia sumažinti po 20 % iki $0,60$ mg/m² per parą (jeigu būtina, vėliau dar mažinti iki $0,45$ mg/m² per parą).

Panašiai vaistinio preparato dozės reikia mažinti ir tada, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip $25 \times 10^9/l$.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Monoterapija (kiaušidžių ir smulkiaštelinis plaučių vėžys)

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 20 ml/min.), topotekano vartojimo patirties nėra. Šios grupės pacientams topotekano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Negausūs duomenys rodo, kad dozė turi būti mažinama pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu. Taikant monoterapiją pacientams, sergančioms kiaušidžių vėžiu arba pacientams, kurie serga smulkiašteliniu plaučių vėžiu kreatinino klirensukas yra 20 – 39 ml/min., rekomenduojama topotekano dozė yra $0,75$ mg/m² per parą penkias dienas iš eilės.

Kombinuotas gydymas (gimdos kaklelio vėžys)

Klinikinių tyrimų metu, kai topotekanas kartu su cisplatina buvo taikytas gimdos kaklelio vėžiui gydyti, gydymas buvo pradėtas tik toms pacientėms, kurių kreatinino koncentracija serume buvo mažesnė arba lygi 1,5 mg/dl. Jei gydant topotekano ir cisplatinos deriniu kreatinino koncentracija serume viršija 1,5 mg/dl, rekomenduojama peržiūrėti visą informaciją apie cisplatinos vartojimą ir nuspręsti, ar toliau bus tęsiamas gydymas tokia cisplatinos doze, ar dozė bus mažinama. Jei gydymas cisplatina nutraukiamas, nepakanka duomenų apie gimdos kaklelio vėžio gydymą vien tik topotekanu.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Nedidelei daliai pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), buvo suleista 1,5 mg/m² topotekano dozė per parą į veną, kas tris savaites po penkias dienas. Buvo pastebėtas topotekano klirens sumažėjimas. Vis dėlto, turimų duomenų nepakanka, kad šiai pacientų grupei būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų, kurių kepenų funkcija dėl kepenų cirozės yra labai sutrikusi (bilirubino koncentracija serume ≥ 10 mg/dl), gydymo topotekanu patirties nepakanka. Šios grupės pacientams topotekano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Prieš vartojant topotekaną būtina praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Sunkus padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Prieš pradėdant pirmąjį gydymo kursą nusatytas sunkus kaulų čiulpų slopinimas (neutrofilų skaičius $< 1,5 \times 10^9/l$ ir [arba] trombocitų skaičius $\leq 100 \times 10^9/l$).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis kraujodarai priklauso nuo dozės, todėl reikia reguliariai nustatyti visų kraujo ląstelių, įskaitant trombocitus, skaičių (žr. 4.2 skyrių).

Kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, topotekanas gali labai nuslopinti kraujodarą. Pastebėti sepsio ir mirties atvejai dėl kaulų čiulpų nuslopinimo gydant topotekanu (žr. 4.8 skyrių).

Topotekano sukelta neutropenija gali lemti neutropeninį kolitą. Klinikinių topotekano tyrimų metu pasitaikė mirtinų neutropeninio kolito atvejų. Reikia atsižvelgti į tai, kad karščiuojantiems pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija ir pilvo skausmai, gali būti neutropeninis kolitas.

Topotekanas susijęs su pranešimais apie intersticinę plaučių ligą (IPL), kai kurie atvejai buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių). Esminiai rizikos veiksniai yra anksčiau pasireiškusi IPL, plaučių fibrozė, plaučių vėžys, spindulinis krūtinės ląstos gydymas, pneumotoksinių medžiagų ir (arba) kolonijas stimuliuojančių faktorių vartojimas. Reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia plaučių simptomų, kurie gali IPL (pvz., kosulys, karščiavimas, dusulys ir [arba] hipoksija), o naujai diagnozavus IPL, topotekano vartojimą nutraukti.

Monoterapija topotekanu ir topotekano derinys su cisplatina dažnai sukelia kliniškai reikšmingą trombocitopeniją. Į tai reikia atsižvelgti skiriant gydymą Topotecan Teva, pavyzdžiui, jei pacientams yra didesnė kraujavimo iš naviko rizika.

Manoma, kad pacientams, kurių aktyvumo būklė (*performance status*[PS]) yra bloga ($PS > 1$), atsakas į gydymą pasireiškia rečiau, o komplikacijos (pvz., karščiavimas, infekcija ir sepsis), dažniau (žr. 4.8 skyrių). Labai svarbu gydymo metu tiksliai įvertinti paciento aktyvumo būklę (*performance status* [PS]), kad ji nepablogėtų iki PS 3.

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 20 ml/min.) ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija serume > 10 mg/dl) dėl kepenų cirozės, gydymo topotekanu patirties nepakanka. Šių grupių pacientams vartoti topotekaną nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Nedidelei daliai pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), kas tris savaites po penkis dienas buvo injekuota 1,5 mg/m² per parą topotekano dozė į veną. Buvo pastebėtas topotekano klirensa sumažėjimas. Vis dėlto, turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas šiai pacientų grupei (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės sąveikos žmogaus organizme tyrimų *in vivo* neatlikta.

Topotekanas neslopina žmogaus P450 izofermentų (žr. 5.2 skyrių). Populiacijos tyrimo duomenimis, skiriant vaistinio preparato į veną ir kartu skiriant vartoti granisetroną, ondansetroną, morfiną ar kortikosteroidus, reikšmingo poveikio bendro (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano farmakokinetikai nepastebėta.

Kai topotekano skiriama vartoti kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, siekiant pagerinti toleravimą, gali prireikti sumažinti kiekvieno vaistinio preparato dozes. Tačiau, kai derinama su platinos preparatais, egzistuoja skirtinga, nuo vartojimo eilės priklausoma sąveika (priklauso nuo to, kada skiriamas platinos preparatas: pirmąją ar penktąją topotekano vartojimo dieną). Jeigu cisplatinos ar karboplatinės infuzuojama pirmąją topotekano vartojimo dieną, toleravimui pagerinti abiejų vaistinių preparatų dozė turi būti mažesnė nei skiriant platinos preparatą penktąją topotekano vartojimo dieną.

Vartojant topotekaną (0,75 mg/m² per parą penkis dienas iš eilės) ir cisplatiną (60 mg/m² per parą pirmąją gydymo kurso dieną) 13 pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, penktąją dieną buvo pastebėtas nedidelis AUC (12 %, n = 9) ir C_{max} (23 %, n = 11) padidėjimas. Laikoma, kad šis padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėta, kad topotekanas sukelia mirtiną embriotoksinę ir fetotoksinę poveikį bei apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Topotekanas, kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui, todėl vaisingo amžiaus moterims gydymo topotekanu metu negalima pastoti.

Kaip ir taikant kitokią citotoksinę chemoterapiją, topotekanu gydomi pacientai turi būti informuoti, kad jie ar jų partneriai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Jei pacientė vartoja topotekaną nėštumo metu arba pastoja gydymo topotekanu metu, ją reikia įspėti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymo laikotarpis

Topotekano žindymo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Ar topotekano išsiskiria į motinos pieną, nežinoma, vis dėlto, prieš pradėdant gydymą, žindymą rekomenduojama nutraukti.

