

## **I PRIEDAS**

### **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Potactasol 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Potactasol 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Potactasol 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename flakone yra 1 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu) (topotecanum).

Ištirpinus miltelius, 1 ml koncentrato yra 1 mg topotekano.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekviename flakone yra 0,52 mg (0,0225 mmol) natrio.

### Potactasol 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Viename flakone yra 4 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu) (topotecanum).

Ištirpinus miltelius, 1 ml koncentrato yra 1 mg topotekano.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekviename flakone yra 2,07 mg (0,09 mmol) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Geltoni milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Monoterapija topotekanu skiriama:

- pacientams, 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 po spindulinio gydymo recidyvavusiai arba IVB stadijos gimdos kaklelio karcinomai gydyti. Cisplatina anksčiau gydytos pacientės turi būti negydomos gana ilgą laikotarpį, kad šio vaistų derinio skyrimas būtų pagrįstas (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Topotekanas vartojamas tik specializuotuose citotoksinės chemoterapijos skyriuose. Topotekanas vartojamas tik stebint gydytojų, turinčiam patirties 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 didesnis arba lygus  $1,5 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius – didesnis arba lygus  $100 \times 10^9/l$ , hemoglobino kiekis – didesnis arba lygus 9 g/dl (po transfuzijos, jei ji reikalinga).

#### 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. Nuo vieno iki kito gydymo kurso pradžios turi praėti 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 infuzuoti tol, kol neutrofilų skaičius bus  $\geq 1 \times 10^9/l$ , trombocitų  $\geq 100 \times 10^9/l$ , o hemoglobino koncentracija  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (jei būtina – po kraujo perpylimo).

Taikant įprastus onkologijoje neutropenijos gydymo metodus, reikia arba vartoti topotekaną kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz., granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi, angl. G-CSF), arba sumažinti dozę, kad būtų palaikomas neutrofilų skaičius.

Jei nusprendžiama sumažinti dozę pacientams, kuriems sunki neutropenija (neutrofilų skaičius  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) truko septynias dienas ar ilgiau, arba kuriems buvo su karščiavimu ar infekcija susijusi sunki neutropenija, arba kuriems dėl neutropenijos vaistinio preparato vartojimą teko atidėti, paros dozę reikia sumažinti  $0,25 \text{ mg/m}^2$  iki  $1,25 \text{ mg/m}^2$  per parą (arba prireikus vėliau dar mažinti iki  $1 \text{ mg/m}^2$  per parą).

Panašiai vaistinio preparato dozes reikėtų mažinti ir tada, kai trombocitų sumažėja iki  $< 25 \times 10^9/l$ . Atliekant klinikinius tyrimus, topotekano toliau buvo nebevartojama, jei sumažinus dozę iki  $1 \text{ mg/m}^2$  per parą ją ir toliau reikėjo mažinti, kad susilpnėtų nepageidaujamas poveikis.

#### Gimdos kaklelio vėžys

##### *Pradinė dozė*

Rekomenduojama topotekano dozė yra  $0,75 \text{ mg/m}^2$  per parą, skiriant pirmąją, antrąją ir trečiąją dieną 30 minučių trukmės intravenine infuzija. Cisplatina skiriama intravenine infuzija pirmąją gydymo kurso dieną, jos dozė –  $50 \text{ mg/m}^2$  per parą, ji infuzuojama po topotekano. Šeši tokio gydymo kursai kartojami kas 21 dieną arba kol liga progresuoja.

##### *Vėlesnės dozės*

Topotekanas pakartotinai turėtų būti skiriamas tik tada, kai neutrofilų skaičius kraujyje tampa  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius –  $\geq 100 \times 10^9/l$ , hemoglobino kiekis –  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (jei būtina, po kraujo perpylimo).

Taikant įprastus onkologijoje neutropenijos gydymo metodus, reikia arba vartoti topotekaną kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz., G-CSF), arba sumažinti dozę, kad būtų palaikomas neutrofilų skaičius.

Jei nusprendžiama sumažinti dozę pacientams, kurioms sunki neutropenija (neutrofilų skaičius  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) truko septynias dienas ar ilgiau, arba kurioms buvo su karščiavimu ar infekcija susijusi sunki neutropenija, arba kurioms dėl neutropenijos vaistinio preparato vartojimą teko atidėti, kitų gydymo kursų metu dozę reikia sumažinti 20 % iki  $0,60 \text{ mg/m}^2$  per parą (jei būtina, vėliau dar mažinti iki  $0,45 \text{ mg/m}^2$  per parą).

Jei trombocitų skaičius kraujyje sumažėja daugiau kaip iki  $25 \times 10^9/l$ , dozes reikia mažinti panašiai.

### Ypatingos populiacijos

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

##### *Monoterapija (kiaušidžių ir smulkialąstelinis 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 dozę reikia mažinti pacientams, kuriems yra vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas. Taikant monoterapiją pacientams, sergantiems smulkialąstelinio plaučių vėžiu ir esant kreatinino klirensui 20-39 ml/min., rekomenduojama topotekano dozė yra 0,75 mg/m<sup>2</sup> 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 serumo kreatininas viršija 1,5 mg/dl, rekomenduojama peržiūrėti visą informaciją apie cisplatinos vartojimą ir nuspręsti, ar toliau skirti tą pačią cisplatinos dozę, ar ją mažinti. Nepakanka duomenų apie gimdos kaklelio vėžio gydymą vien tik topotekanu, jei cisplatina toliau nebeskiriama.

#### *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/m<sup>2</sup> topotekano dozė per parą į veną, kas tris savaites po penkias dienas. Buvo pastebėtas topotekano klirenso 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  $\geq 10$  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

Potactasol skirtas leisti į veną, prieš tai ištirpinus ir praskiedus. Prieš vartojant jį būtina ištirpinti ir po to praskiesti (žr. 6 skyrių).

#### *Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą*

Ištirpinti miltelius ir atskiesti šį vaistinį preparatą turi išmokytas personalas. Šį vaistinį preparatą reikia ruošti specialiai tam įrengtoje vietoje aseptinėmis sąlygomis.

