

*Neberegiſtruotas vaistinis preparatas*

**I PRIEDAS  
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Actavis 1 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai koncentratui infuziniam tirpalui.  
Geltoni milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Gydymas vien tik topotekanu skiriamas pacientams, kuriems yra smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) atkrytis ir jiems netinka pakartotinis gydymas pirmiausiai pasirenkamais 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 ir 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 didesnis arba lygus  $1,5 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius – didesnis arba lygus  $100 \times 10^9/l$ , hemoglobino kiekis – 9 g/dl (po transfuzijos, jei ji reikalinga).

#### 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 praeiti

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  $\geq 9$  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, 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 mg/m<sup>2</sup> iki 1,25 mg/m<sup>2</sup> per parą (arba prirėikus vėliau dar mažinti iki 1 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> ją ir toliau reikėjo mažinti, kad susilpnėtų nepageidaujamas poveikis.

#### Gimdos kaklelio vėžys

##### *Pradinė dozė*

Rekomenduojama topotekano dozė yra 0,75 mg/m<sup>2</sup> per parą, skiriamą kasdien pirmąją, antrąją ir trečiąją dieną 30 minučių trukmės intravenine infuzija. Cisplatina skiriama intravenine infuzija pirmąją gydymo kurso dieną, jos dozė – 50 mg/m<sup>2</sup> 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 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 (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 mažesnis kaip  $0,5 \times 10^9/l$ ) 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 mg/m<sup>2</sup> per parą (jei būtina, vėliau dar mažinti iki 0,45 mg/m<sup>2</sup> per parą).

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

#### Dozavimas pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu

##### *Monoterapija (smulkialąstelinis plaučių vėžys)*

Nėra pakankamai duomenų, kurie leistų rekomenduoti dozavimą, kai kreatinino klirensas  $< 20$  ml/min. 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.

### *Gydymas vaistų deriniais (gimdos kaklelio vėžys)*

Klinikinių tyrimų metu, kai topotekanas kartu su cisplatina buvo taikytas gimdos kaklelio vėžiui gydyti, gydymas buvo pradėtas tik tomis 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.

### *Vaikų populiacija*

Patirtis gydant vaikus yra ribota, todėl rekomendacijų dėl vaikų gydymo Topotecan Actavis pateikti negalima (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

### Vartojimo metodas

Topotecan Actavis skirtas intraveninei infuzijai ištirpinus ir praskiedus. Prieš vartojimą, ji būtina ištirpinti ir po to atskiesti (žr. 6.6 skyrių).

### *Būtina laikytis atsargumo priemonių prieš tvarkant ir skiriant vaistinį preparatą*

Vaistinį preparatą tirpinti ir skiesti gali tik apmokytas personalas. Preparatą galima ruošti tik tam skirtoje vietoje aseptinėmis sąlygomis.

Būtina dėvėti atitinkamas apsaugines pirštines, akinius, chalata ir kaukę. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kad išvengtų atsitiktinio vaistinio preparato kontakto su akimis. Jei preparato patenka į akis, skalauti dideliu vandens kiekiu. Po to reikia nedelsiant kreiptis patarimo į gydytoją. Kontakto su oda atveju paveiktą vietą nuplauti dideliu vandens kiekiu. Nusimovus pirštines būtina visada nusiplauti rankas. Žr. 6.6 skyrių.

Nėščiosioms su citotoksiniu vaistiniu preparatu dirbti draudžiama.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Topotekanas yra kontraindikuotinas pacientams, kuriems:

- yra buvę sunkių padidėjusio jautumo reakcijų veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- žindytėms (žr. 4.6 skyrių);
- nepradėjus pirmojo gydymo kurso 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 tikrinti 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 vaistinių preparatų ir (arba) kolonijas stimuliuojančių veiksmų

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. Į tai reikia atsižvelgti skiriant gydymą topotekanu pacientams, kuriems yra 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 3 stadijos.

Pacientų, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas  $< 20$  ml/min.) ar sunkiu kepenų nepakankamumu (serumo bilirubinas  $\geq 10$  mg/ml) dėl kepenų cirozės, gydymo topotekanu patirties nepakanka. Nerekomenduojama šių grupių pacientų gydyti topotekanu.

Nedideliame skaičiui pacientų, kurie sirgo kepenų nepakankamumu (serumo bilirubino kiekis tarp 1,5 ir 10 mg/dl), po penkis dienas kas tris savaites į veną buvo skiriama 1,5 mg/m<sup>2</sup> topotekano. Pastebėta, kad jų topotekano klirensas buvo mažesnis, tačiau turimų duomenų nepakanka sudaryti dozavimo rekomendacijas šiai pacientų grupei.

Viename šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 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 į veną topotekano kartu skiriant granisteronu, ondansetronu, morfinu ar kortikosteroidais, reikšmingos jų įtakos bendrai (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano farmakokinetikai nenustatyta.