Vaisingumas

Atliekant toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis, kokio nors poveikio patinų ir patelių vislumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių). Vis dėlto topotekanas, kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, yra genotoksiškas, ir negalima paneigti jo poveikio vaisingumui, įskaitant ir poveikį vyrų vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatliktą. Tačiau, jeigu nuolat jaučiamas nuovargis ar astenija, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių vaistinio preparato dozavimo tyrimų, kuriuose dalyvavo 523 pacientės, kurioms diagnozuotas kiaušidžių vėžio recidyvas, ir 631 pacientas, as, kuriam diagnozuotas smulkialąstelinio plaučių vėžio recidyvas, duomenimis, monoterapijos topotekanu dozę ribojantis toksinis poveikis buvo poveikis kraujodarai. Toksinis poveikis buvo nuspėjamas ir laikinas. Kaupiamojo toksinio poveikio kraujodarai ir nehematologinio toksinio poveikio požymių nebuvo.

Topotekano saugumo charakteristika, jo vartojant kartu su cisplatina gimdos kaklelio vėžiui gydyti, klinikinių tyrimų metu buvo tokia pati, kaip ir taikant monoterapiją topotekanu. Bendras toksinis poveikis kraujodarai yra mažesnis pacientams, gydytiems topotekanu kartu su cisplatina, palyginti su monoterapija topotekanu, tačiau didesnis nei gydant vien tik cisplatina.

Papildomi nepageidaujami reiškiniai buvo pastebėti topotekaną vartojant kartu su cisplatina, tačiau šis poveikis buvo pastebėtas taikant monoterapiją cisplatina ir nėra priskirtinas topotekalui. Visų nepageidaujamų reiškinų, susijusių su cisplatinos vartojimu, sąrašą reikia žiūrėti informacijoje apie cisplatinos skyrimą.

Toliau pateikti bendrieji duomenys apie monoterapijos topotekanu saugumą.

Nepageidaujamas os reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemas klases ir absoliutų dažnį (visi reiškiniai, apie kuriuos pranešta). Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni	Infekcija
Dažni	Sepsis ¹
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Febrili neutropenija, neutropenija (žr. „Virškinimo trakto sutrikimai“), trombocitopenija, anemija, leukopenija
Dažni	Pancitopenija
Dažnis nežinomas	Sunkus kraujavimas (susijęs su trombocitopenija)
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant išbėrimą
Reti	Anafilaksinė reakcija, angioneurozinė edema, dilgėlinė

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Anoreksija (gali būti sunki)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Reti	Intersticinė plaučių liga (kai kurie atvejai buvo mirtini)
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas (visi gali būti sunkūs), vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ² , mukozitas
Dažnis nežinomas	Virškinimo trakto perforacija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni	Hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Alopecija
Dažni	Niežulys
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Karščiavimas, astenija, nuovargis
Dažni	Bendras negalavimas
Labai reti	Ekstravazacija ³
Dažnis nežinomas	Gleivinės uždegimas
¹ Pranešta apie topotekanu gydytų pacientų mirtino sepsio atvejus (žr. 4.4 skyrių). ² Gauta pranešimų apie topotekano sukeltos neutropenijos komplikacijas – neutropeninį kolitą, įskaitant mirtiną neutropeninį kolitą (žr. 4.4 skyrių). ³ Šios reakcijos buvo lengvos ir paprastai specifinio gydymo taikyti nereikėjo.	

Anksčiau išvardyti nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė pacientams, kurių aktyvumo būklė buvo blogesnė (žr. 4.4 skyrių).

Toliau išvardytas hematologinių ir nehematologinių nepageidaujamų reiškinių, kurie, kaip manoma, atsirado ar galėjo atsirasti dėl gydymo topotekanu, pasireiškimo dažnis.

Nepageidaujami reiškiniai kraujodarai

Neutropenija

Sunki neutropenija (neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9/l$) pirmo kurso metu pasireiškė 55 % pacientų, septynias dienas ar ilgiau truko 20 % pacientų, iš viso pasireiškė 77 % pacientų (39 % kursų). Pirmojo kurso metu kartu su sunkia neutropenija karščiavimas ir infekcija pasireiškė 16 % pacientų, iš viso 23 % pacientų (6 % kursų). Laikotarpio iki sunkios neutropenijos pradžios mediana buvo devynios dienos, sunkios neutropenijos trukmės mediana buvo septynios dienos. Sunki neutropenija tęsėsi ilgiau kaip septynias dienas 11 % visų kursų. Iš visų pacientų, gydytų klinikinių tyrimų metu (įskaitant tuos pacientus, kuriems buvo sunki neutropenija, ir tuos, kuriems jos nebuvo), 11 % (4 % kursų) pasireiškė karščiavimas, 26 % (9 % kursų) infekcija. Be to, 5 % visų gydytų pacientų (1 % kursų) pasireiškė sepsis (žr. 4.4 skyrių).

Trombocitopenija

Sunki trombocitopenija (trombocitų skaičius $< 25 \times 10^9/l$) pasireiškė 25 % pacientų (8 % kursų), vidutinė (trombocitų skaičius $25-50,0 \times 10^9/l$) 25 % pacientų (15 % kursų). Sunkios trombocitopenijos pradžios mediana buvo 15-oji diena, jos trukmės mediana penkios dienos. Trombocito perpylimai atlikti 4 % kursų. Pranešimai apie reikšmingas pasekmes, susijusias su trombocitopenija, įskaitant mirties atvejus dėl kraujavimo iš naviko, buvo nedažni.

Anemija

37 % pacientų (14 % kursų) pasireiškė vidutinė ar sunki anemija ($Hb < 8,0 \text{ g/dl}$). Eritrocitų perpilta 52 % pacientų (21 % kursų).

Nehematologiniai nepageidaujami reiškiniai

Dažnai pasireiškęs nehematologinis nepageidaujamas poveikis buvo virškinimo trakto sutrikimai: pykinimas (52 %), vėmimas (32 %), viduriavimas (18 %), vidurių užkietėjimas (9 %) ir mukozitas (14 %). Sunkaus (3 arba 4 laipsnio) pykinimo, vėmimo, viduriavimo ir mukozito atvejai buvo atitinkamai 4 %, 3 %, 2 % ir 1 %.

Lengvas pilvo skausmas pasireiškė 4 % pacientų.

Gydymo topotekanu metu nuovargis pasireiškė maždaug 25 %, o astenija apie 16 % pacientų. Abiejų, sunkaus (3 arba 4 laipsnio) nuovargio ir astenijos dažnis buvo 3 %.

Visiška ar žymi alopecija buvo stebėta 30 % pacientų, dalinė alopecija 15 % pacientų.

Kiti sunkūs reiškiniai, registruoti kaip susiję arba galimai susiję su topotekanu, buvo anoreksija (12 %), bendras negalavimas (3 %) ir hiperbilirubinemija (1 %).