Reikia dėvėti apsaugines vienkartinės pirštines, akinius, apsaugos drabužius ir kaukę. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kad vaistinio preparato netyčia nepatektų į akis. Jei taip atsitiktų, akis reikia gausiai praplauti vandeniu ir kreiptis į gydytoją, kuris įvertins būklę. Jei vaistinio preparato patektų ant odos, tą vietą rūpestingai, gausiai nuplaukite vandeniu. Nusimovę pirštines, visada nusiplaukite rankas. Žr. 6.6 skyrių.

Su šiuo citotoksiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims

### 4.3 Kontraindikacijos

- Sunkus padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Prieš pradedant pirmąjį gydymo kursą yra labai susilpnėjusi kaulų čiulpų funkcija, t. y. 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

Hematotoksinis poveikis priklauso nuo vaistinio preparato dozės. Reikėtų reguliariai nustatyti visų kraujo ląstelių (taip pat ir trombocitų) skaičių (žr. 4.2 skyrių).

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

Topotekano sukelta neutropenija gali lemti neutropeninį kolitą. Topotekano klinikinių tyrimų metu buvo užfiksuota mirčių nuo neutropeninio kolito. Jeigu karščiuojama, yra neutropenija ir skundžiamasi atitinkamais pilvo skausmais, turi būti apsvarstyta neutropeninio kolito galimybė.

Topotekanas susijęs su pranešimais apie intersticinę plaučių ligą (IPL), kai kurie atvejai buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių). Esminiai rizikos veiksniai yra anksčiau buvusi 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 rodyti IPL (pvz., kosulys, karščiavimas, dusulys ir [arba] hipoksija), o naujai diagnozavus IPL, topotekano nebevartoti.

Monoterapija topotekanu ir topotekano derinys su cisplatina dažnai sukelia kliniškai svarbią trombocitopeniją. Tai reikia atsižvelgti, skiriant gydymą topotekanu, pavyzdžiui, jei pacientams didesnis kraujavimo iš auglio pavojus.

Kaip ir reikėtų tikėtis, blogos būklės ( $PS > 1$ ) pacientams gydomasis poveikis pasireiškia rečiau, o komplikacijos (karščiavimas, infekcija ir sepsis [žr. 4.8 skyrių]) – dažniau. Labai svarbu gydymo metu tiksliai įvertinti ligonio aktyvumo būklę (angl. *performance status (PS)*), kad ji nepablogėtų iki  $PS \geq 3$ .

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas  $< 20 \text{ ml/min.}$ ) ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (serumo bilirubinas  $\geq 10 \text{ mg/ml}$ ) dėl kepenų cirozės, gydymo topotekanu patirties nepakanka. Šių grupių pacientams vartoti topotekaną nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Nedideliame skaičiui pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (serumo bilirubino kiekis tarp  $1,5$  ir  $10 \text{ mg/dl}$ ), po penkias dienas kas tris savaites buvo skiriama į veną  $1,5 \text{ mg/m}^2$  per parą topotekano. Pastebėta, kad jų topotekano klirensas buvo mažesnis, tačiau turimų duomenų nepakanka pateikti dozavimo rekomendacijas šiai pacientų grupei (žr. 4.2 skyrių).

Viename šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

*In vivo* žmogaus organizme farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta.

Topotekanas neslopina žmogaus P450 enzimų (žr. 5.2 skyrių). Populiacijos tyrimo duomenimis, skiriant vaistinio preparato į veną kartu su granisteronu, ondansteronu, morfinu ar kortikosteroidais, reikšmingos jų įtakos bendrai (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano farmakokinetikai nenustatyta.

Kai topotekano skiriama vartoti kartu su kitais chemoterapijai vartojamais preparatais, siekiant pagerinti toleravimą, gali tekti sumažinti kiekvieno vaistinio preparato dozę. Tačiau, kai derinama su platinos preparatais egzistuoja skirtinga, nuo vartojimo eilės priklausoma sąveika (jos pasekmės priklauso nuo to, ar platinos preparato infuzuojama pirmąją, ar penktąją topotekano vartojimo dieną). Jei cisplatinos ar karboplatinos infuzuojama pirmąją topotekano vartojimo dieną, toleravimui pagerinti abiejų preparatų dozė turi būti mažesnė negu tuomet, kai platinos preparato infuzuojama penktąją topotekano vartojimo dieną.

Kai topotekanas ( $0,75 \text{ mg/m}^2$  per parą 5 dienas iš eilės) ir cisplatina ( $60 \text{ mg/m}^2$  per parą pirmąją gydymo kurso dieną) buvo skiriami 13 pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, penktą dieną nežymiai padidėjo AUC (12 %,  $n = 9$ ) ir  $C_{\max}$  (23 %,  $n = 11$ ). Manoma, kad šis padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad topotekanas turi mirtiną embriotoksinę ir fetotoksinę poveikį bei sukelia apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Topotekanas, kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, žalingai veikia vaisių, todėl topotekanu gydomoms vaisingoms moterims reikia patarti saugotis pastoti.

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

Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo topotekanu metu ir 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Vyrams rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir nepradėti kūdikio gydymo topotekanu metu ir 3 mėnesius po gydymo pabaigos.

##### Nėštumas

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

##### Žindymas

Topotekano negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių). Nežinoma, ar topotekano išsiskiria į motinos pieną, tačiau, prieš pradėdant jį vartoti, rekomenduojama nebežindyti.

##### Vaisingumas

Atliekant toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis, nebuvo pastebėta kokio nors poveikio patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Tačiau topotekanas, kaip ir kiti citotoksiniai preparatai, yra genotoksiškas ir negalima atmesti jo poveikio vaisingumui (įskaitant ir poveikį vyrų vaisingumui).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Tyrimų dėl poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus atlikta nebuvo. Tačiau, jei nuolat jaučiamas nuovargis ar astenija, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Atliekant klinikinius vaistinio preparato dozavimo tyrimus, 523 pacientės, sergančios kiaušidžių vėžio recidyvu, ir 631 pacientas, sergantis smulkialąstelinio plaučių vėžio recidyvu, buvo gydyti vien tik topotekanu. Topotekano dozę riboja totoksinis jo poveikis kraujodaros sistemai. Šį poveikį buvo galima numatyti, jis buvo laikinas. Hematotoksinio ar nehematotoksinio poveikio kumuliacijos nenustatyta.