Derinant topotekaną su kitais chemoterapijai vartojamais preparatais, siekiant pagerinti toleravimą, gali reikėti sumažinti kiekvieno vaistinio preparato dozę. Tačiau derinant 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 karboplatinės 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 mg/m<sup>2</sup> per parą 5 dienas iš eilės) ir cisplatina (60 mg/m<sup>2</sup> per parą pirmąją gydymo kurso dieną) buvo skiriami 13 pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, penktą dieną nežymiai padidėjo AUC (12 %, n=9) ir C<sub>max</sub> (23 %, n=11). Manoma, kad šis padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.

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

##### Vyrų ir moterų kontracepcija

Kaip ir gydant kitais citotoksinais chemoterapiniais preparatais, reikia vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, jei vienas iš partnerių yra gydomas topotekanu.

##### Vaisingo amžiaus moterys

Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad topotekanas turi mirtiną embriotoksinį ir fetotoksinį 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.

### 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**

### Saugumo duomenų santrauka

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.

Nepageidaujamas topotekano poveikis, skiriant jį kartu su cisplatina gimdos kaklelio vėžiui gydyti, kaip rodo klinikiniai tyrimai, atitinka nepageidaujama 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.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamas poveikis žemiau išvardytas pagal organų sistemas ir absoliutų dažnį (visi užfiksuoti atvejai). Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ , įskaitant pavienius atvejus) 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 <sup>1</sup>

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

#### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

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

*Dažni:* pancitopenija

*Dažnis nežinomas:* sunkus kraujavimas (susijęs su trombocitopenija).

#### Imuninės sistemos sutrikimai

*Dažni:* padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant bėrimą.

*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 (kaip ir turie atvejai buvo mirtini)..

#### Virškinimo trakto sutrikimai

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

<sup>2</sup>Gauta pranešimų apie topotekano sukeltos neutropenijos komplikaciją – neutropeninį kolitą, taip pat ir mirtiną neutropeninį kolitą (žr. 4.4 skyrių).

#### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

*Dažni:* hiperbilirubinemija.

#### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

*Labai dažni:* alopecija.

*Dažni:* niežėjimas.

#### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

*Labai dažni:* pireksija,  
astenija,  
nuovargis.

*Dažni:* bendras negalavimas.

*Labai reti:* ekstravazacija<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Labai retai gauta pranešimų apie ekstravazacijas. Šios reakcijos buvo nesunkios ir paprastai specifinio gydymo nereikėjo.

Nepageidaujamos reakcijos, išvardytos 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.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Hematologinis poveikis

*Neutropenija.* Sunki neutropenija (neutrofilų  $< 0,5 \times 10^9 / l$ ) pirmojo kurso metu nustatyta 55 % pacientų, 20 % pacientų ji 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 mažiau nei  $25 \times 10^9 / l$ ) pasireiškė 25 % pacientų (8 % kursų), vidutinė (trombocitų  $25,0-50,0 \times 10^9 / l$ ) – 25 % pacientų (15 % kursų). Sunki trombocitopenijos pradžios mediana buvo 11-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 dažnis buvo atitinkamai 4, 3, 2 ir 1 %.

Lengvas pilvo skausmas pasireiškė 4 % pacientų.

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

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

Kiti sunkūs poveikiai, pasireiškę ir 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 įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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). Svarbiausios 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: kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas: L01XX17.

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

#### *Smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) recidyvas*

III fazės tyrimo metu (tyrimas 478) 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). 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 2 fazės tyrimas (065 tyrimas) ir vienas 3 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> (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)	
<b>Atsako dažnis (%)</b> (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)
<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> (95 % PI)	14,9 (8,3; 21,3)	16,7 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,90 (0,69; 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 intraveninio topotekano veiksmingumas su ciklofosfamido, dokсорubicino ir vinorelbino (CAV) veiksmingumu pacientams, kuriems atsirado gydymui jautrus 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 topotekano, palyginti su CAV, buvo 1,04 (95 % patikimumo indeksas (PI) 0,78 -1,40).

Pagal sudėtinę malkialastelinio plaučių vėžio gydymo programą (n = 480) gydomų pacientų, kurių liga recidyvavo, bet pirmiausiai pasirenkamas gydymas buvo veiksmingas, grupėje atsakas į topotekaną buvo 20,2 %. Vidutinis išgyvenamumo laikas 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**

<b>ITT populiacija</b>		
	<b>Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> pirmąją gydymo kurso dieną kas 21 dieną</b>	<b>Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> pirmąją gydymo kurso dieną + topotekanas 0,75 mg/m<sup>2</sup> tris gydymo kurso dienas kas 21 dieną</b>
<b>Išgyvenamumas (mėnesiai)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
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	
<b>Pacientės, kurioms prieš tai nebuvo taikyta chemoradioterapija cisplatina</b>		
	<b>Cisplatina</b>	<b>Topotekanas ir cisplatina</b>
<b>Išgyvenamumas (mėnesiai)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
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)	
<b>Pacientės, kurioms prieš tai buvo taikyta chemoradioterapija cisplatina</b>		
	<b>Cisplatina</b>	<b>Topotekanas ir cisplatina</b>
<b>Išgyvenamumas (mėnesiai)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
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 neuroektodermos 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**

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 kreivę 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.

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 mažesnis kaip 10% tiek topotekalui, tiek ir topotekano laktonui. Šlapime randama topotekano O-gliukuronidoto metabolito ir N-desmetil topotekano.