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, anafilaksines reakcijas, stebėtos retai. Klinikinių tyrimų duomenimis, išbėrimas stebėtas 4 %, o niežulys 1,5 % pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Buvo pranešta apie perdozavimo atvejus pacientams, gydytiems topotekanu į veną (dozė iki 10 kartų didesnė už rekomenduojamą) ir topotekano kapsulėmis (dozė iki 5 kartų didesnė už rekomenduojamą). Stebėti perdozavimo požymiai ir simptomai atitinka žinomus su topotekanu susijusius nepageidaujamas reiškinius (žr. 4.8 skyrių). Svarbiausios tikėtinos komplikacijos perdozavimo atveju yra kaulų čiulpų slopinimas ir mukozitas. Be to, buvo pranešta apie kepenų fermentų kiekio padidėjimą vartojant topotekano į veną.

Priešnuodis, tinkamas topotekano perdozavimo atveju, nežinomas. Tolesnis gydymas turi būti skiriamas, atsižvelgiant į klinikinės indikacijos arba nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu tokios yra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti antinavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas: L01XX17.

Veikimo mechanizmas

Topotekano antinavikinis poveikis susijęs su topoizomerazės-I slopinimu. Topoizomerazė-I yra fermentas, labai susijęs su DNR replikacija, kadangi mažina sukimosi įtampos jėgą, atsirandančią priešais judantį replikacijos išsišakojimą. Topotekanas slopina topoizomerazę-I, stabilizuodamas šio fermento ir nutrauktos DNR grandinės kovalentinį kompleksą, kuris yra katalizinio mechanizmo tarpinė grandis. Dėl topoizomerazės-I slopinimo topotekanu ląstelėje sužadinamas su baltymu susijusios DNR viengubos grandinės nutrūkimas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Kiaušidžių vėžio recidyvas

Palyginamojo topotekano ir paklitakselio poveikio tyrimo metu pacientėms, anksčiau gydytoms nuo kiaušidžių vėžio chemoterapiniais platinos preparatais (atitinkamai $n = 112$ ir 114), atsako į gydymą dažnis (95 % patikimumo intervalas) buvo atitinkamai 20,5 % (13 %, 28 %) ir 14 % (8 %, 20 %), laikotarpio iki ligos progresavimo mediana atitinkamai 19 ir 15 savaičių (santykinė rizika 0,7 [0,6, 1,0]). Bendro išgyvenamumo mediana topotekano grupėje buvo 62, paklitakselio 53 savaitės (santykinė rizika 0,9 [0,6, 1,3]).

Atsako į gydymą dažnis visoje kiaušidžių vėžio programoje ($n = 392$, visos anksčiau gydytos cisplatina arba cisplatina ir paklitakseliu) buvo 16 %. Laikotarpio iki atsako į gydymą mediana klinikiuose tyrimuose buvo 7,6—11,6 savaitės. Pacientėms, kurios buvo atsparios cisplatinai arba kurių liga recidyvavo per tris mėnesius po gydymo cisplatina ($n = 186$), atsako dažnis buvo 10 %.

Šie duomenys vertinami, atsižvelgiant į bendrą vaistinio preparato saugumo pobūdį, ypač į reikšmingą toksinį poveikį kraujodarai (žr. 4.8 skyrių).

Buvo atlikta papildoma retrospektyvinė 523 pacienčių, kurioms recidyvavo kiaušidžių vėžys, duomenų analizė. Bendrai stebėti 87 pilno ir dalinio atsako į gydymą atvejai, iš kurių 13 pasireiškė penkto ir šešto, trys vėlesnių gydymo kursų metu. Pacienčių, kurioms buvo skirti daugiau kaip šeši gydymo ciklai, 91 % dalyvavo tyrime iki galo (kaip planuota) arba buvo gydomos iki ligos progresavimo ir tik 3 % pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių.

SPV recidyvas

III fazės tyrimo (478 tyrimas) metu buvo palygintas gydymas geriamuoju topotekanu kartu su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP) ($n = 71$) su viena GPP ($n = 70$) pacientams, kuriems liga recidyvavo po pirmos eilės gydymo (pacientams, vartojusiems geriamąjį topotekaną kartu su GPP, laikotarpio iki ligos progresavimo [LLP] po pirmos eilės gydymo mediana buvo 84 dienos, o taikant vien GPP, 90 dienų) ir kuriems netiko pakartotinė chemoterapija į veną. Pacientų, gydytų geriamuoju topotekanu ir GPP, grupėje statistiškai reikšmingiau pailgėjo bendras išgyvenamumas, palyginti su ta grupe pacientų, kuriems buvo taikyta tik GPP (*logaritmínio rango* $p = 0,0104$). Nekoreguotas rizikos santykis geriamojo topotekano ir GPP grupėje, palyginti su vienos GPP grupe, buvo 0,64 (95 % PI: 0,45, 0,90). Pacientų, gydytų geriamuoju topotekanu kartu su GPP, išgyvenamumo mediana buvo 25,9 savaitės (95 % PI: 18,3, 31,6), o pacientų, kuriems buvo taikyta vien GPP ($p = 0,0104$), 13,9 savaitės (95 % PI: 11,1, 18,6).

Objektyviai įvertinti pacientų simptomų savistabos pranešimai parodė pastovią simptomų gerėjimo tendenciją vartojant geriamąjį topotekaną kartu su GPP.

Buvo atliktas vienas II fazės tyrimas (065 tyrimas) ir vienas III fazės tyrimas (396 tyrimas), kurių metu buvo įvertintas geriamojo topotekano ir į veną leidžiamo topotekano veiksmingumas pacientams, kuriems liga recidyvavo praėjus ≥ 90 dienų po ankstesnio vieno chemoterapijos kurso pabaigos (žr. 1 lentelę). Abiejų šių tyrimų metu pacientų simptomų savistabos pranešimai, naudojant objektyvią vertinimų skalę, parodė, kad ir geriamasis, ir į veną leidžiamas topotekanas panašiai palengvino simptomus pacientams, kuriems recidyvavo jautrus SPV.

1 lentelė. Pacientų, sergančių SPV, gydytų geriamuoju ar į veną leidžiamu topotekanu, išgyvenamumo, atsako dažnio ir laikotarpio iki ligos progresavimo duomenų suvestinė

	065 tyrimas		396 tyrimas	
	Geriamasis topotekanas	Į veną leidžiamas topotekanas	Geriamasis topotekanas	Į veną leidžiamas topotekanas
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Vidutinis išgyvenamumas (savaitės) (95 % PI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Rizikos koeficientas (95% PI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Atsako dažnis (%) (95 % PI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Atsako dažnio skirtumas (95 % PI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo (savaitės) (95 % PI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N – bendras gydytų pacientų skaičius.

PI – patikimumo intervalas.

Kito atsitiktinių imčių III fazės tyrimo metu buvo palygintas į veną leidžiamas (i.v.) topotekano veiksmingumas su ciklofosfamido, doksorubicino ir vinkristino (CAV) veiksmingumu pacientams, kuriems atsirado gydymui jautraus SPV recidyvas. Bendras atsako dažnis pacientų, gydytų topotekanu, grupėje buvo 24,3 %, palyginti su 18,3 % pacientų, gydytų CAV, grupėje. Vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo buvo panašus abiejose pacientų grupėse (atitinkamai 13,3 ir 12,3 savaitės). Vidutinis išgyvenamumo laikas abiejose grupėse buvo atitinkamai 25,0 ir 24,7 savaitės). Išgyvenamumo galimybės santykis į veną leidžiamas (i.v.) topotekano, palyginti su CAV, grupėje buvo 1,04 (95 % PI: 0,78–1,40).

