

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename infuzinio tirpalo koncentrato mililitre yra 3 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).

Viename 1 ml vienos dozės buteliuke yra 3 mg topotekano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus gelsvas ar oranžinis tirpalas, $\text{pH} \leq 1,2$.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Monoterapija topotekanu skiriama pacientams, kuriems pasireiškė smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) recidyvas ir jiems netinka pakartotinis gydymas pirmos eilės vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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

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

Smulkialąstelinis plaučių vėžys

Pradinė dozė

Rekomenduojama topotekano dozė yra $1,5 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto per parą. Ji infuzuojama į veną per 30 min. kasdien penkias dienas iš eilės. Intervalas nuo vieno gydymo kurso pradžios iki kito – trys savaitės. Jei gydymas gerai toleruojamas, jį galima tęsti tol, kol liga neprogresuoja (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Vėlesnės dozės

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

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

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

Panašiai vaistinio preparato dozes reikia mažinti ir tada, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip $25 \times 10^9/l$. Klinikinių tyrimų metu topotekano vartojimas būdavo nutraukiamas, jei sumažinus dozę iki $1,0 \text{ mg/m}^2$, reikėjo ją toliau mažinti, kad susilpnėtų nepageidaujamas poveikis.

Gimdos kaklelio vėžys

Pradinė dozė

Rekomenduojama topotekano dozė yra $0,75 \text{ mg/m}^2$ per parą, skiriant kasdien pirmą, antrą ir trečią dieną 30 minučių trukmės infuziją į veną. Pirmąją gydymo kurso dieną skiriama 50 mg/m^2 cisplatinos paros dozės infuzija į veną, kuri infuzuojama po topotekano dozės. Šeši tokio gydymo kursai kartojami kas 21 dieną arba tol, kol liga progresuoja.

Vėlesnės dozės

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

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

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

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

Dozavimas pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu

Monoterapija (smulkialąstelinis plaučių vėžys)

Nėra pakankamai duomenų, kurie leistų rekomenduoti dozavimą pacientams, kurių kreatinino klirensas $< 20 \text{ ml/min}$. Negausūs duomenys rodo, kad dozė turi būti mažinama pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu. Taikant monoterapiją pacientėms, sergančioms kiaušidžių vėžiu, arba pacientams, kurie serga smulkialąstelinio plaučių vėžiu, ir kreatinino klirensas yra $20\text{--}39 \text{ ml/min}$, rekomenduojama topotekano dozė yra $0,75 \text{ mg/m}^2$ per parą penkias dienas iš eilės.

Kombinuotas gydymas (gimdos kaklelio vėžys)

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

Vaikams

Vartojimo vaikams patirties yra nedaug, todėl vaikų gydymo topotekanu rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Topotekano koncentracija 1 ml buteliuke (3 mg/ml) didesnė, nei kituose topotekano preparatuose. Svarbu, kad prieš vartojant Topotecan Eagle būtų papildomai praskiestas (žr. 6.6 skyrių).

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

Topotecan Eagle veikliosios medžiagos koncentracija (3 mg/ml) yra didesnė, nei kituose intraveninei infuzijai skirtuose topotekano preparatuose (paprastai 1 mg/ml). Topotecan Eagle būtina praskiesti, kad galutinė topotekano koncentracija būtų 25–50 µg/ml (nurodymai, kaip praskiesti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje).

4.3 Kontraindikacijos

Topotekano vartoti negalima:

- jeigu yra buvę sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų veikliajai arba bet kuriai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai;
- žindymo laikotarpiu (žr. 4.6 skyrių);
- jeigu prieš pradedant pirmąjį gydymo kursą, nustatytas sunkus kaulų čiulpų slopinimas (neutrofilų skaičius $< 1,5 \times 10^9/l$ ir [arba] trombocitų skaičius $< 100 \times 10^9/l$).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartojant Topotecan Eagle reikia tinkamai praskiesti. Topotekano koncentracija Topotecan Eagle skiriasi nuo kitų topotekano preparatų (papildomi nurodymai, kaip praskiesti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje).

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

Topotecan Eagle veikliosios medžiagos koncentracija (3 mg/ml) yra didesnė, nei kituose intraveninei infuzijai skirtuose topotekano preparatuose (paprastai 1 mg/ml). Topotecan Eagle būtina praskiesti, kad galutinė topotekano koncentracija būtų 25–50 µg/ml (nurodymai, kaip praskiesti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje).