Visas medžiagų, susijusių su vaistiniu preparatu, utilizavimas po penkių kasdienių 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 vaistinio preparato 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, CYP4A, nei citozolinių fermentų – dihidropirimidino ar ksantino oksidazės.

Skiriant topotekaną kartu su cisplatiną (cisplatiną – 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 21,5 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (žr. 4.5 skyrių).

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 %.

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.

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 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> 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 netimplantavusio 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*  
3 metai.

*Tirpalai, gauti ištirpinus miltelius, ir atskiesti tirpalai*

Nustatyta, kad koncentrato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas 25±2°C temperatūroje įprastoje šviesoje ir 24 valandas 2°C -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±2°C temperatūroje įprastoje šviesoje išlieka 4 valandas. Ištirpinus miltelius gauti tiriami koncentratai buvo laikomi 25±2°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 2-8°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 sąlygas žr. 6.3 skyriuje.

## 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pirmojo tipo skaidaus stiklo flakonai (5 ml), kuriame yra 1 mg topotekano, su pilku bromobutilinės gumos kamščiu ir aliuminio plomba su nuplėšiamu plastiko dangteliu. Kiekvienas flakonai įdėtas į apsauginį apvalkalą.

Topotekanas tiekiamas dėžutėse po 1 ar 5 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Topotecan Actavis 1 mg flakono turinys ištirpinamas 1,1 ml sterilaus injekcinio vandens. 1 mililitre skaidraus gelsvos spalvos koncentrato yra 1 mg topotekano, nes Topotecan Actavis 1 mg kiekis yra 10 % didesnis už deklaruojamąjį. Po to reikiamas šio koncentrato tūris atskiedžiamas 0,9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu, kad galutinė koncentracija būtų 25-50 mikrogramų/ml.

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

1. Ištirpinti miltelius ir atskiesti šį vaistinį preparatą turi išmokytas personalas.
2. Šį vaistinį preparatą reikia ruošti specialiai tam įrengtoje vietoje aseptinėmis sąlygomis.
3. Reikia dėvėti apsaugines vienkartinės pirštines, akinius, apsaugos drabužius ir kaukę.
4. 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.
5. Jei vaistinio preparato patektų ant odos, tą vietą rūpestingai, gausiai nuplaukite vandeniu. Nusimovę pirštines, visada nuplaukite rankas.
6. Su šiuo citotoksiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.
7. Reikia laikytis atsargumo ir tinkamai pasirūpinti vienkartinėmis priemonėmis (švirkštais, adatomis ir kt.), kurios naudotos ištirpinti miltelius ir (arba) atskiesti citotoksinį vaistinį preparatą. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Visus vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotus daiktus (įskaitant pirštines) reikia sudėti į labai pavojingoms atliekoms skirtus maišus ir sudėti į aukštoje temperatūroje. Skystas atliekas galima nuplauti dideliu vandens kiekiu.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/09/536/001

EU/1/09/536/003

**9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2009 m. liepos mėn. 24 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2014 m. birželio mėn. 6 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros

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

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Actavis 4 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Geltoni milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Gydymas vien tik topotekanu skiriamas pacientams, kuriems yra smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) atkrytis ir jiems netinka pakartotinis gydymas pirmiausiai pasirenkamais 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 ir prižiūrint gydytojui, turinčiam patirtį taikyti chemoterapinį gydymą (žr. 6.6 skyrių).

#### Dozavimas

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 – 9 g/dl (po transfuzijos, jei ji reikalinga).

#### 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 praeiti 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  $\geq 9$  g/dl (jei būtina – po kraujo perpylimo).

Taikant įprastus onkologijoje neutropenijos gydymo metodus, reikia arba vartoti topotekaną kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais (pvz., 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 mg/m<sup>2</sup> iki 1,25 mg/m<sup>2</sup> per parą (arba prireikus vėliau dar mažinti iki 1 mg/m<sup>2</sup> 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 nebevertinama, jei sumažinus dozę iki 1 mg/m<sup>2</sup> ją ir toliau reikėjo mažinti, kad susilpnėtų nepageidaujamas poveikis.

### Gimdos kaklelio vėžys

#### *Pradinė dozė*

Rekomenduojama topotekano dozė yra 0,75 mg/m<sup>2</sup> per parą, skiriant kasdien pirmąją, antrąją ir trečiąją dieną 30 minučių trukmės intravenine infuzija. Cisplatina skiriama intravenine infuzija pirmąją gydymo kurso dieną, jos dozė – 50 mg/m<sup>2</sup> 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 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 (jei būtina, po kraujo perpylimo).

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

Jei nusprendžiama sumažinti dozę pacientams, kurioms sunki neutropenija (neutrofilų skaičius mažesnis kaip  $0,5 \times 10^9/l$ ) 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 mg/m<sup>2</sup> per parą (jei būtina, vėliau dar mažinti iki 0,45 mg/m<sup>2</sup> per parą).

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

### Dozavimas pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu

#### *Monoterapija (smulkialąstelinis plaučių vėžys)*

Nėra pakankamai duomenų, kurie leistų rekomenduoti dozavimą, kai kreatinino klirensas  $< 20$  ml/min. 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.