Topotekano saugumo charakteristika, jo vartojant kartu su cisplatina gimdos kaklelio vėžiui gydyti, kaip rodo klinikiniai tyrimai, atitinka nepageidaujamą poveikį, pasireiškiantį gydant vien tik topotekanu. Bendras toksinis poveikis kraujodaros sistemai yra silpnesnis pacientams, gydomiems topotekanu kartu su cisplatina, palyginti su gydomais vien tik topotekanu, tačiau stipresnis nei gydant vien tik cisplatina.

Papildomas nepageidaujamas poveikis buvo pastebėtas skiriant topotekaną kartu su cisplatina, tačiau jis pasireiškė ir gydant vien tik cisplatina, taigi nėra priskirtinas topotekanui. Visų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su cisplatina, sąrašą reikia žiūrėti informacijoje apie cisplatinos skyrimą.

Žemiau pateikiami bendri duomenys apie gydymo vien tik topotekanu saugumą.

Nepageidaujamas poveikis žemiau išvardytas pagal organų sistemas ir absoliutų dažnį (visi užfiksuoti atvejai). Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (nuo  $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

### Infekcijos ir infestacijos

Labai dažnas: infekcija.

Dažnas: sepsis<sup>1</sup>

---

### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažnas: neutropenija su karščiavimu,  
neutropenija (žr. toliau „Virškinimo trakto sutrikimai“),  
trombocitopenija,  
anemija,  
leukopenija.

Dažnas: pancitopenija

Dažnis nežinomas: sunkus kraujavimas (susijęs su trombocitopenija).

### Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnas: padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant bėrimą.

Retas: anafilaksinė reakcija,  
angioneurozinė edema,  
dilgėlinė.

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažnas: anoreksija (gali būti sunki).

### Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Retas: intersticinė plaučių liga (kai kurie atvejai buvo mirtini).

### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas: pykinimas, vėmimas ir viduriavimas (visi šie poveikiai gali būti sunkūs),  
vidurių užkietėjimas,  
pilvo skausmas<sup>2</sup>  
mukozitas.

Dažnis nežinomas: virškinimo trakto perforacija.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažnas: hiperbilirubinemija.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažnas: alopecija.

Dažnas: niežėjimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: pireksija,  
astenija,  
nuovargis.

Dažnas: bendras negalavimas.

Labai retas: ekstravazacija<sup>3</sup>.

Dažnis nežinomas: gleivinės uždegimas.

<sup>1</sup> Pranešta apie topotekanu gydytų pacientų mirtino sepsio atvejus (žr. 4.4 skyrių).

<sup>2</sup> Gauta pranešimų apie topotekano sukeltos neutropenijos komplikacijas – neutropeninį kolitą, įskaitant mirtiną neutropeninį kolitą (žr. 4.4 skyrių).

<sup>3</sup> Šios reakcijos buvo lengvos ir paprastai specifinio gydymo taikyti nereikėjo.

Nepageidaujamų reiškinių, išvardytų anksčiau, dažniau pasitaikydavo pacientams, kurių aktyvumo būklė buvo prastesnė (žr. 4.4 skyrių).

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

Hematologinis poveikis

**Neutropenija.** Sunki neutropenija (neutrofilų  $< 0,5 \times 10^9 / l$ ) pirmojo kurso metu pasireiškė 55 % pacientų, 20 % pacientų truko septynias dienas ar ilgiau, iš viso pasireiškė 77 % pacientų (39 % kursų). Pirmojo kurso metu karščiavimas ir infekcija kartu su sunkia neutropenija pasireiškė 16 % pacientų, iš viso – 23 % pacientų (6 % kursų). Laikotarpio iki sunkios neutropenijos pradžios mediana buvo devynios dienos, sunkios neutropenijos trukmės mediana – septynios dienos. 11 % visų kursų sunki neutropenija tęsėsi ilgiau nei septynias dienas.

Iš visų pacientų, gydytų atliekant klinikinius tyrimus (įskaitant ir tuos, kurioms 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  $< 25 \times 10^9 / l$ ) pasireiškė 25 % pacientų (8 % kursų), vidutinė (trombocitų  $25,0-50,0 \times 10^9 / l$ ) – 25 % pacientų (15 % kursų). Sunki trombocitopenijos pradžios mediana buvo 15-oji diena, jos trukmės mediana – penkios dienos. Trombocitų perpylimai atlikti 4 % kursų. Pranešimai apie reikšmingas trombocitopenijos pasekmes, įskaitant mirties atvejus dėl kraujavimo iš auglio, buvo nedažni.

**Anemija.** 37 % pacientų (14 % kursų) pasireiškė vidutinė ar sunki anemija ( $Hb \leq 8,0$  g/dl). Eritrocitų buvo perpilta 52 % pacientų (21 % kursų).

Nehematologinis poveikis

Dažnas nehematologinis nepageidaujamas poveikis buvo virškinimo 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.

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



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

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

Padidėjusio jautrumo reakcijos (bėrimas, dilgėlinė, angioedema, anafilaksinės reakcijos) stebėtos retai. Atliekant klinikinius tyrimus, 4 % pacientų pastebėtas bėrimas 1,5 % – niežulys.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

### **4.9 Perdozavimas**

Buvo pranešta apie perdozavimo atvejus pacientams, gydytiems topotekanu į veną (kai skirta dozė iki 10 kartų didesnė už rekomenduojamą) ir topotekano kapsulėmis (kai skirta dozė iki 5 kartų didesnė už rekomenduojamą). Stebėti perdozavimo požymiai ir simptomai atitiko žinomus su topotekano vartojimu susijusius nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.8 skyrių). Pagrindinės komplikacijos perdozavimo atveju yra kaulų čiulpų slopinimas ir mukozitas. Be to, buvo pranešta apie kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą perdozavus topotekano į veną.

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

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, augaliniai alkaloidai ir kiti natūralūs preparatai, ATC kodas: L01CE01.

#### Veikimo mechanizmas

Topotekano priešnavikinis poveikis susijęs su topoizomerazės-I slopinimu. Topoizomerazė-I yra fermentas, artimai susijęs su DNR replikacija, kadangi mažina sukimosi įtampos jėgą, atsirandančią priešais judančią replikacijos šakutę. Topoizomerazės-I slopinimas priklauso nuo to, kad topotekanas stabilizuoja šio fermento ir nutrauktos DNR grandinės kovalentinį kompleksą, kuris yra katalitinio mechanizmo tarpinė grandis. Topoizomerazės-I slopinimo topotekanu pasekmė ląstelėje yra su baltymu susijusios DNR viengubos grandinės nutrūkimo indukcija.