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

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

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

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

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

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

Pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 20 ml/min.) ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino koncentracija serume > 10 mg/dl) dėl kepenų cirozės, gydymo topotekanu patirties nepakanka. Šių grupių pacientams vartoti topotekaną nerekomenduojama.

Nedidelei daliai pacientų, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), kas tris savaites po penkias dienas buvo suleista 1,5 mg/m² topotekano dozė į veną. Buvo pastebėtas topotekano klirensa sumažėjimas. Vis dėlto turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima sukurti dozavimo rekomendacijas šiai pacientų grupei.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės sąveikos žmogaus organizme tyrimų *in vivo* neatlikta.

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

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

Vartojant topotekaną (0,75 mg/m² per parą penktąsias dienas iš eilės) ir cisplatiną (60 mg/m² per parą pirmąją gydymo kurso dieną) 13 pacientų, sergančių kiaušidžių vėžiu, penktąją dieną buvo pastebėtas nedidelis AUC (12 %, n = 9) ir C_{max} (25 %, n = 11) padidėjimas. Laikoma, kad šis padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Kaip ir taikant kitokią citotoksinę chemoterapiją, reikia patarti vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, jei vienas iš partnerių yra gydomas topotekanu.

Vaisingo amžiaus moterys

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

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

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

Nepageidaujami reiškiniai topotekaną vartojant kartu su cisplatina gimdos kaklelio vėžiui gydyti klinikinių tyrimų metu buvo tokie pat, kaip ir taikant monoterapiją topotekanu. Bendras toksinis poveikis kraujodarai yra mažesnis pacientams, gydytiems topotekanu kartu su cisplatina, palyginti su monoterapija topotekanu, tačiau didesnis nei gydant vien tik cisplatina.

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

Toliau pateikti bendrieji duomenys apie monoterapijos topotekanu saugumą.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį (visi reiškiniai, apie kuriuos pranešta). Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ 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 dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: febrili neutropenija, neutropenija (žr. „Virškinimo trakto sutrikimai“), trombocitopenija, anemija, leukopenija.

Dažni: pancitopenija.

Dažnis nežinomas: sunkus kraujavimas (susijęs su trombocitopenija).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

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

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: pykinimas, vėmimas, viduriavimas (visi gali būti sunkūs), vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas [†] ir mukozitas.

[†] Gauta pranešimų apie topotekano sukeltos neutropenijos komplikacijas – neutropeninį kolitą, įskaitant mirtiną neutropeninį kolitą (žr. 4.4 skyrių).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: alopecija.

Dažni: niežulys.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: anoreksija (gali būti sunki).

Infekcijos ir infestacijos

Labai dažni: infekcija.

Dažni: sepsis².

² Pranešta apie topotekanu gydytų pacientų mirtino sepsio atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: karščiavimas, astenija, nuovargis.

Dažni: bendras negalavimas.

Labai reti: ekstravazacija³.

³ Ekstravazacija pasireiškė labai retai. Šios reakcijos buvo lengvos ir paprastai specifinio gydymo taikyti nereikėjo.

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažni: padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant išbėrimą.

Reti: anafilaksinė reakcija, angioneurozinė edema, dilgėlinė.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: hiperbilirubinemija.

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

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

Nepageidaujami reiškiniai kraujodarai

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

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

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

Nehematologiniai nepageidaujami reiškiniai

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

Lengvas pilvo skausmas pasireiškė 4 % pacientų.

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

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

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

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

4.9 Perdozavimas

Priešnuodis, tinkamas topotekano perdozavimo atveju, nežinomas. Svarbiausios tikėtinos komplikacijos perdozavimo atveju yra kaulų čiulpų slopinimas ir mukozitas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

SPV recidyvas

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

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

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

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

	065 tyrimas		396 tyrimas	
	Geriamasis topotekanas	Į veną leidžiamas topotekanas	Geriamasis topotekanas	Į veną leidžiamas topotekanas
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Vidutinis išgyvenamumas (savaitės) (95 % PI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Atsako dažnis (%) (95 % PI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Atsako dažnio skirtumas (95 % PI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo (savaitės) (95 % PI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,90 (0,60, 1,35)		0,92 (0,96, 1,53)	

N – bendras gydytų pacientų skaičius.

PI – patikimumo intervalas.

Kito atsitiktinių imčių III fazės tyrimo metu buvo palygintas į veną leidžiamo topotekano veiksmingumas su ciklofosfamido, adriamicino (doksorubicino) ir vinkristino (CAV) veiksmingumu pacientams, kuriems atsirado gydymui jautraus SPV recidyvas. Bendras atsako dažnis pacientų, gydytų topotekanu, grupėje buvo 24,3 %, palyginti su 18,5 % pacientų, gydytų CAV, grupėje. Vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo buvo panašus abiejose pacientų grupėse (atitinkamai 25,0 ir 24,7 savaitės). Išgyvenamumo galimybės santykis į veną leidžiamo topotekano, palyginti su CAV, grupėje buvo 1,04 (95 % PI: 0,78-1,40).