#### *Gydymas vaistų deriniais (gimdos kaklelio vėžys)*

Klinikinių tyrimų metu, kai topotekanas kartu su cisplatina buvo taikytas gimdos kaklelio vėžiui gydyti, gydymas buvo pradėtas tik toms pacientams, 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 cisplosinos vartojimą ir nuspręsti, ar toliau skirti tą pačią cisplosinos dozę, ar ją mažinti. Nepakanka duomenų apie gimdos kaklelio vėžio gydymą vien tik topotekanu, jei cisplosina toliau nebeskiriama.

#### Vaikų populiacija

Patirtis gydant vaikus yra ribota, todėl rekomendacijų dėl vaikų gydymo Topotecan Actavis pateikti negalima (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

#### Vartojimo metodas

Topotecan Actavis skirtas intraveninei infuzijai ištirpinus ir praskiedus. Prieš vartojimą jį būtina ištirpinti ir po to atskiesti (žr. 6.6 skyrių).

#### *Būtina laikytis atsargumo priemonių prieš tvarkant ir skiriant vaistinį preparatą*

Vaistinį preparatą tirpinti ir skiesti gali tik apmokytas personalas. Preparatą galima ruošti tik tam skirtoje vietoje aseptinėmis sąlygomis.

Būtina dėvėti atitinkamas apsaugines pirštines, akinius, chalata ir kaukę. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kad išvengtų atsitiktinio vaistinio preparato kontakto su akimis. Jei preparato patenka į akis, skalauti dideliu vandens kiekiu. Po to reikia nedelsiant kreiptis patarimo į gydytoją. Kontakto su oda atveju paveiktą vietą nuplauti dideliu vandens kiekiu. Nusimovus pirštines būtina visada nusiplauti rankas. Žr. 6.6 skyrių.

Nėščiosioms su vaistiniu preparatu dirbti draudžiama.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Topotekanas yra kontraindikuotinas pacientams, kuriems:

- yra buvę sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- žindyvėms (žr. 4.6 skyrių);
- nepradėjus pirmojo gydymo kurso 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 tikrinti 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 karščiujama, 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 vaistinių preparatų ir (arba) kolonijas stimuliuojančių veiksmų vartojimas. Reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia plaučių simptomų, kurie gali rodyti IPL (pvz., kosulys, karščiavimas, dusulys ir [arba] hipoksija), o naujai diagnozavus IPL, topotekano nebevertoti.

Monoterapija topotekanu ir topotekano derinys su cisplatina dažnai sukelia kliniškai svarbią trombocitopeniją. Į tai reikia atsižvelgti, ypač skiriant gydymą topotekanu pacientams, kuriems yra 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 ligoonio aktyvumo būklę (angl. *performance status (PS)*), kad ji nepablogėtų iki 3 stadijos.

Pacientų, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 20 ml/min.) ar sunkiu kepenų nepakankamumu (serumo bilirubinas  $\geq$  10 mg/ml) dėl kepenų cirozės, gydymo topotekanu patirties nepakanka. Nerekomenduojama šių grupių pacientų gydyti topotekanu.

Nedideliame skaičiui pacientų, kurie sirgo kepenų nepakankamumu (serumo bilirubino kiekis tarp 1,5 ir 10 mg/dl), po penkias dienas kas tris savaites į veną buvo skiriama 1,5 mg/m<sup>2</sup> topotekano. Pastebėta, kad jų topotekano klirensas buvo mažesnis, tačiau turimų duomenų nepakanka sudaryti dozavimo rekomendacijas šiai pacientų grupei.

Viename šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, 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 į veną topotekano kartu su granisteronu, ondansteronu, morfiniu ar kortikosteroidais, reikšmingos jų įtakos bendrai (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano farmakokinetikai nenustatyta.

Derinant topotekaną su kitais chemoterapijai vartojamais preparatais, siekiant pagerinti toleravimą, gali reikėti sumažinti kiekvieno vaistinio preparato dozę. Tačiau derinant 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 karboplatinės 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 mg/m<sup>2</sup> per parą 5 dienas iš eilės) ir cisplatina (60 mg/m<sup>2</sup> per parą pirmąją gydymo kurso dieną) buvo skiriami 13 pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, penktą dieną nežymiai padidėjo AUC (12 %, n=9) ir C<sub>max</sub> (35 %, n=11). Manoma, kad šis padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Vyrų ir moterų kontracepcija

Kaip ir gydant kitais citotoksinais chemoterapiniais preparatais, reikia vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, jei vienas iš partnerių yra gydomas topotekanu.

##### Vaisingo amžiaus moterys

Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad topotekanas turi mirtiną embriotoksinį ir fetotoksinį 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.

##### 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**

#### Saugumo duomenų santrauka

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.

Nepageidaujamas topotekano poveikis, skiriant jį 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 topotekalui. Visų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su cisplatina, sąrašą reikia žiūrėti informacijoje apie cisplatinos skyrimą.