Gydomų pagal kombinuotą smulkialąstelinio plaučių vėžio gydymo programą (n = 480), pacientų, kurių liga recidyvavo, bet pirmos eilės gydymas buvo veiksmingas, grupėje atsako į topotekaną santykis buvo 20,2 %. Išgyvenamumo mediana buvo 30,3 savaitės (95 % PI: 27,6, 33,4).

Pacientų, sergančių atspariu SPV (kuriems pirmos eilės gydymas buvo neveiksmingas) atsakos į topotekaną santykis buvo 4,0 %.

Gimdos kaklelio vėžys

Ginekologų onkologų grupės (GOG 0179) atlikto III fazės klinikinio palyginamojo atsitiktinių imčių tyrimo metu gydymas topotekanu ir cisplatina (n = 147) buvo palygintas su gydymu vien tik cisplatina (n = 146), skiriant jį pacientėms, sergančioms histologiškai patvirtintu persistuojančiu recidyvavusiu arba IVB stadijos gimdos kaklelio vėžiu, kai gydymas operacija ir (arba) švitinimu buvo negalimas. Topotekanas kartu su cisplatina pasižymėjo statistiškai reikšmingu palankiu poveikiu, vertinant bendrą išgyvenamumą ir palyginant su gydymu vien tik cisplatina, pakoregavus pagal tarpines analizes (logaritminio rango p = 0,033).

2 lentelė. Klinikinio tyrimo GOG-0179 rezultatai

ITT populiacija		
	Cisplatina 50 mg/m² 1-ąją gydymo kurso dieną, kas 21 dieną	Cisplatina 50 mg/m² 1-ąją gydymo kurso dieną + topotekanas 0,75 mg/m² 1-3 gydymo kurso dieną, kas 21 dieną
Išgyvenamumas (mėnesiai)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % PI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,76 (0,59, 0,98)	
Logaritminio rango p reikšmė	0,033	
Pacientės, kurioms prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija cisplatina ir spindulinis gydymas		
	Cisplatina	Topotekanas/cisplatina
Išgyvenamumas (mėnesiai)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % PI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Rizikos koeficientas(95 % PI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientės, kurioms prieš tai buvo taikyta chemoradioterapija cisplatina ir spindulinis gydymas		
	Cisplatina	Topotekanas/cisplatina
Išgyvenamumas(mėnesiai)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % PI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Ištyrus pacientes (n = 39), kurioms praėjus mažiau kaip 180 dienų po chemoterapijos navikas recidyvavo, toje pacienčių grupėje, kur taikytas gydymas topotekanu ir cisplatina, išgyvenamumas (mediana) buvo 4,6 mėnesio (95 % PI: 2,6; 6,1); o pacienčių, gydytų tik cisplatina, grupėje išgyvenamumas (mediana) buvo 4,5 mėnesio (95 % PI: 2,9; 9,6). Rizikos koeficientas buvo 1,15 (0,59; 2,23). Pacienčių (n = 102), kurioms navikas recidyvavo praėjus daugiau kaip 180 dienų po chemoterapijos, grupėje, ir kur taikytas gydymas topotekanu ir cisplatina, išgyvenamumas (mediana) buvo 9,9 mėnesio (95 % PI: 7; 12,6); o pacienčių, gydytų tik cisplatina, grupėje išgyvenamumas (mediana) buvo 6,3 mėnesio (95 % PI.: 4,9; 9,5). Rizikos koeficientas buvo 0,75 (0,49; 1,16).

Vaikų populiacija

Taip pat buvo tirtas topotekano vartojimas vaikams ir paaugliams, tačiau duomenų apie jo veiksmingumą ir saugumą yra maži.

Atliekant atvirą tyrimą, kuriame dalyvavo vaikai ir paaugliai (n = 108, nuo kūdikių iki 16 metų), sergantys recidyvavusiais ar progresuojančiais solidiniais navikais, topotekanas buvo skiriamas penkias dienas pradėdant nuo 2,0 mg/m² dozės, suleidžiamos infuzija per 30 min.; gydymas kartojamas kas tris savaitės ir tęsiamas iki vienerių metų, atsižvelgiant į rezultatus. Navikai buvo tokie: *Ewing sarkoma* (pirminis neuroektodermos navikas), neuroblastoma, osteoblastoma ir rabdomyosarkoma. Priešvėžinis poveikis pirmiausia pasireiškė sergantiems neuroblastoma. Topotekano toksinis poveikis vaikams, sergantiems recidyvavusiais ir atspariais gydymui solidiniais navikais, buvo panašus į toksinį poveikį suaugusiems žmonėms. Šio tyrimo metu keturiasdešimt šeši (43 %) pacientai gavo granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-CSF) po 192 (42,1 %) kursų, šešiasdešimt penkiems (60 %) buvo atliekamos eritrocitų masės transfuzijos, ir penkiasdešimčiai (46 %) – trombocitų masės transfuzijos po 139 ir 159 kursų (30,5 % ir 34,9 % atitinkamai). Atliekant farmakokinetikos tyrimą su vaikais, sergančiais atspariais gydymui solidiniais navikais, remiantis toksiniu kaulų čiulpus slopinančiu poveikiu, didžiausia nustatyta toleruojama dozė, skiriant kartu G-CSF buvo nustatyta 2,0 mg/m² per parą ir 1,4 mg/m² per parą be G-CSF (žr. 5.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Penkias dienas kasdien infuzuojant po 0,5-1,5 mg/m² topotekano į veną (infuzijos trukmė – 30 min.), nustatytas didelis topotekano klirensas iš plazmos (62 l/val. [SN 22] (atitinka maždaug 2/3 per kepenis pratekančio kraujo tūrio). Topotekano pasiskirstymo tūris taip pat yra didelis (maždaug 132 l [SN 57]), o pusinis periodas palyginti trumpas (2–3 val.). Farmakokinetikos parametrus per penkias vartojimo dienas palyginimas kokių nors farmakokinetikos pokyčių neparodė. Plotas po topotekano koncentracijos laiko atžvilgiu kreive didėja maždaug proporcingai dozei. Vartojant kartotines vaistinio preparato dozes kasdien, topotekanas beveik arba visai nesikaupia organizme ir nėra kokių nors farmakokinetikos pokyčių po kartotinių dozių. Iki klinikinių tyrimų duomenimis, nedaug topotekano jungiasi su plazmos baltymais (35 %) ir šis vaistinis preparatas gana homogeniškai pasiskirsto kraujo ląstelėse ir plazmoje.

Biotransformacija

Topotekano eliminacija žmogaus organizme ištirta tik iš dalies. Pagrindinis topotekano klirenso būdas – laktono žiedo hidrolizė suformuojant atviro žiedo karboksilatą.

Mažiau kaip 10 % pašalinamo topotekano metabolizuojama tokiu būdu: šlapime, išmatose ir plazmoje randama N-desmetil metabolito, kuris ląstelių bandinyje buvo tiek pat ar kiek mažiau aktyvus, kaip ir pagrindinis metabolitas. Pagrindinio metabolito ir nepakitusio vaistinio preparato AUC santykis buvo < 10 % ir topotekalui, ir topotekano laktonui. Šlapime randama topotekano O-gliukuronizuoto metabolito ir N-desmetil topotekano.