#### 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 % PI) buvo atitinkamai 20,5 % (13 %, 28 %), palyginti su 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 klinikiniuose 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 metu (478 tyrimas) buvo lygintas gydymas geriamuoju topotekanu ir geriausia palaikomoji priežiūra (GPP) ( $n = 71$ ) su vien tik GPP ( $n = 70$ ) pacientams, kuriems liga recidyvavo po pirmos eilės gydymo [vidutinis laikas iki ligos progresavimo [LLP] po pirmos eilės gydymo buvo 84 d. vartojusiems geriamojo topotekano kartu su GPP ir 90 d. tiems, kuriems buvo taikyta vien GPP] ir kuriems netiko pakartotinis gydymas chemoterapija į veną. Pacientų, gydomų geriamuoju topotekanu ir GPP, grupėje statistiškai reikšmingiau pailgėjo bendras išgyvenamumas, palyginti su ta grupe pacientų, kuriems buvo skirta tik GPP (logaritminio rango  $p = 0,0104$ ). Nekoreguotas rizikos koeficientas geriamojo topotekano ir GPP grupėje, palyginti su vien GPP grupe, buvo 0,64 (95 % PI: 0,45; 0,90). Geriamuoju topotekanu kartu su GPP gydytų pacientų vidutinis išgyvenamumo laikas buvo 25,9 savaitės (95% PI 18,3; 31,6), pacientų, gydytų 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 ir GPP.

Buvo atliktas vienas II fazės tyrimas (065 tyrimas) ir vienas III fazės tyrimas (396 tyrimas), kurių metu buvo vertinamas geriamojo topotekano ir į veną leidžiamo topotekano veiksmingumas pacientams, kuriems liga recidyvavo po  $\geq 90$  dienų pabaigus ankstesnį vieną chemoterapijos kursą (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 arba intraveniniu topotekanu, išgyvenamumo, atsako dažnio ir laiko iki pablogėjimo suvestinė**

|                                                                          | 065 tyrimas            |                          | 396 tyrimas            |                          |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
|                                                                          | Geriamasis topotekanas | Intraveninis topotekanas | Geriamasis topotekanas | Intraveninis topotekanas |
|                                                                          | (N = 52)               | (N = 54)                 | (N = 153)              | (N = 151)                |
| <b>Vidutinis išgyvenamumas (savaitės)</b><br>(95 % PI)                   | 32,3<br>(26,3; 40,9)   | 25,1<br>(21,1; 33,0)     | 33,0<br>(29,1; 42,4)   | 35,0<br>(31,0; 37,1)     |
| Rizikos koeficientas (95 % PI)                                           | 0,88 (0,59; 1,31)      |                          | 0,88 (0,7; 1,11)       |                          |
| <b>Atsako dažnis (%)</b><br>(95 % PI)                                    | 23,1<br>(11,6; 34,5)   | 14,8<br>(5,3; 24,3)      | 18,3<br>(12,2; 24,4)   | 21,9<br>(15,3; 28,5)     |
| <b>Atsako dažnio skirtumas (95 % PI)</b>                                 | 8,3 (-6,6; 23,1)       |                          | -3,6 (-12,6; 5,5)      |                          |
| <b>Vidutinis laikas iki ligos progresavimo (savaitėmis)</b><br>(95 % PI) | 14,9<br>(8,3; 21,3)    | 13,1<br>(11,6; 18,3)     | 11,9<br>(9,7; 14,1)    | 14,6<br>(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 parinkčių III fazės tyrimo metu buvo lyginamas į veną leidžiamo (i.v.) topotekano veiksmingumas su ciklofosfamido, doksorubicino ir vinkristino (CAV) veiksmingumu pacientams, kuriems atsirado gydymui jautraus SPV recidyvas. Bendras atsako dažnis topotekanu gydytų pacientų grupėje buvo 24,3 %, CAV gydytų pacientų grupėje – 18,3 %. Vidutinis laikas iki ligos progresavimo buvo panašus abiejose pacientų grupėse – atitinkamai 13,3 ir 12,3 savaitės; vidutinis išgyvenamumo laikas – atitinkamai 25,0 ir 24,7 savaitės. Išgyvenamumo galimybės santykis, skiriant intraveninio (i.v.) topotekano, palyginti su CAV, buvo 1,04 (95 %, patikimumo indeksas (PI) 0,78 -1,40).

Pagal sudėtinę smulkialąstelinio plaučių vėžio gydymo programą (n = 480) gydomų pacientų, kurių liga recidyvavo, bet pirmiausiai pasirenkamas gydymas buvo veiksmingas, grupėje atsakas į topotekaną buvo 20,2 %. Išgyvenamumo mediana buvo 30,3 savaitės (95 % PI: 27,6; 33,4).

Pacientų, sergančių atsparia gydymui SPV forma (kuriems nebuvo veiksmingas pirmiausiai pasirenkamas gydymas), atsako į topotekaną dažnis buvo 4,0 %.

#### Gimdos kaklelio karcinoma

Ginekologų onkologų grupei (GOG 0179) atliekant atsitiktinės atrankos lyginamąjį III fazės klinikinį tyrimą, buvo palygintas gydymas topotekanu ir cisplatina (n = 147) ir gydymas vien tik cisplatina (n = 146), gydant pacientes, sergančias histologiškai patvirtinta persistentine, recidyvavusia arba IVB stadijos gimdos kaklelio karcinoma, kai gydyti operacija ir (arba) spinduline terapija nebuvo galima. Topotekanas su cisplatina lėmė statistiškai reikšmingą teigiamą poveikį, vertinant bendrą išgyvenamumą ir lyginant su gydymu vien tik cisplatina, pakoregavus pagal tarpines analizes (logaritminio rango p = 0,033).