Žemiau pateikiami bendri duomenys apie gydymo vien tik topotekanu saugumą.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamas poveikis žemiau išvardytas pagal organų sistemas ir absoliutų dažnį (visi užfiksuoti atvejai). Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), ne dažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ , įskaitant pavienius atvejus) 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<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Pranešta apie topotekanu gydytų pacientų mirtino sepsio atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

*Labai dažni:* neutropenija su karščiavimu,

neutropenija (žr. toliau „Virškinimo trakto sutrikimai“),  
trombocitopenija,  
anemija,  
leukopenija.  
*Dažni:* pancitopenija

*Dažnis* sunkus kraujavimas (susijęs su trombocitopenija)  
*nežinomas:*

#### Imuninės sistemos sutrikimai

*Dažni:* padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant bėrimą.

*Reti:* anafilaksinė reakcija,  
angioedema,  
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 ir viduriavimas (visi šie poveikiai gali būti sunkūs),  
vidurių užkietėjimas,  
pilvo skausmas<sup>2</sup>  
mukozitas.

<sup>2</sup>Gauta pranešimų apie topotekano sukeltos neutropenijos komplikacija – neutropeninį kolitą, taip pat ir mirtiną neutropeninį kolitą (žr. 4.4 skyrių).

#### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

*Dažni:* hiperbilirubinemija.

#### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

*Labai dažni:* alopecija.

*Dažni:* niežėjimas.

#### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

*Labai dažni:* pireksija,  
astenija,  
nuovargis.

*Dažni:* bendras negalavimas.

*Labai reti:* ekstravazacija<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Labai retai gauta pranešimų apie ekstravazacijas. Šios reakcijos buvo nesunkios ir paprastai specifinio gydymo

nereikėjo.

Nepageidaujamos reakcijos, išvardytos 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.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### Hematologinis poveikis

*Neutropenija.* Sunki neutropenija (neutrofilų  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) pirmojo kurso metu nustatyta 55 % pacientų, 20 % pacientų ji 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 mažiau nei  $25 \times 10^9/l$ ) 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 – 5 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 dažnis buvo atitinkamai 4, 3, 2 ir 1 %.

Lengvas pilvo skausmas pasireiškė 4 % pacientų.

Gydant topotekanu mato jargis pasireiškė maždaug 25 %, o astenija apie 16 % pacientų. Didelio (3 arba 4) laipsnio nuovargio ir astenijos dažnis buvo atitinkamai 3 ir 3 %.

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

Kiti sunkūs poveikiai, pasireiškę ir 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 įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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). Svarbiausios 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 kliniškes indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu tokios yra.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: kiti antinavikiniai vaistai, ATC kodas: L01XX17

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.

*Smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) recidyvas*

III fazės tyrimo (tyrimas 478) metu buvo lygintas gydymas geriamuoju topotekanu ir geriausia palaikomoji priežiūra (GPP) (n = 71) su vienu 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). 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 2 fazės tyrimas (065 tyrimas) ir vienas 3 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> (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)	
<b>Atsako dažnis (%)</b> (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)
<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> (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 parinkčių III fazės tyrimo metu buvo lyginamas intraveninio 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 galimybes santykiškai, skiriant intraveninio 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 %. Vidutinis išgyvenamumo laikas 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**

<b>ITT populiacija</b>		
	<b>Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> pirmąją gydymo kurso dieną kas 21 dieną</b>	<b>Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> pirmąją gydymo kurso dieną + topotekanas 0,75 mg/m<sup>2</sup> tris gydymo kurso dienas kas 21 dieną</b>
<b>Išgyvenamumas (mėnesiai)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
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	
<b>Pacientės, kurioms prieš tai nebuvo taikyta chemoradioterapija cisplatina</b>		
	<b>Cisplatina</b>	<b>Topotekanas ir cisplatina</b>
<b>Išgyvenamumas (mėnesiai)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
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)	
<b>Pacientės, kurioms prieš tai buvo taikyta chemoradioterapija cisplatina</b>		
	<b>Cisplatina</b>	<b>Topotekanas ir cisplatina</b>
<b>Išgyvenamumas (mėnesiai)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediana (95 % PI)	5,9 (4,7; 8,8)	9,9 (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 10 metų amžiaus), topotekanas buvo skiriamas 5 dienas pradedant nuo 2,0 mg/m<sup>2</sup> dozės, infuzuojamas per 30 min.; gydymas kartojamas kas 3 savaites ir tęsiamas iki 1 metų, atsižvelgiant į rezultatus. Navikai buvo tokie: Ewing sarkoma (pirminis neuroektodermos navikas), neuroblastoma, osteoplastoma 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**

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. Iki klinikinių tyrimų duomenimis, topotekano nedaug jungiasi su plazmos baltymais (35 %) ir šis vaistinis preparatas gana homogeniškai pasiskirsto kraujo ląstelėse ir plazmoje.

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 mažesnis kaip 10 % tiek topotekalui, tiek ir topotekano laktonui. Šlapime randama topotekano O-gliukuronizuoto metabolito ir N-desmetil topotekano.

Visas medžiagų, susijusių su vaistiniu preparatu, 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 vaistinio preparato 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, CYP2E1, CYP3A, 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).

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 %.

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.