Eliminacija

Visas medžiagų, susijusių su topotekanu, utilizavimas po penkių kasdieninių topotekano dozių į veną, sudarė 71–76 % gautos dozės. Su šlapimu buvo pašalinta maždaug 51 % nepakitusio topotekano ir 3% N-desmetil topotekano. Su išmatomis nepakitusio topotekano pašalinta 18 %, o N-desmetil topotekano 1,7 %. Visas N-desmetil metabolitas vidutiniškai sudarė mažiau kaip 7 % (4–9 %) visų su topotekanu susijusių medžiagų, aptinktų šlapime ir išmatose. Topotekano O-gliukuronido ir N-desmetil topotekano O-gliukuronido šlapime buvo mažiau kaip 2,0 %.

Tyrimų *in vitro* duomenys, gauti naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, rodo, kad susiformuoja nedaug N-desmetilinto topotekano. *In vitro* topotekanas neslopina nei žmogaus citochromo P450 fermentų CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ar CYP4A, nei citozolinių fermentų dihidropirimidino ar ksantino oksidazės.

Vartojant topotekaną kartu su cisplatina (cisplatina – pirmą gydymo kurso dieną, topotekanas – pirmą–penktą gydymo kurso dienomis), penktą dieną topotekano klirensas buvo sumažėjęs, palyginti su pirmąja diena (19,1 l/h/m², palyginti su 21,3 l/h/m² [n = 9]) (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), organizme topotekano klirensas iš plazmos, palyginti su kontrolinės grupės pacientų, buvo maždaug 67 %. Topotekano pusinės eliminacijos periodas buvo maždaug 30 % ilgesnis, tačiau aiškaus pasiskirstymo tūrio pokyčio nenustatyta. Bendras (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano klirensas iš kepenų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų plazmos, palyginti su kontrolinės grupės pacientų, buvo mažesnis tik maždaug 10 %.

Inkstu funkcijos sutrikimas

Topotekano klirensas iš pacientų, sergančių inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas – 41–60 ml/min.), plazmos, palyginti su kontrolinės grupės pacientų, sumažėjo maždaug 67 %. Šiek tiek mažesnis buvo pasiskirstymo tūris, todėl pusinės eliminacijos periodas tik 14 % ilgesnis. Topotekano klirensas iš pacientų, sergančių vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, plazmos, palyginti su kontrolinės grupės pacienčių, sumažėjo 34 %, o vidutinis pusinės eliminacijos periodas pailgėjo nuo 1,9 valandos iki 4,9 valandos.

Amžius/svoris

Populiacijos tyrimo duomenimis, kai kurie veiksniai, įskaitant amžių, svorį ir ascitas, neturėjo reikšmingos įtakos visam topotekano (aktyvios ir neaktyvios formos) klirensui.

Vaikų populiacija

Dviejų tyrimų metu buvo tirta topotekano farmakokinetika, leidžiant 30 min. trukmės infuzijas penkias dienas iš eilės. Vieno tyrimo metu buvo skiriamos nuo 1,4 iki 2,4 mg/m² dozės vaikams (nuo 2 iki 12 metų, n = 18), paaugliams (nuo 12 iki 16 metų, n = 9) ir jaunuoliams (nuo 16 iki 21 metų, n = 9), sergantiems atspariais gydymui solidiniais navikais. Antrojo tyrimo metu buvo skiriamos nuo 2,0 iki 5,2 mg/m² dozės vaikams (n = 8), paaugliams (n = 3) ir jaunuoliams (n = 3), sergantiems leukemija. Šie tyrimai neparodė aiškių topotekano farmakokinetikos skirtumų skiriant jį vaikams, paaugliams ir jaunuoliams, sergantiems solidiniais navikais ar leukemija, bet duomenų yra per mažai, kad būtų galima padaryti galutines išvadas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl veikimo mechanizmo topotekanas yra genotoksiškas žinduolių ląstelėms (pelių limfomos ląstelėms ir žmogaus limfocitams) *in vitro* ir pelių kaulų čiulpų ląstelėms *in vivo*. Taip pat nustatyta, kad žiurkių ir triušių embrionai ar vaisiai, paveikti topotekano, žūsta.

Atliekant topotekano toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis, poveikio patinų ir patelių vislumui nenustatyta, tačiau patelėms buvo nustatyta papildoma ovuliacija ir šiek tiek padidėjusi išankstinė implantacija.

Galimas kancerogeninis topotekano poveikis netirtas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vyno rūgštis (E334)
Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koregavimui)
Natrio hidroksidas (E524) (pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
30 mėnesių.

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo laikas turi būti ne ilgesnis kaip 12

valandų, laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, arba 24 valandos, laikant 2 °C—8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kada tirpalas buvo skiedžiamas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C—8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Bespalvis I tipo stiklo flakonai su bromobutilo gumos kamšteliu, aliuminine plomba ir nuplėšiamu polipropileno dangteliu. Kiekviename flakone yra 1 ml arba 4 ml koncentrato.

Topotekan Teva išleidžiamos pakuotėmis, kuriose yra 1 arba 5 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrosios atsargumo priemonės

Reikia laikytis įprastų darbo su vaistiniais preparatais nuo vėžio ir jų atliekų sunaikinimo taisyklių:

- Personalas turi būti apmokytas ruošti šį vaistinį preparatą.
- Su šiuo vaistiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.
- Personalas, dirbantis su šiuo vaistiniu preparatu, turi dėvėti specialius darbo apsaugos drabužius ir priemones, įskaitant kaukes, akinius, pirštines.
- Atsitiktinai ant odos ar į akis patekusį vaistinį preparatą reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.
- Visas vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotas priemonės (įskaitant pirštines) reikia sudėti į labai pavojingoms atliekoms skirtus maišus ir sudeginti aukštoje temperatūroje. Skystas atliekas galima nuplauti dideliu vandens kiekiu.

Skiedimo instrukcijos

1 mililitre gelsvos spalvos koncentrato yra 1 mg topotekano. Reikiamas šio tirpalo tūris praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu injekcijoms arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu injekcijoms, kad galutinė tirpalo injekcijoms/infuzijoms koncentracija būtų 25—50 mikrogramų/ml.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui
EU/1/09/552/001- 1 flakonai

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

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui

EU/1/09/552/003- 1 flakonas

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA DATA

Registravimo data 2009 m. rugsėjo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Netaikoma.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Topotecanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 1 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).
Kiekviename flakone 1 ml koncentrato yra 1 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis (E334), vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koregavimui), natrio hidroksidas (E524) (pH koregavimui) ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas 1 ml (1 mg topotekano)
5 flakonai po 1 ml (1 mg topotekano)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINĖ MEDŽIAGA, specialios tvarkymo instrukcijos (žr. pakuotės lapelį).

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Dėl praskiesto tirpalo tinkamumo laiko žr. pakuotės lapelį.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C—8 °C). Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/552/001 – 1 flakonas
EU/1/09/552/002 – 5 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Topotecanum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

Citotoksinė medžiaga

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Topotecanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 1 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).
Kiekviename flakone 4 ml koncentrato yra 4 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis (E334), vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koregavimui), natrio hidroksidas (E524) (pH koregavimui) ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas 4 ml (4 mg topotekano)
5 flakonai po 4 ml (4 mg topotekano)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

CITOTOKSINĖ MEDŽIAGA, specialios tvarkymo instrukcijos (žr. pakuotės lapelį).