**2 lentelė. Klinikinio tyrimo rezultatai, tyrimas GOG-0179**

| ITT populiacija                                                           |                                                                                 |                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | Cisplatina<br>50 mg/m <sup>2</sup> 1-ąją gydymo<br>kurso dieną, kas<br>21 dieną | Cisplatina<br>50 mg/m <sup>2</sup> 1-ąją gydymo kurso dieną +<br>topotekanas<br>0,75 mg/m <sup>2</sup> 1-3 gydymo kurso dieną,<br>kas 21 dieną |
| Išgyvenamumas (mėnesiais)                                                 | (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 chemoradioterapija cisplatina |                                                                                 |                                                                                                                                                |
|                                                                           | Cisplatina                                                                      | Topotekanas ir 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   |                                                                                 |                                                                                                                                                |
|                                                                           | Cisplatina                                                                      | Topotekanas ir 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 nuo chemoterapijos auglys recidyvavo, pacienčių gydytų topotekanu ir cisplatina, išgyvenamumas (mediana) buvo 4,6 mėnesio (95 % PI: 2,6; 6,1); o pacienčių, gydytų tik cisplatina – 4,5 mėnesio (95 % PI: 2,9; 9,6). Rizikos koeficientas buvo 1,15 (0,59; 2,23). Pacienčių (n = 102), kurioms auglys recidyvavo praėjus daugiau kaip 180 dienų nuo chemoterapijos ir kurios gydytos topotekanu ir cisplatina, išgyvenamumas (mediana) buvo 9,9 mėnesio (95 % PI: 7; 12,6); o pacienčių, gydytų tik cisplatina – 6,3 mėnesio (95 % PI: 4,9; 9,5). Rizikos koeficientas buvo 0,75 (0,49; 1,16).

#### Vaikų populiacija

Taip pat buvo tiriamas topotekano poveikis vaikams, tačiau duomenų apie jo veiksmingumą ir saugumą yra mažai.

Atliekant atvirą tyrimą, kuriame dalyvavo recidyviniais ar progresuojančiais solidiniais navikais sergantys vaikai (n = 108, nuo kūdikių iki 16 metų amžiaus), topotekanas buvo skiriamas 5 dienas pradedant nuo 2,0 mg/m<sup>2</sup> dozės, infuzuojamos per 30 min.; gydymas kartojamas kas 3 savaites ir tęsiamas iki 1 metų, atsižvelgiant į rezultatus. Navikai buvo tokie: Ewing sarkoma (pirminis neuroektoderms navikas), neuroblastoma, osteoblastoma ir rabdomiosarkoma. Priešvėžinis poveikis pirmiausia pasireiškė sergantiems neuroblastoma. Topotekano toksinis poveikis vaikams, sergantiems recidyviniais ir atspariais gydymui solidiniais augliais, 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 %) gydymo 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, maksimali toleruojama dozė, skiriant kartu G-CSF buvo nustatyta 2,0 mg/m<sup>2</sup> per parą ir 1,4 mg/m<sup>2</sup> per parą be G-CSF (žr. 5.2 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Pasiskirstymas

5 dienas kasdien infuzuojant po 0,5-1,5 mg/m<sup>2</sup> topotekano į veną (infuzijos trukmė – 30 min.), nustatytas didelis šio vaisto plazminis klirensas – 62 l/val. (vidutinis kvadratinis nuokrypis – 22) (atitinka maždaug 2/3 per kepenis pratekančio kraujo tūrio). Topotekano pasiskirstymo tūris taip pat yra didelis [apie 132 l (vidutinis kvadratinis nuokrypis – 57)], o pusinės eliminacijos laikas palyginti trumpas (2-3 val.).

Lyginant farmakokinetikos parametrus nenustatyta, kad jie kistų per 5 vartojimo dienas. Plotas po topotekano koncentracijos kreive didėjo maždaug proporcingai dozės didinimui. Kartotinėmis dozėmis kasdien skiriamas topotekanas beveik arba visai nesikaupia organizme ir, vartojant kartotinas dozes, nėra jokių farmakokinetikos pokyčių. Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, topotekano nedaug jungiasi su plazmos baltymais (35 %) ir šis vaistinis preparatas gana homogeniškai pasiskirsto kraujo ląstelėse ir plazmoje.

### Biotransformacija

Topotekano šalinimas iš žmogaus organizmo ištirtas tik iš dalies. Pagrindinis topotekano klirensas 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 AUC santykinai buvo < 10 % tiek topotekalui, tiek 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, infuzuojamų į veną, sudarė 71-76 % gautos dozės. Su šlapimu buvo išskiriama maždaug 51 % nepakitusio topotekano ir 3 % N-desmetil topotekano. Su išmatomis nepakitusio topotekano išskiriama 18 %, o N-desmetil topotekano – 1,7 %. Visas N-desmetil metabolitas vidutiniškai sudarė mažiau, negu 7 % (4-9 %) visų su topotekanu susijusių medžiagų, aptinkamų šlapime ir išmatose. Topotekano O-gliukuronido ir N-desmetil topotekano O-gliukuronido buvo mažiau kaip 2,0 %.

*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.

Skiriant topotekaną kartu su cisplatina (cisplatina – pirmą gydymo kurso dieną, topotekanas – pirmą–penktą gydymo kurso dienas), penktą dieną topotekano klirensas buvo sumažėjęs, palyginti su pirmąja diena (19,1 l/h/m<sup>2</sup>, palyginti su 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (žr. 4.5 skyrių).

### Ypatingos populiacijos

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių kepenų nepakankamumu (bilirubino koncentracija serume – 1,5-10 mg/dl), organizme topotekano plazminis klirensas, palyginti su kontrolinės pacientų grupės, buvo maždaug 67 %.

Topotekano pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 30 % ilgesnis, tačiau aiškaus pasiskirstymo tūrio skirtumo nenustatyta. Bendras (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano plazminis klirensas kepenų nepakankamumu sergančių pacientų organizme, palyginti su kontrolinės pacientų grupės, buvo mažesnis maždaug tik 10 %.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas – 41-60 ml/min.), organizme topotekano plazminis klirensas, palyginti su kontrolinės pacientų grupės, buvo maždaug 67 %. Šiek tiek mažesnis buvo pasiskirstymo tūris, todėl pusinės eliminacijos laikas – tik 14 % ilgesnis. Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu, organizme topotekano plazminis klirensas, palyginti su kontrolinės pacientų grupės, buvo 34 %, o vidutinis pusinės eliminacijos laikas pailgėjo nuo 1,9 valandos iki 4,9 valandos.

### Amžius/svoris

Populiacijos tyrimo metu kai kurie veiksniai, pvz., amžius, svoris ir ascitas, neturėjo reikšmingos įtakos bendram topotekano (aktyvios ir neaktyvios formos) klirensui.