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

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

Gimdos kaklelio vėžys

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

2 lentelė. Klinikinio tyrimo GOG-0179 rezultatai

Rezultatai:
 [Randomizinis tyrimas GOG 0179](#)
 Rezultatai

ITT populiacija		
	Cisplatina 50 mg/m ² pirmą gydymo kurso dieną kas 21 dieną	Cisplatina 50 mg/m ² pirmą gydymo kurso dieną + topotekanas 0,75 mg/m ² tris gydymo kurso dienas kas 21 dieną
Išgyvenamumas (mėnesiai)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % PI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,76 (0,59–0,98)	
Logaritminio rango p reikšmė	0,033	
Pacientės, kurioms prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija cisplatina ir spindulinis gydymas		
	Cisplatina	Topotekanas/cisplatina
Išgyvenamumas (mėnesiai)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % PI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 19,7)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,51 (0,31, 0,82)	
Pacientės, kurioms prieš tai buvo taikyta chemoterapija cisplatina ir spindulinis gydymas		
	Cisplatina	Topotekanas/cisplatina
Išgyvenamumas (mėnesiai)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % PI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,86 (0,59, 1,21)	

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

Vaikų populiacija

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Topotekano eliminacija žmogaus organizme ištirta 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 ir nepakitusio vaistinio preparato AUC santykis buvo mažesnis kaip 10 % ir topotekalui, ir topotekano laktalui. Šlapime randama topotekano O-gliukuronizuoto metabolito ir N-desmetil topotekano.

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

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

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

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

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

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

Vaikų populiacija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

Galimas kancerogeninis topotekano poveikis netirtas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (skirta pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas
18 mėnesių.

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologinio požiūriu tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas už laikymo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; paprastai įprastomis apšvietimo sąlygomis 20–25°C temperatūroje tirpalas laikomas ne ilgiau kaip 24 val.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidaryto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

1 ml koncentrato I tipo skaidraus stiklo buteliuke su pilku butilkaučiuko kamšteliu ir sandarinamuoju aliuminio dangteliu su nuplėšiamu mėlynu polipropileno gaubteliu bei buteliuką gaubiančia gelta

plėvele.
Vienoje pakuotėje yra 1 buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrosios atsargumo priemonės

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

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

Vaistinio preparato skiedimo instrukcija

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas persidavimas.

Topotecan Eagle koncentratas yra skaidrios geltonos ar oranžinės spalvos ir jo sudėtyje yra 3 mg/ml topotekano, t. y. topotekano koncentracija šiame vaistiniame preparate didesnė, nei kituose intraveninei infuzijai skirtuose topotekano preparatuose.

Vartotojas turi pranešti apie bet kokias gydymo šiuo preparatu klaidas.

Toliau pateikiamos lentelės, kuriomis reikia vadovautis dozuojant šį vaistinį preparatą:

Smulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantiems pacientams skirto intraveninio tirpalo ruošimo instrukcija

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamai dozei „1,5 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „1,25 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „1,0 mg/m ² “ paruošti	
	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms skirto intraveninio tirpalo ruošimo instrukcija

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamai dozei „0,75 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „0,60 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „0,45 mg/m ² “ paruošti	
	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle reikia papildomai praskiesti arba 9 mg/ml (0,9 % m/v) natrio chlorido injekciniu tirpalu, arba 50 mg/ml (5 % m/v) gliukozės injekciniu tirpalu, kad galutinė topotekano koncentracija pacientui skirtame infuziniame tirpale būtų 26-50 µg/ml. Vaistinis preparatas skiedžiamas ypač steriliomis sąlygomis (pvz., laminariniame srauto spintoje).

Atliekų tvarkymas

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml skirtas tik vienkartiniam naudojimui. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Jungtinė Karalystė
Tel. +1 (201) 326-5324
Faksas +1 (201) 391-2430

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/744/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2011-12-22

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename infuzinio tirpalo koncentrato mililitre yra 3 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).