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Dėl praskiesto tirpalo tinkamumo laiko žr. pakuotės lapelį.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C—8 °C). Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/552/003 – 1 flakonas
EU/1/09/552/004 – 5 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti..

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Topotecanum
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

4 ml

6. KITA

Citotoksinė medžiaga

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui Topotekanas (*Topotecanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Topotecan Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Topotecan Teva
3. Kaip vartoti Topotecan Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Topotecan Teva
6. Kita informacija

1. Kas yra Topotecan Teva ir kam jis vartojamas

Topotecan Teva veiklioji medžiaga yra topotekanas, kuris padeda sunaikinti navikų ląsteles.

Topotecan Teva vartojamas gydyti:

- **kiaušidžių vėžį arba smulkialąstelinį plaučių vėžį**, kuris atsinaujino po chemoterapijos;
- **pažengusį gimdos kaklelio vėžį**, jei negalima atlikti operacijos arba taikyti spindulinio gydymo. Gydant kiaušidžių vėžį, Topotecan Teva derinamas su kitu vaistu, vadinamu cisplatina.

2. Kas žinotina prieš vartojant Topotecan Teva

Topotecan Teva vartoti negalima:

- jeigu yra alergija topotekanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs maitinate krūtimi;
- jeigu Jūsų kraujo ląstelių skaičius per mažas. Apie tai Jums pasakys gydytojas, remdamasis paskutiniojo kraujo tyrimo duomenimis.

→**Pasakykite gydytojui**, jei manote, kad Jums tinka kuris nors iš čia išvardytų punktų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju ar slaugytoja prieš pradėdami vartoti Topotecan Teva:

- jeigu sergate inkstų liga. Gali prireikti koreguoti Jūsų Topotecan Teva dozę. Topotecan Teva nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu inkstų nepakankamumu;
- jeigu sergate kepenų liga. Gali prireikti koreguoti Jūsų Topotecan Teva dozę. Topotecan Teva vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nerekomenduojama;
- jeigu šiuo metu sergate plaučių liga arba jeigu Jums yra buvęs paskirtas spindulinis gydymas arba vaistai, kurie veikia plaučius (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu Jums yra neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu labai prastai jaučiatės.

Kiti vaistai ir Topotecan Teva

Pasakykite gydytojui, jei vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Topotecan Teva nėščioms moterims vartoti negalima, nebent tikrai būtina. Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Galinčios pastoti moterų gydymo metu turi vartoti efektyvias kontraceptines priemones.

Pacientai vyrai, kurie nori tapti tėvais, turi pasitarti su gydytoju šeimos planavimo ir gydymo klausimais.

Nemaitinkite krūtimi, jei esate gydoma Topotecan Teva.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Topotecan Teva, žmonės gali jausti nuovargį arba silpnumą.

Jei tai jaučiate, nevairuokite transporto priemonių ir nevaldykite mechanizmų.

Topotecan Teva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Topotecan Teva

Jūsų Topotecan Teva dozė priklausys nuo:

- gydomos ligos
- Jūsų kūno paviršiaus ploto (m²)
- kraujo tyrimo, atliekamo prieš pradėdant gydyti, duomenų
- gydymo toleravimo.

Kiaušidžių ir smulkialąstelinis plaučių vėžys:

Įprasta dozė yra 1,5 mg/m² kūno paviršiaus ploto vieną kartą per parą. Jums bus skirtas gydymas vieną kartą per parą 5 dienas iš eilės. Tokie gydymo kursai paprastai kartojami kas 3 savaites.

Gimdos kaklelio vėžys:

Įprasta dozė yra 0,75 mg/m² kūno paviršiaus ploto vieną kartą per parą. Jums bus skirtas gydymas vieną kartą per parą 3 dienas iš eilės. Tokie gydymo kursai paprastai kartojami kas 3 savaites.

Gydant gimdos kaklelio vėžį, Topotecan Teva derinamas su kitu priešvėžiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra cisplatinos. Daugiau informacijos apie cisplatiną pateikta atitinkamame pakuotės lapelyje.

Vaikų gydymo Topotecan Teva patirties yra nedaug, todėl juo vaikų gydyti nerekomenduojama.

Kaip paruoštas Topotecan Teva

Topotecan Teva tiekiamas koncentrato infuziniam tirpalui pavidalu. Prieš vartojimą koncentratą būtina praskiesti.

Kaip skiriamas Topotecan Teva

Gydytojas arba slaugytojas Jums infuzuos praskiestą Topotecan Teva tirpalą. Paprastai lašinė infuzija maždaug 30 minučių lašinama į ranką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Nedelsdami privalote pasakyti savo gydytojui jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių poveikių, kadangi gali prireikti hospitalizacijos ir netgi gali grėsti pavojus gyvybei.

- **Infekcijos** (labai dažni (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių)), kurių požymiai yra:
 - karščiavimas
 - smarkiai pablogėjusi bendra būklė
 - vietiniai simptomai, tokie kaip gerklės ar burnos skausmas, arba deginimas šlapinantis
 - stiprus pilvo skausmas, karščiavimas ir galbūt viduriavimas (retai su krauju) gali būti žarnyno uždegimo (neutropeninio kolito) požymiai.

Topotecan Teva gali sumažinti Jūsų atsparumą infekcijoms.

- **Plaučių uždegimas** (reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)), kurio požymiai yra:
 - kvėpavimo pasunkėjimas
 - kosulys
 - karščiavimas

Šios sunkios būklės (intersticinės plaučių ligos) atsiradimo rizika yra didesnė, jei Jums yra plaučių problemų, arba jeigu Jums yra buvęs paskirtas spindulinis gydymas arba vaistai, kurie veikia plaučius (taip pat žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Topotecan Teva“).

Kiti Topotecan Teva šalutiniai poveikiai apima:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių):

- Bendras silpnumas ir nuovargis, kurie gali būti raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo (anemijos) požymiai. Kai kuriais atvejais Jums gali prireikti perpilti kraują.
- Neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas, kartais sunkus, atsirandantis dėl kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo ląstelių (trombocitų) sumažėjimo.
- Neįprastai mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija, neutropenija), dėl ko gali atsirasti karščiavimas ir infekcijos požymiai (febrilinė neutropenija).
- Svorio mažėjimas ir apetito netekimas (anoreksija), nuovargis, silpnumas.
- Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, skrandžio skausmas, vidurių užkietėjimas.
- Burnos, gerklės, liežuvio, dantenu uždegimas ir opos (mukozitas).
- Karščiavimas.
- Plaukų slinkimas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 žmonių):

- Visų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (pancitopenija).
- Alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant bėrimą).
- Pageltusi oda (gelta), sukelta pakitusios kepenų funkcijos.
- Niežulys (pruritas).
- Raumenų skausmas.
- Sunki infekcija (sepsis).
- Prasta savijauta (negalavimas).