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

#### Vaikai

Dviejų tyrimų metu buvo tirta topotekano farmakokinetika, skiriant 30 min. trukmės infuzijas 5 paras iš eilės. Atliekant pirmąjį tyrimą, buvo skiriamos nuo 1,4 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> 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 neišimplantavusio embriono žuvimas.

Potencialus kancerogeninis topotekano poveikis neištirtas.

## 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*  
3 metai.

*Tirpalai, gauti ištirpinus miltelius, ir atskiesti tirpalai*

Nustatyta, kad koncentrato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas 25±2°C temperatūroje įprastoje šviesoje ir 24 valandas 2°C -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±2°C temperatūroje įprastoje šviesoje išlieka 4 valandas. Ištirpinus miltelius gauti tiriami koncentratai buvo laikomi 25±2°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 2-8°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 sąlygas žr. 6.3 skyriuje.

## 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Pirmojo tipo skaidaus stiklo flakonas (8 ml), kuriame yra 4 mg topotekano, su pilku bromobutilinės gumos kamščiu ir aliuminio plomba su nuplėšiamu plastiko dangteliu. Kiekvienas flakonas įdėtas į apsauginį apvalkalą.

Topotekanas tiekiamas dėžutėse po 1 ar 5 flakonus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Topotecan Actavis 4 mg flakono turinys ištirpinamas 4 ml sterilaus injekcinio vandens. 1 mililitre skaidraus gelsvos spalvos koncentrato yra 1 mg topotekano. Po to reikiamas šio koncentrato tūris atskiedžiamas 0,9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės infuziniu tirpalu, kad galutinė koncentracija būtų 25-50 mikrogramų/ml.

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

1. Ištirpinti miltelius ir atskiesti šį vaistinį preparatą turi išmokytas personalas.
2. Šį vaistinį preparatą reikia ruošti specialiai tam įrengtoje vietoje aseptinėmis sąlygomis.
3. Reikia dėvėti apsaugines vienkartinės pirštines, akinius, apsaugos drabužius ir kaukę.
4. 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.
5. Jei vaistinio preparato patektų ant odos, tą vietą rūpestingai, gausiai nuplaukite vandeniu. Nusimovę pirštines, visada nuplaukite rankas.
6. Su šiuo citotoksiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.
7. Reikia laikytis atsargumo ir tinkamai pasirūpinti vienkartinėmis priemonėmis (švirktais, adatomis ir kt.), kurios naudotos ištirpinti miltelius ir (arba) atskiesti citotoksinį vaistinį preparatą. Nesuvargotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Visus vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotus daiktus (įskaitant pirštines) reikia sudėti į labai pavojingoms atliekoms skirtus maišus ir sudeginti aukštoje temperatūroje. Skystas atliekas galima nuplauti dideliu vandeniu kiekiu.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Actavis Group ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

## 8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/09/536/002  
EU/1/09/536/004

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2009 m. liepos mėn. 24 d.  
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2014 m. birželio mėn. 6 d.

#### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**II PRIEDAS**

**RINKODAROS SĄLYGOS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- 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

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 RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINĪMAS IR PAKUOTĒS LAPELĪS**



**A. ŽENKLINIMAS**

Neberegiŝtruotas vaistiŝis preparatas

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

Išorinė dėžutė

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

Topotecan Actavis 1 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui  
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 koncentratui infuziniam tirpalui

1 flakonas x 1 mg

5 flakonai x 1 mg

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Infuzuoti į veną, 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 (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

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

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas 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. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Actavis Group PTC ehf.  
Hafnarfjörður  
Islandija

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/09/536/001  
EU/1/09/536/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

[Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Flakonas**

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

Topotecan Actavis 1 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui  
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

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Actavis 4 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui  
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 koncentratui infuziniam tirpalui

1 flakonas x 4 mg

5 flakonai x 4 mg

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

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Infuzuoti į veną, 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 (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

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

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas 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. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Actavis Group PTC ehf.  
Hafnarfjörður  
Islandija

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS**

EU/1/09/536/002  
EU/1/09/536/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

[Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Flakonas**

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

Topotecan Actavis 4 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui  
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

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**B. PAKUOTĒS LAPĒLIS**

Nebereģistrētas vaistinis preparatas



## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Topotecan Actavis 1 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui**

**Topotecan Actavis 4 mg milteliai koncentratui infuziniam tirpalui**

topotekanas

**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 vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

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

### **1. Kas yra Topotekan Actavis ir kam jis vartojamas**

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

Topotecan Actavis vartojamas gydyti:

- smulkialąstelinį plaučių vėžį, recidyvavusį po chemoterapijos arba
- pažengusį gimdos kaklelio vėžį, jei negalima atlikti operacijos arba švitinti. Gydančiam nuo gimdos kaklelio vėžio, Topotecan Actavis derinamas su vaistais, kurių sudėtyje yra cisplatinos.

### **2. Kas žinotina prieš vartojant Topotekan Actavis**

**Topotecan Actavis vartoti negalima**

- jei yra alergija topotekanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jei žindote kūdikį. Prieš pradėdami gydymą Topotecan Actavis, Jūs turite užbaigti žindymą;
- jeigu kraujyje yra per mažas kraujo ląstelių kiekis.