Viename 5 ml daugiadoziam buteliuke yra 15 mg topotekano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus gelsvas ar oranžinis tirpalas, pH $\leq 1,2$.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Monoterapija topotekanu skiriama pacientams, kuriems pasireiškė smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) recidyvas ir jiems netinka pakartotinis gydymas pirmos eilės vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

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

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

Smulkialąstelinis plaučių vėžys

Pradinė dozė

Rekomenduojama topotekano dozė yra $1,5 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto per parą. Ji infuzuojama į veną per 30 min. kasdien penkias dienas iš eilės. Intervalas nuo vieno gydymo kurso pradžios iki kito – trys savaitės. Jei gydymas gerai toleruojamas, jį galima tęsti tol, kol liga neprogresuoja (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Vėlesnės dozės

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

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

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

Panašiai vaistinio preparato dozes reikia mažinti ir tada, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip $25 \times 10^9/l$. Klinikinių tyrimų metu topotekano vartojimas būdavo nutraukiamas, jei sumažinus dozę iki $1,0 \text{ mg/m}^2$, reikėjo ją toliau mažinti, kad susilpnėtų nepageidaujamas poveikis.

Gimdos kaklelio vėžys

Pradinė dozė

Rekomenduojama topotekano dozė yra $0,75 \text{ mg/m}^2$ per parą, skiriant kasdien pirmą, antrą ir trečią dieną 30 minučių trukmės infuziją į veną. Pirmąją gydymo kurso dieną skiriama 50 mg/m^2 cisplatinos paros dozės infuzija į veną, kuri infuzuojama po topotekano dozės. Šeši tokio gydymo kursai kartojami kas 21 dieną arba tol, kol liga progresuoja.

Vėlesnės dozės

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

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

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

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

Dozavimas pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu

Monoterapija (smulkialąstelinis plaučių vėžys)

Nėra pakankamai duomenų, kurie leistų rekomenduoti dozavimą pacientams, kurių kreatinino klirensas $< 20 \text{ ml/min}$. Negausūs duomenys rodo, kad dozė turi būti mažinama pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu. Taikant monoterapiją pacientėms, sergančioms kiaušidžių vėžiu, arba pacientams, kurie serga smulkialąstelinio plaučių vėžiu, ir kreatinino klirensas yra $20\text{--}39 \text{ ml/min}$, rekomenduojama topotekano dozė yra $0,75 \text{ mg/m}^2$ per parą penkias dienas iš eilės.

Kombinuotas gydymas (gimdos kaklelio vėžys)

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

Vaikams

Vartojimo vaikams patirties yra nedaug, todėl vaikų gydymo topotekanu rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Topotekano koncentracija 5 ml buteliuke (3 mg/ml) didesnė, nei kituose topotekano preparatuose. Svarbu, kad prieš vartojant Topotecan Eagle būtų papildomai praskiestas (žr. 6.6 skyrių).

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

Topotecan Eagle veikliosios medžiagos koncentracija (3 mg/ml) yra didesnė, nei kituose intraveninei infuzijai skirtuose topotekano preparatuose (paprastai 1 mg/ml). Topotecan Eagle būtina praskiesti, kad galutinė topotekano koncentracija būtų 25–50 µg/ml (nurodymai, kaip praskiesti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje).

4.3 Kontraindikacijos

Topotekano vartoti negalima:

- jeigu yra buvę sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai;
- žindymo laikotarpiu (žr. 4.6 skyrių);
- jeigu prieš pradedant pirmąjį gydymo kursą, nustatytas sunkus kaulų čiulpų slopinimas (neutrofilų skaičius $< 1,5 \times 10^9/l$ ir [arba] trombocitų skaičius $< 100 \times 10^9/l$).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartojant Topotecan Eagle reikia tinkamai praskiesti. Topotekano koncentracija Topotecan Eagle skiriasi nuo kitų topotekano preparatų (papildomi nurodymai, kaip praskiesti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje).

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

Topotecan Eagle veikliosios medžiagos koncentracija (3 mg/ml) yra didesnė, nei kituose intraveninei infuzijai skirtuose topotekano preparatuose (paprastai 1 mg/ml). Topotecan Eagle būtina praskiesti, kad galutinė topotekano koncentracija būtų 25–50 µg/ml (nurodymai, kaip praskiesti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje).

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

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

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

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

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

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

Pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 20 ml/min.) ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino koncentracija serume > 10 mg/dl) dėl kepenų cirozės, gydymo topotekanu patirties nepakanka. Šių grupių pacientams vartoti topotekaną nerekomenduojama.

Nedidelei daliai pacientų, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), kas tris savaites po penkias dienas buvo suleista 1,5 mg/m² topotekano dozė į veną. Buvo pastebėtas topotekano klirensa sumažėjimas. Vis dėlto turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima sukurti dozavimo rekomendacijas šiai pacientų grupei.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės sąveikos žmogaus organizme tyrimų *in vivo* neatlikta.