Reti (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 1 000 žmonių):

- Sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos, sukeliančios lūpų, veido arba kaklo patinimą, dėl ko labai pasunkėja kvėpavimas, atsiranda odos bėrimas arba dilgėlinė, anafilaksinis šokas (žymus kraujospūdžio sumažėjimas, blyškumas, sujaudinimas, retas pulsas, sumažėjęs suvokimas).
- Staigus odos ir gleivinių (pvz., burnos ir liežuvio) patinimas dėl skysčių susilaikymo organizme (angioneurozinė edema).
- Niežintis bėrimas (ar dilgėlinė).

Labai reti (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 000 žmonių):

- Kraujo išsiliejimas į audinius (ekstravazacija).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Stiprus skrandžio skausmas, pykinimas, vėmimas krauju, juodos arba su krauju išmatos (galimi virškinimo trakto perforacijos simptomai).
- Skausmas burnoje, sunkumas ryjant, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kraujingos išmatos (galimi burnos, skrandžio ir (arba) žarnų gleivinės uždegimo požymiai ir simptomai [gleivinės uždegimas]).

Pasakykite gydytojui, jei bet kuris iš šių reiškinių Jums kelia nerimą.

Jei Jūs gydotės nuo gimdos kaklelio vėžio, Jums gali pasireikšti kito vaistinio preparato (cisplatinos), kurį gausite kartu su Topotecan Teva, šalutinis poveikis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Topotecan Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo laikas turi būti ne ilgesnis kaip 12 valandų, laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, arba 24 valandos, laikant 2 °C—8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kada tirpalas buvo skiedžiamas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

Nevartokite Topotecan Teva, jei pastebėjote kokių nors matomų dalelių arba tirpalas yra neskaidrus.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis citotoksinėms medžiagoms taikomų vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Topotecan Teva sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra topotekano hidrochloridas. 1 ml koncentrato yra 1 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis (E334), vandenilio chlorido rūgštis (E507), natrio hidroksidas (E524) ir injekcinis vanduo.

Topotecan Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Topotecan Teva yra skaidrus gelsvas skystis bespalvio stiklo flakonuose su bromobutilo gumos kamšteliumi, aliuminine plomba ir nuplėšiamu polipropileno dangteliu.

Kiekviename flakone yra 1 ml koncentrato infuziniam tirpalui. Topotecan Teva tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 arba 5 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs
Tel: +43 1 97007 0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Topotecan Teva praskiedimo, laikymo ir atliekų tvarkymo instrukcija

Praskiedimo instrukcija

Koncentratas yra gelsvos spalvos, viename jo mililitre yra 1 mg topotekano. Reikiamas šio tirpalo tūris turi būti praskiedžiamas arba 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu natrio chlorido tirpalu arba 5 mg/ml (5 %) injekciniu gliukozės tirpalu, kad galutinė topotekano infuzinio tirpalo koncentracija būtų 25—50 mikrogramų/ml.

Praskiesto tirpalo laikymas

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo laikas turi būti ne ilgesnis kaip 12 valandų, laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, arba 24 valandos, laikant 2 °C—8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kada tirpalas buvo skiedžiamas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

Vaistinio preparato ruošimas ir atliekų tvarkymas

Reikia laikytis įprastų darbo su vaistiniais preparatais nuo vėžio ir jų atliekų tvarkymo taisyklių:

- Personalas turi būti apmokytas ruošti šį vaistinį preparatą.
- Su šiuo vaistiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.
- Personalas, dirbantis su šiuo vaistiniu preparatu jį skiedžiant, turi dėvėti specialius apsauginius drabužius ir priemones, įskaitant kaukes, akinius ir pirštines.

- Atsitiktinai ant odos ar į akis patekusį vaistinį preparatą reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.
- Visas vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotas priemonės (įskaitant pirštines) reikia sudėti į labai pavojingoms atliekoms skirtus maišus ir sudeginti aukštoje temperatūroje.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui Topotekanas (*Topotecanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Lapelio turinys?

1. Kas yra Topotecan Teva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Topotecan Teva
3. Kaip vartoti Topotecan Teva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Topotecan Teva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Topotecan Teva ir kam jis vartojamas

Topotecan Teva veiklioji medžiaga yra topotekanas, kuris padeda sunaikinti navikų ląsteles.

Topotecan Teva vartojamas gydyti:

- **kiaušidžių vėžį arba smulkialąstelinį plaučių vėžį**, kuris atsinaujino po chemoterapijos;
- **pažengusį gimdos kaklelio vėžį**, jei negalima atlikti operacijos arba taikyti spindulinio gydymo. Gydant kiaušidžių vėžį, Topotecan Teva derinamas su kitu vaistu, vadinamu cisplatina.

2. Kas žinotina prieš vartojant Topotecan Teva

Topotecan Teva vartoti negalima:

- jeigu yra alergija topotekanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs maitinate krūtimi;
- jeigu Jūsų kraujo ląstelių skaičius per mažas. Apie tai Jums pasakys gydytojas, remdamasis paskutiniojo kraujo tyrimo duomenimis.

→**Pasakykite gydytojui**, jei manote, kad Jums tinka kuris nors iš čia išvardytų punktų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Topotecan Teva:

- jeigu sergate inkstų liga. Gali prireikti koreguoti Jūsų Topotecan Teva dozę. Topotecan Teva nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu inkstų nepakankamumu;
- jeigu sergate kepenų liga. Gali prireikti koreguoti Jūsų Topotecan Teva dozę. Topotecan Teva vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nerekomenduojama;
- jeigu šiuo metu sergate plaučių liga arba jeigu Jums yra buvęs paskirtas spindulinis gydymas arba vaistai, kurie veikia plaučius (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu Jums yra neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu labai prastai jaučiatės.

Kiti vaistai ir Topotecan Teva

Pasakykite gydytojui, jei vartojate kitų vaistų arba dėl to nesate tikri.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Topotecan Teva nėščioms moterims vartoti negalima, nebent tikrai būtina. Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Galinčios pastoti moterys gydymo metu turi vartoti efektyvias kontraceptines priemones.

Pacientai vyrai, kurie nori tapti tėvais, turi pasitarti su gydytoju šeimos planavimo ir gydymo klausimais.

Nemaitinkite krūtimi, jei esate gydoma Topotecan Teva.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Topotecan Teva, žmonės gali jausti nuovargį arba silpnumą.

Jei tai jaučiate, nevairuokite transporto priemonių ir nevaldykite mechanizmų.

Topotecan Teva sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Topotecan Teva

Jūsų Topotecan Teva dozė priklausys nuo:

- gydomos ligos
- Jūsų kūno paviršiaus ploto (m^2)
- kraujo tyrimo, atliekamo prieš pradėdant gydyti, duomenų
- gydymo toleravimo.

Kiaušidžių ir smulkialąstelinis plaučių vėžys:

Įprasta dozė yra $1,5 \text{ mg}/m^2$ kūno paviršiaus ploto vieną kartą per parą. Jums bus skirtas gydymas vieną kartą per parą 5 dienas iš eilės. Tokie gydymo kursai paprastai kartojami kas 3 savaites.

Gimdos kaklelio vėžys:

Įprasta dozė yra $0,75 \text{ mg}/m^2$ kūno paviršiaus ploto vieną kartą per parą. Jums bus skirtas gydymas vieną kartą per parą 3 dienas iš eilės. Tokie gydymo kursai paprastai kartojami kas 3 savaites.