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

**Išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Topotecan Actavis:

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

Topotecan Actavis gali sumažinti kraujo krešėjimo ląstelių (plokštelių) 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.

Šalutiniai poveikiai yra dažnesni 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**

Patirtis su vaikais ir paaugliais yra ribota, todėl gydymas nerekomenduojamas.

### **Kiti vaistai ir Topotecan Actavis**

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

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Topotecan Actavis negalima vartoti nėščioms moterims, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei Jūs esate nėščia arba manote, kad galite būti nėščia, nedelsdama pasakykite gydytojui.

Reikia naudoti veiksmingas kontraceptines priemones, kad gydymo laikotarpiu nepastotumėte ar nepradėtumėte kūdikio. Kreipkitės į gydytoją patarimo.

Pacientai, kuriems kyla klausimų dėl jų vaisingumo, turi pasitarti su gydytoju vaisingumo ir šeimos planavimo klausimais prieš pradėdant gydymą.

Nežindykite kūdikio, kol gydotės Topotecan Actavis.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

### **Topotecan Actavis sudėtyje yra natrio**

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

## **3. Kaip vartoti Topotecan Actavis**

Topotecan Actavis dozė 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***

#### ***Smulkialąstelinis plaučių vėžys***

Rekomenduojama dozė yra 1,5 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto kartą per parą 5 dienas. Paprastai šis gydymo kursas kartojamas kas 3 savaites.

#### ***Gimdos kaklelio vėžys***

Rekomenduojama dozė yra 0,75 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto kartą per parą 3 dienas. Paprastai šis gydymo kursas kartojamas 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 funkcija sutrikusi**

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

### **Kaip paruošti Topotecan Actavis**

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

### **Kaip lašinti Topotecan Actavis**

Topotecan Actavis 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 Topotecan Actavis 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 šalutinių poveikių, **nedelsdamas** pasakykite savo gydytojui. Jūs 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.

Topotecan Actavis 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 niežintis bėrimas.

Kiti šalutiniai poveikiai, vartojant Topotecan Actavis:

### **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 krešėjime dalyvaujančių kraujo ląstelių (plokštelių) kiekio.
- Svorio mažėjimas ir apetito netekimas (anoreksija), nuovargis, silpnumas.
- Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, skrandžio skausmas, vidurių užkietėjimas.
- Burnos gleivinės ir virškinimo trakto uždegimas.
- Karščiavimas.
- Infekcijos.
- 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 raudonąsias 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.

Jeigu gydotės nuo gimdos kaklelio vėžio, gali pasireikšti kartu su Topotecan Actavis 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 Topotecan Actavis**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

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

Laikymo sąlygos ištirpinus ir praskiedus

Nustatyta, kad koncentrato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas 25±2°C temperatūroje įprastoje šviesoje ir 24 valandas 2°C -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±2°C temperatūroje įprastoje šviesoje išlieka 4 valandas. Ištirpinus miltelius gauti tiriami koncentratai buvo laikomi 25±2°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°C -8°C temperatūrai, paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas, išskyrus atvejus, kai milteliai ištirpinti ir preparatas praskiestas kontroliuojamomis ir įteisintomis aseptinėmis sąlygomis.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Topotecan Actavis 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.

### Topotecan Actavis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Topotecan Actavis tiekiamas pirmojo tipo skaidaus stiklo flakonais su pilkais bromobutilinės gumos kamščiais ir aliuminio plombomis su nuplėšiamais plastikais dangteliais.

#### Pakuotės:

1 x 1 mg flakonas; 5 x 1 mg flakonai  
1 x 4 mg flakonas; 5 x 4 mg flakonai

### Rinkodaros teisės turėtojas

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
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 rinkodaros teisės turėtojo atstovą:

### België/Belgique/Belgien

ALL-in-1 bvba  
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

### България

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 9321 680

### Lietuva

UAB “Actavis Baltics”  
Tel: +370 5 260 9615

### Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

**Česká republika**

Actavis CZ a.s.  
Tel: +420 251 113 002

**Danmark**

Actavis A/S  
Tlf: +45 72 22 30 00

**Deutschland**

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG  
Telefon: +49 (0)89 558909 0