### Vaikų populiacija

Dviejų tyrimų metu buvo tirta topotekano farmakokinetika, skiriant 30 min. trukmės infuzijas 5 paras iš eilės. Atliekant pirmąjį tyrimą, buvo skiriamos nuo 1,4 iki 2,4 mg/m<sup>2</sup> 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. Atliekant antrąjį tyrimą, buvo skiriamos nuo 2,0 iki 5,2 mg/m<sup>2</sup> 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 galutinėms išvadoms buvo per mažai.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Dėl veikimo mechanizmo topotekanas yra genotoksiškas žinduolių ląstelėms (pelių limfomos ląstelės ir žmogaus limfocitai) *in vitro* ir pelių kaulų čiulpų ląstelėms *in vivo*. Taip pat nustatyta, kad topotekanas lemia žiurkių ir triušių embrionų ar vaisių žuvimą.

Atliekant toksiškumo reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis, jokio poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta; vis tik, patelėms nustatyta superovuliacija ir šiek tiek padažnėjęs dar nesiimplantavusio embriono žuvimas.

Potencialus kancerogeninis topotekano poveikis neiširtas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis (E421)

Vyno rūgštis (E334)

Natrio hidroksidas

Vandenilio chlorido rūgštis (E507)

### **6.2 Nesuderinamumas**

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

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Flakonai

4 metai.

Tirpalai, gauti ištirpinus miltelius, ir atskiesti tirpalai

Nustatyta, kad koncentrato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje įprastoje šviesoje ir 24 valandas  $2^{\circ}\text{--}8^{\circ}\text{C}$  temperatūroje saugant nuo šviesos.

Nustatyta, kad tirpalo, **gauto atskiedus** koncentratą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu, cheminis ir fizinis stabilumas  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje įprastoje šviesoje išlieka 4 valandas. Ištirpinus miltelius gauti tiriami koncentratai buvo laikomi  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje atitinkamai 12 valandų ir 24 valandas ir tada atskiesti.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo laikotarpį ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; esant  $2^{\circ}\text{--}8^{\circ}\text{C}$  temperatūrai, paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas, išskyrus atvejus, kai milteliai ištirpinti ir preparatas praskiestas kontroliuojamomis ir įteisintomis aseptinėmis sąlygomis.

#### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

Tirpalo, gauto ištirpinus miltelius, ir atskiesto tirpalo laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

#### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

##### Potactasol 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pirmojo tipo skaidraus stiklo flakonas (5 ml), kuriame yra 1 mg topotekano, su pilku bromobutilinės gumos kamščiu ir aliuminio plomba su nuplėšiamu plastiko dangteliu.

##### Potactasol 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pirmojo tipo skaidraus stiklo flakonas (8 ml), kuriame yra 4 mg topotekano, su pilku bromobutilinės gumos kamščiu ir aliuminio plomba su nuplėšiamu plastiko dangteliu.

Flakonai gali būti supakuoti/nesupakuoti į apsauginį apvalkalą.

Potactasol tiekiamas dėžutėse po 1 flakoną.

#### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

##### Potactasol 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Potactasol 1 mg flakono turinys ištirpinamas 1,1 ml sterilaus injekcinio vandens. 1 mililitre skaidraus gelsvos spalvos koncentrato yra 1 mg topotekano, nes Potactasol 1 mg kiekis yra 10 % didesnis už deklaruojamąjį.

Po to reikiamas šio koncentrato tūris atskiedžiamas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 5 % svorio/tūriui gliukozės tirpale, kad galutinė koncentracija būtų 25-50 mikrogramų/ml.

##### Potactasol 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Potactasol 4 mg flakono turinį reikia ištirpinti 4 ml sterilaus injekcinio vandens. 1 mililitre skaidraus gelsvos spalvos koncentrato yra 1 mg topotekano.

Reikiamą šio tirpalo kiekį reikia papildomai praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 5 % svorio/tūriui gliukozės tirpale, kad galutinė koncentracija būtų 25-50 mikrogramų/ml.

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

- Personalias turi būti apmokytas ruošti šį vaistinį preparatą.
- Su šiuo vaistiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.
- Personalias, 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.
- Visus vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotus daiktus (įskaitant pirštines) reikia sudėti į labai pavojingoms atliekoms skirtus maišus ir sudeginti aukštoje temperatūroje.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Potactasol 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
EU/1/10/660/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2011 m. sausio 6 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. spalio 5 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.



## **II PRIEDAS**

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

**A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

**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)**

Nereikia.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **Išorinė dėžutė**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Potactasol 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Topotecanum

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

Viename flakone yra 1 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).  
Ištirpinus miltelius, 1 ml koncentrato yra 1 mg topotekano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra manitolio (E421), vyno rūgšties (E334), vandenilio chlorido rūgšties (E507) ir natrio hidroksido. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
1 x 1 mg flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną infuzijomis, ištirpinus ir praskiedus.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Citotoksinis preparatas, darbui su juo būtina speciali instrukcija (žr. pakuotės lapelį).  
Citotoksinis preparatas

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/660/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****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****Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Potactasol 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Topotecanum  
i. v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 mg

**6. KITA**

Citotoksinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### Išorinė dėžutė

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Potactasol 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Topotecanum

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

Viename flakone yra 4 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).  
Ištirpinus miltelius, 1 ml koncentrato yra 1 mg topotekano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio (E421), vyno rūgšties (E334), vandenilio chlorido rūgšties (E507) ir natrio hidroksido. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
1 x 4 mg flakonas

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną infuzijomis, ištirpinus ir praskiedus.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Citotoksinis preparatas, darbui su juo būtina speciali instrukcija (žr. pakuotės lapelį).  
Citotoksinis preparatas



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/660/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****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.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****Flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Potactasol 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Topotecanum  
i. v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

4 mg

**6. KITA**

Citotoksinis preparatas

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Potactasol 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**

**Potactasol 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui**

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

### **1. Kas yra Potactasol ir kam jis vartojamas**

Potactasol sudėtyje yra veikliosios medžiagos topotekano, kuris padeda sunaikinti auglių ląsteles.

Potactasol vartojamas gydyti:

- kiaušidžių vėžį ar smulkialąstelinį plaučių vėžį, kuris atsinaujino po chemoterapijos;
- progresavusį gimdos kaklelio vėžį, jei negalima atlikti operacijos arba švitinti. Gydant nuo gimdos kaklelio vėžio, Potactasol derinamas su vaistais, kurių sudėtyje yra cisplatinos.