Gydant gimdos kaklelio vėžį, Topotecan Teva derinamas su kitu priešvėžiniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra cisplatinos. Daugiau informacijos apie cisplatiną pateikta atitinkamame pakuotės lapelyje.

Vaikų gydymo Topotecan Teva patirties yra nedaug, todėl juo vaikų gydyti nerekomenduojama.

Kaip paruoštas Topotecan Teva

Topotecan Teva tiekiamas koncentrato infuziniam tirpalui pavidalu. Prieš vartojimą koncentratą būtina praskiesti.

Kaip skiriamas Topotecan Teva

Gydytojas arba slaugytoja Jums infuzuos praskiestą Topotecan Teva tirpalą. Paprastai lašinė infuzija maždaug 30 minučių lašinama į ranką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkūs šalutiniai poveikiai

Nedelsdami privalote pasakyti savo gydytojui jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių poveikių, kadangi gali prireikti hospitalizacijos ir netgi gali grėsti pavojus gyvybei.

- **Infekcijos** (labai dažni (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių), kurių požymiai yra:
 - karščiavimas
 - smarkiai pablogėjusi bendra būklė
 - vietiniai simptomai, tokie kaip gerklės ar burnos skausmas, arba deginimas šlapinantis
 - stiprus pilvo skausmas, karščiavimas ir galbūt viduriavimas (retai su krauju) gali būti žarnyno uždegimo (neutropeninio kolito) požymiai.

Topotecan Teva gali sumažinti Jūsų atsparumą infekcijoms.

- **Plaučių uždegimas** (reti (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1000 žmonių), kurio požymiai yra:
 - kvėpavimo pasunkėjimas
 - kosulys
 - karščiavimas

Šios sunkios būklės (intersticinės plaučių ligos) atsiradimo rizika yra didesnė, jei Jums yra plaučių problemų, arba jeigu Jums yra buvęs paskirtas spindulinis gydymas arba vaistai, kurie veikia plaučius (taip pat žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Topotecan Teva“).

Kiti Topotecan Teva šalutiniai poveikiai apima:

Labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių):

- Bendras silpnumas ir nuovargis, kurie gali būti raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo (anemijos) požymiai. Kai kuriais atvejais Jums gali prireikti perpilti kraują.
- Neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas, kartais sunkus, atsirandantis dėl kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo ląstelių (trombocitų) sumažėjimo.
- Neįprastai mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija, neutropenija), dėl ko gali atsirasti karščiavimas ir infekcijos požymiai (febrilinė neutropenija).
- Svorio mažėjimas ir apetito netekimas (anoreksija), nuovargis, silpnumas.
- Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, skrandžio skausmas, vidurių užkietėjimas.
- Burnos, gerklės, liežuvio, dantenu uždegimas ir opos (mukozitas).
- Karščiavimas.
- Plaukų slinkimas.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 žmonių):

- Visų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (pancitopenija).
- Alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant bėrimą).
- Pageltusi oda (gelta), sukelta pakitusios kepenų funkcijos.
- Niežulys (pruritas).
- Raumenų skausmas.
- Sunki infekcija (sepsis).
- Prasta savijauta (negalavimas).

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 1 000 žmonių):

- Sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos, sukeliančios lūpų, veido arba kaklo patinimą, dėl ko labai pasunkėja kvėpavimas, atsiranda odos bėrimas arba dilgėlinė, anafilaksinis šokas (žymus kraujospūdžio sumažėjimas, blyškumas, sujaudinimas, retas pulsas, sumažėjęs suvokimas).
- Staigus odos ir gleivinių (pvz., burnos ir liežuvio) patinimas dėl skysčių susilaikymo organizme (angioneurozinė edema).
- Niežtintis bėrimas (ar dilgėlinė).

Labai reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau negu 1 iš 10 000 žmonių)

- Kraujo išsiliejimas į audinius (ekstravazacija).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Stiprus skrandžio skausmas, pykinimas, vėmimas krauju, juodos arba su krauju išmatos (galimi virškinimo trakto perforacijos simptomai).

- Skausmas burnoje, sunkumas ryjant, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kraujingos išmatos (galimi burnos, skrandžio ir (arba) žarnų gleivinės uždegimo požymiai ir simptomai [gleivinės uždegimas]).

Pasakykite gydytojui, jei bet kuris iš šių reiškinų Jums kelia nerimą.

Jei Jūs gydotės nuo gimdos kaklelio vėžio, Jums gali pasireikšti kito vaistinio preparato (cisplatinos), kurį gausite kartu su Topotecan Teva, šalutinis poveikis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Topotecan Teva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo laikas turi būti ne ilgesnis kaip 12 valandų, laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, arba 24 valandos, laikant 2 °C—8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kada tirpalas buvo skiedžiamas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

Nevartokite Topotecan Teva, jei pastebėjote kokių nors matomų dalelių arba tirpalas yra neskaidrus.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis citotoksinėms medžiagoms taikomų vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Topotecan Teva sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra topotekano hidrochloridas. 4 ml koncentrato yra 4 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis (E334), vandenilio chlorido rūgštis (E507), natrio hidroksidas (E524) ir injekcinis vanduo.

Topotecan Teva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Topotecan Teva yra skaidrus gelsvas skystis bespalvio stiklo flakonuose su bromobutilo gumos kamšteliumi, aliuminine plomba ir nuplėšiamu polipropileno dangteliu.

Kiekviename flakone yra 4 ml koncentrato infuziniam tirpalui. Topotecan Teva tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 arba 5 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem

Gamintojas

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
PO Box 552
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Teвa Фaрмaсoтoкeтe Бългapия EOOД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Topotecan Teva praskiedimo, laikymo ir atliekų sunaikinimo instrukcija

Praskiedimo instrukcija

Koncentratas yra gelsvos spalvos, viename jo mililitre yra 1 mg topotekano. Reikiamas šio tirpalo tūris turi būti praskiedžiamas arba 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu natrio chlorido tirpalu arba 5 mg/ml (5 %) injekciniu gliukozės tirpalu, kad galutinė topotekano infuzinio tirpalo koncentracija būtų 25—50 mikrogramų/ml.

Praskiesto tirpalo laikymas

Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas, už laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo laikas turi būti ne ilgesnis kaip 12 valandų, laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, arba 24 valandos, laikant 2 °C—8 °C temperatūroje, išskyrus atvejus, kada tirpalas buvo skiedžiamas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.

Vaistinio preparato ruošimas ir atliekų tvarkymas

Reikia laikytis įprastų darbo su vaistiniais preparatais nuo vėžio ir jų atliekų tvarkymo taisyklių:

- Personalas turi būti apmokytas ruošti šį vaistinį preparatą.
- Su šiuo vaistiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.
- Personalas, dirbantis su šiuo vaistiniu preparatu jį skiedžiant, turi dėvėti specialius apsauginius drabužius ir priemones, įskaitant kaukes, akinius ir pirštines.
- Atsitiktinai ant odos ar į akis patekusį vaistinį preparatą reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.
- Visas vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotas priemones (įskaitant pirštines) reikia sudėti į labai pavojingoms atliekoms skirtus maišus ir sudeginti aukštoje temperatūroje.