**Eesti**

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal  
Tel: +372 6100 565

**Ελλάδα**

Specifar ABEE  
Τηλ: +30 210 5401500

**España**

Actavis Spain, S.A.  
Tfno.: +34 91 630 86 45

**France**

Actavis France  
Tél: +33 4 72 72 60 72

**Hrvatska**

Agmar d.o.o.  
Tel: +385(1)6610-333

**Ireland**

Actavis Ireland Limited  
Tel: +353 (0)21 4619040

**Ísland**

Actavis Group PTC ehf.  
Sími: +354 550 3300

**Italia**

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

**Κύπρος**

A. Potamitis Medicare Ltd  
Τηλ: +357 22583333

**Magyarország**

Actavis Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 501 7001

**Malta**

Actavis Ltd.  
Tel: +35621693533

**Nederland**

Actavis B.V.  
Tel: +31 35 54 299 33

**Norge**

Actavis Norway AS  
Tlf: +47 815 22 099

**Österreich**

Actavis GmbH  
Tel: +43 (0)662 435 235 00

**Polska**

Actavis Export Int. Ltd., Malta.  
Kontakt w Polsce:  
Tel.: (+48 22) 512 29 00

**Portugal**

Aurovitas, Unipessoal, Lda  
Tel: +351 214 185 104

**România**

Actavis SRL  
Tel: +40 21 318 17 77

**Slovenija**

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Tel: +386 51 615 015

**Slovenská republika**

Actavis s.r.o.  
Tel: +421 2 3255 3800

**Suomi/Finland**

Actavis Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

**Sverige**

Actavis AB  
Tel: +46 8 13 63 70

**Latvija**

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67067873

**United Kingdom**

Actavis UK Limited  
Tel: +44 1271 385257

Šis pakuotēs lapelis paskutinį kartą peržiūrētas {MM/YYYY}

Išsami informācija apie šī vaistā pateikta Eiropas vaistū agentūras tīnklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informācija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

**Topotecan Actavis****VARTOJIMO INSTRUKCIJA****Saugaus darbo su priēšvēžiniais preparātiem ir jū tvarkymo rekomendācijas**

1. Ištīrpinti miltelius ir atskiesti šī vaistīnį preparatā turi iēsmokytas personas.
2. Šī vaistīnį preparatā reikia ruoēti specialiai tam iērengtjē vietojē aseptinēmis sālgygomis.
3. Reikia dēvēti apsaugīnes vienkartinēs pirēstīnes, akīnētes, apsaugos drabuēzius ir kaukē.
4. Reikia laikytis atsargumo priemoniū, kad vaistīnā preparato netyēia nepatektū i akis. Jei taip atsītktū, akis reikia gausiai praplauti vandeniū ir kreiptis i gydytojā, kuris ivertīns būklē.
5. Jei vaistīnā preparato patektū ant odos, tā vietā rūpe stingai, gausiai nuplaukite vandeniū. Nusīmovē pirēstīnes, visada nusiaplaukite rankas.
6. Su šīuo citotoksīnā preparatū negalīma dirbti nēēēcioms moterīm.
7. Reikia laikytis atsargumo ir tīnkamai tvarkyti vienkartinēs priemonēs (ēvirkēstus, adatas ir kt.), kurīs buvo naudotas ištīrpīnā miltelius ir (arba) atskiesti citotoksīnā vaistīnį preparatā. Nesūvartotā preparatā ar atliekas reikia tvarkyti laikantīs vietīnīū reikalavīmū.

**Milteliū tīrpinīmas ir atskīdīnīmas priēē laēinānt vaistā**

Priēē laēinānt vaistā, Topotecan Actavis milteliū koncentrātū infuzīnā tīrpalūi reikia ištīrpīnī tīnkamamē injekcīnā vandens kiekyjē taip:

- Topotecan Actavis 1 mg – 1,1 ml injekcīnā vandens (nes jāmē yra 10 % vaisto perteklius),
- Topotecan Actavis 4 mg – 4 ml injekcīnā vandens.

Ištīrpinus susīdaro koncentrātā, kurio 1 ml yra 1 mg topotekano.

Šī koncentrātā (1 mg/ml) priēē laēinānt reikia atskīesti.

Gautā koncentrātā kieki, atitīnkāntī individualiā apskāiēiūtā dozē, reikia vēl atskīesti 9 mg/ml (0,9 %) nātrīo chlorīdā injekcīnā tīrpalūi arba 50 mg/ml (5 %) gliukozēs infuzīnā tīrpalūi, kad galutinē tīrpalā infuzījomē koncentrācija būtū 25-50 mikrogramū/ml, pvz.:

	<b>Kiekis, reikalingas 25 mikrogramū/ml tīrpalūi</b>	<b>Kiekis, reikalingas 50 mikrogramū/ml tīrpalūi</b>
1 ml topotekano tīrpalā, kurio koncentrācija 1 mg/ml	Atskīeskīte 39 ml, kad susīdarytū 40 ml	Atskīeskīte 19 ml, kad susīdarytū 20 ml
4 ml topotekano tīrpalā, kurio	Atskīeskīte 156 ml, kad	Atskīeskīte 76 ml, kad susīdarytū

koncentracija 1 mg/ml	susidarytų 160 ml	80 ml
-----------------------	-------------------	-------

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

Nustatyta, kad koncentrato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje įprastoje šviesoje ir 24 valandas  $2-8^{\circ}\text{C}$  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  $2-8^{\circ}\text{C}$  temperatūrai, paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas, išskyrus atvejus, kai milteliai ištirinti ir preparatas praskiestas kontroliuojamomis ir įteisintomis aseptinėmis sąlygomis.

#### **Nesuvartoto preparato ir atliekų tvarkymas**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Visus vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotus daiktus (įskaitant pirštines) reikia sudėti į labai pavojingoms atliekoms skirtus maišus ir sudeginti aukštoje temperatūroje. Skystas atliekas galima nuplauti dideliu vandens kiekiu.

Neberegistruotas vaistinis preparatas