### **2. Kas žinotina prieš vartojant Potactasol**

#### **Potactasol vartoti negalima:**

- jei yra alergija topotekanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei žindote kūdikį;
- jeigu kraujyje yra per mažas kraujo ląstelių kiekis. Apie tai Jums pasakys gydytojas, remdamasis paskutiniojo kraujo tyrimo duomenimis.

**Pasakykite gydytojui**, jeigu manote, kad Jums tinka kuri nors iš čia išvardytų aplinkybių.

#### **Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Potactasol:

- jeigu sergate inkstų liga, nes gali prireikti koreguoti Potactasol dozę. Jei inkstai sunkiai pažeisti, Potactasol vartoti nerekomenduojama;
- jeigu sergate kepenų liga. Jei kepenys sunkiai pažeistos, Potactasol vartoti nerekomenduojama;
- jei sergate plaučių uždegimu, kurio požymiai yra kosulys, karščiavimas ir pasunkėjęs kvėpavimas. Taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Potactasol gali sumažinti kraujo krešulių susidarymui reikalingų kraujo plokštelių (trombocitų) skaičių. Tai gali lemti stiprų kraujavimą, net ir palyginti menkai susižeidus, pvz., nedaug įsipjovus. Retais atvejais gali būti dar sunkesnis kraujavimas (hemoragijos). Pasitarkite su gydytoju, kaip sumažinti kraujavimo pavojų.

Šalutinis poveikis yra dažnesnis pacientams, kurių prasta bendra sveikatos būklė. Gydytojas įvertins bendrą Jūsų sveikatos būklę gydymo laikotarpiu, o Jūs turėsite pasakyti gydytojui, jei Jums prasidėtų karščiavimas, infekcija ar dėl ko nors pasijustumėte blogai.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikų ir paauglių gydyti nerekomenduojama dėl ribotos gydymo patirties.

### **Kiti vaistai ir Potactasol**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Potactasol negalima vartoti nėščioms moterims, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo Potactasol metu ir dar 6 mėnesius po gydymo pabaigos. Pasitarkite su gydytoju.

Vyrams rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir nepradėti kūdikio gydymo Potactasol metu ir dar 3 mėnesius po gydymo pabaigos. Pacientai, kuriems kyla klausimų dėl jų vaisingumo, turi pasitarti su gydytoju vaisingumo ir šeimos planavimo klausimais prieš pradėdant gydymą.

Nežindykite kūdikio, kol gydotės Potactasol.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartodami Potactasol, galite jausti nuovargį ar silpnumą. Tokiu atveju vairuoti transporto priemonių ir valdyti mechanizmų negalima.

### **Potactasol sudėtyje yra natrio**

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

## **3. Kaip vartoti Potactasol**

Potactasol dozę nustatys gydytojas, atsižvelgdamas į:

- gydomą ligą,
- Jūsų kūno paviršiaus plotą (matuojamą kvadratiniais metrais),
- kraujo tyrimų, atliktų prieš gydymą ir gydymo laikotarpiu, duomenis,
- tai, kaip Jūs toleruojate vaistą.

### **Suaugusieji**

*Kiaušidžių vėžys ir smulkialąstelinis plaučių vėžys*

Įprasta dozė yra 1,5 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto 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/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto 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, topotekano skiriama kartu su kitais vaistais nuo vėžio, kurių sudėtyje yra cisplatinos. Daugiau informacijos apie cisplatiną rasite atitinkamame pakuotės lapelyje.

***Pacientams, kurių inkstų funkciją sutrikusi***

Jūsų gydytojui gali tekti sumažinti vaisto dozę, atsižvelgiant į Jūsų inkstų funkciją.

**Kaip paruošti Potactasol**

Topotekanas tiekiamas miltelių koncentratui infuziniam tirpalui pavidalu. Miltelius reikia ištirpinti ir gautą koncentratą prieš vartojimą papildomai atskiesti.

**Kaip skiriamas Potactasol**

Potactasol tirpalą, kuris gaunamas ištirpinus miltelius ir atskiedus, gydytojas arba slaugytoja paprastai maždaug per 30 minučių sulašins (infuzuos) Jums į rankos veną.

**Ką daryti Jums sulašinus per didelę Potactasol dozę?**

Kadangi vaisto leidžia gydytojas ar slaugytoja, mažai tikėtina, kad jo galėtų būti perdozuota. Jei taip įvyktų, gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis. Jei kiltų abejonių dėl vartojamo šio vaisto kiekio, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

**4. Galimas šalutinis poveikis**

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

**Sunkus šalutinis poveikis**

Jei pasireiškė bet kuris iš žemiau išvardytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių, **nedelsdamas** pasakykite savo gydytojui. Jus gali prireikti gydyti ligoninėje, gali netgi kilti pavojus gyvybei.

- **Infekcijos** (labai dažnos, gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių), kurių požymiai:
  - karščiavimas,
  - labai pablogėjusi bendra būklė,
  - vietiniai simptomai, pvz., gerklės skausmas ar deginimo pojūtis šlapinantis,
  - stiprus pilvo skausmas, karščiavimas ir galbūt viduriavimas (retais atvejais su krauju) retkarčiais gali būti žarnyno uždegimo (neutropeninio kolito) požymiai.

Potactasol gali susilpninti Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su infekcija.

- **Plaučių uždegimas** (retas; gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), kurio požymiai:
  - pasunkėjęs kvėpavimas,
  - kosulys,
  - karščiavimas.

Šios sunkios būklės (intersticinės plaučių ligos) išsivystymo rizika yra didesnė, jei Jūs jau sergate plaučių liga arba jei anksčiau Jums buvo taikytas spindulinis gydymas arba vartojote vaistus, kurie paveikė plaučius (taip pat žr. „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje). Ši būklė gali būti mirtina.

- **Sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos** (retos, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), kurių požymiai yra:
  - veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, apsunkintas kvėpavimas, sumažėjęs kraujospūdis, svaigulys ir niežtintis bėrimas.

**Kitas šalutinis poveikis, vartojant Potactasol**

**Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)**

- Bendras silpnumas ir nuovargis. Tai gali būti sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių kiekio simptomai (anemija). Kai kuriais atvejais gali prireikti perpilti kraujo.
- Sumažėjęs cirkuliuojančių baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekis. Nenormaliai mažas neutrofilinių granulocitų (tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių) kiekis, esant karščiavimui arba be jo.
- Neįprastas mėlynių atsiradimas ar kraujavimas (kartais stiprus) dėl sumažėjusio kraujo krešulių susidaryme dalyvaujančių kraujo plokštelių (trombocitų) kiekio.
- Svorio mažėjimas ir apetito netekimas (anoreksija), nuovargis, silpnumas.
- Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas.
- Burnos gleivinės ir virškinimo trakto uždegimas.
- Karščiavimas.
- Plaukų slinkimas.

**Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)**

- Alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos (įskaitant bėrimą).
- Nenormaliai didelis bilirubino (medžiagos, kurią gamina kepenys yrant raudonosioms kraujo ląstelėms) kiekis. Galimas simptomas – odos pageltimas (gelta).
- Visų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (pancitopenija).
- Bloga savijauta.
- Sunki kraujo infekcija, kuri gali būti mirtina.
- Niežulys.

**Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)**

- Patinimai dėl skysčių susilaikymo organizme (angioneurozinė edema), pvz., aplink akis ir lūpas bei plaštakų, pėdų ir gerklės. Jei gerklė stipriai sutinsta, gali būti sunku kvėpuoti.
- Niežintis bėrimas (arba dilgėlinė).

**Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)**

- Nedidelis skausmas arba uždegimas dūrio vietoje, vaisto atsitiktinai patekus į aplinkinius audinius (ekstravazacija), pvz., dėl tirpalo prasisunkimo.

**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]).

Jeigu gydotės nuo gimdos kaklelio vėžio, gali pasireikšti kartu su Potactasol vartojamo vaisto (cisplatinos) šalutinis poveikis.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. 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 Potactasol**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



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

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

#### Laikymo sąlygos ištirpinus ir praskiedus

Nustatyta, kad koncentrato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje įprastoje šviesoje ir 24 valandas  $2^{\circ}\text{--}8^{\circ}\text{C}$  temperatūroje saugant nuo šviesos.

Nustatyta, kad tirpalo, gauto atskiedus vaistinį preparatą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu, cheminis ir fizinis stabilumas  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje įprastoje šviesoje išlieka 4 valandas. Ištirpinus miltelius gauti tiriami koncentratai buvo laikomi  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje atitinkamai 12 valandų ir 24 valandas ir tada atskiesti.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo laikotarpį ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; esant  $2^{\circ}\text{--}8^{\circ}\text{C}$  temperatūrai, paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas, išskyrus atvejus, kai milteliai ištirpinti ir preparatas praskiestas kontroliuojamomis ir įteisintomis aseptinėmis sąlygomis.

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

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Potactasol sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra topotekanas. Kiekviename flakone yra 1 mg arba 4 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu). Ištirpinus miltelius, 1 ml koncentrato yra 1 mg topotekano.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), vyno rūgštis (E334), vandenilio chlorido rūgštis (E507) ir natrio hidroksidas (žr. 2 skyrių).

### **Potactasol išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Potactasol tiekiamas pirmojo tipo skaidraus stiklo flakonais su pilkais bromobutilinės gumos kamščiais ir aliuminio plombomis su nuplėšiamais plastiko dangteliais. Flakonai gali būti supakuoti/nesupakuoti į apsauginį apvalkalą. Flakone yra 1 mg ar 4 mg topotekano.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

### **Registruotojas**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

### **Gamintojas**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel.: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MM/YYYY}

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

**Potactasol****VARTOJIMO INSTRUKCIJA****Miltelių tirpinimas ir atskiedimas prieš vartojant vaistą**

Prieš infuzuojant vaistą, Potactasol miltelius infuzinio tirpalo koncentratui reikia ištirpinti tinkamame injekcinio vandens kiekyje taip:

- Potactasol 1 mg – 1,1 ml injekcinio vandens (nes jame yra 10 % vaisto perteklius),
- Potactasol 4 mg – 4 ml injekcinio vandens.

Ištirpinus susidaro koncentratas, kurio 1 ml yra 1 mg topotekano.

Šį koncentratą (1 mg/ml) prieš lašinant reikia atskiesti.

Gautą koncentrato kiekį, atitinkantį individualią apskaičiuotą dozę, reikia vėl atskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % svorio/tūriui gliukozės tirpalu, kad galutinė tirpalo infuzijoms koncentracija būtų 25-50 mikrogramų/ml, pvz.:

|                                                      | <b>Kiekis, reikalingas<br/>25 mikrogramų/ml tirpalui</b> | <b>Kiekis, reikalingas<br/>50 mikrogramų/ml tirpalui</b> |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1 ml topotekano tirpalo, kurio koncentracija 1 mg/ml | Atskieskite 39 ml, kad susidarytų 40 ml                  | Atskieskite 19 ml, kad susidarytų 20 ml                  |
| 4 ml topotekano tirpalo, kurio koncentracija 1 mg/ml | Atskieskite 156 ml, kad susidarytų 160 ml                | Atskieskite 76 ml, kad susidarytų 80 ml                  |

**Kaip laikyti preparatą, ištirpinus miltelius ir atskiedus**

Nustatyta, kad koncentrato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas 25±2°C temperatūroje įprastoje šviesoje ir 24 valandas 2°-8°C temperatūroje saugant nuo šviesos.

Nustatyta, kad tirpalo, **gauto atskiedus** koncentratą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu, cheminis ir fizinis stabilumas  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje įprastoje šviesoje išlieka 4 valandas. Ištirpinus miltelius gauti tiriami koncentratai buvo laikomi  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje atitinkamai 12 valandų ir 24 valandas ir tada atskiesti.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo laikotarpį ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; esant  $2^{\circ}\text{--}8^{\circ}\text{C}$  temperatūrai, paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas, išskyrus atvejus, kai milteliai ištirpinti ir preparatas praskiestas kontroliuojamomis ir įteisintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **Vaistinio preparato ruošimas ir atliekų tvarkymas**

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

- Personalias turi būti apmokytas ruošti šį vaistinį preparatą.
- Su šiuo vaistiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.
- Personalias, dirbantis su šiuo vaistiniu preparatu jį ruošiant ir 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.