Topotekanas neslopina žmogaus P450 izofermentų (žr. 5.2 skyrių). Populiacijos tyrimo duomenimis, skiriant topotekaną į veną ir kartu skiriant vartoti granisteroną, ondansteroną, morfiną ar kortikosteroidus, reikšmingos poveikio bendro (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano farmakokinetikai nepastebėta.

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

Vartojant topotekaną (0,75 mg/m² per parą penktąsias dienas iš eilės) ir cisplatiną (60 mg/m² per parą pirmąją gydymo kurso dieną) 13 pacientų, sergančių kiaušidžių vėžiu, penktąją dieną buvo pastebėtas nedidelis AUC (12 %, $n = 9$) ir C_{max} (25 %, $n = 11$) padidėjimas. Laikoma, kad šis padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Kaip ir taikant kitokią citotoksinę chemoterapiją, reikia patarti vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, jei vienas iš partnerių yra gydomas topotekanu.

Vaisingo amžiaus moterys

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

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

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

Nepageidaujami reiškiniai topotekaną vartojant kartu su cisplatina gimdos kaklelio vėžiui gydyti klinikinių tyrimų metu buvo tokie pat, kaip ir taikant monoterapiją topotekanu. Bendras toksinis poveikis kraujodarai yra mažesnis pacientams, gydytiems topotekanu kartu su cisplatina, palyginti su monoterapija topotekanu, tačiau didesnis nei gydant vien tik cisplatina.

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

Toliau pateikti bendrieji duomenys apie monoterapijos topotekanu saugumą.

Nepageidaujamas reakcijos išvardytos toliau nugal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį (visi reiškiniai, apie kuriuos pranešta). Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ 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 dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: febrili neutropenija, neutropenija (žr. „Virškinimo trakto sutrikimai“), trombocitopenija, anemija, leukopenija.

Dažni: pancitopenija.

Dažnis nežinomas: sunkus kraujavimas (susijęs su trombocitopenija).

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

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

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: pykinimas, vėmimas, viduriavimas (visi gali būti sunkūs), vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas mukozitas.

† Gauta pranešimų apie topotekano sukeltos neutropenijos komplikacijas – neutropeninį kolitą, įskaitant mirtiną neutropeninį kolitą (žr. 4.4 skyrių).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: alopecija.

Dažni: niežulys.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: anoreksija (gali būti sunki).

Infekcijos ir infestacijos

Labai dažni: infekcija.

Dažni: sepsis².

² Pranešta apie topotekanu gydytų pacientų mirtino sepsio atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: karščiavimas, astenija, nuovargis.

Dažni: bendras negalavimas.

Labai reti: ekstravazacija³.

³ Ekstravazacija pasireiškė labai retai. Šios reakcijos buvo lengvos ir paprastai specifinio gydymo taikyti nereikėjo.

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažni: padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant išbėrimą.

Reti: anafilaksinė reakcija, angioneurozinė edema, dilgėlinė.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: hiperbilirubinemija.

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

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

Nepageidaujami reiškiniai kraujodarai

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

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

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

Nehematologiniai nepageidaujami reiškiniai

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

Lengvas pilvo skausmas pasireiškė 4 % pacientų.

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

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

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

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

4.9 Perdozavimas

Priešnuodis, tinkamas topotekano perdozavimo atveju, nežinomas. Svarbiausios tikėtinos komplikacijos perdozavimo atveju yra kaulų čiulpų slopinimas ir mukozitas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

SPV recidyvas

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

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

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

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

	065 tyrimas		396 tyrimas	
	<u>Geriamasis topotekanas</u>	<u>Į veną leidžiamas topotekanas</u>	<u>Geriamasis topotekanas</u>	<u>Į veną leidžiamas topotekanas</u>
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Vidutinis išgyvenamumas (savaitės) (95 % PI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Atsako dažnis (%) (95 % PI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,2 (16,3, 28,5)
Atsako dažnio skirtumas (95 % PI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,2)	
Vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo (savaitės) (95 % PI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,11 (0,96, 1,53)	

N – bendras gydytų pacientų skaičius.

PI – patikimumo intervalas.

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

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

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

Gimdos kaklelio vėžys

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

2 lentelė. Klinikinio tyrimo rezultatai, tyrimas GOG-0179

ITT populiacija		
	Cisplatina 50 mg/m ² pirmą gydymo kurso dieną kas 21 dieną	Cisplatina 50 mg/m ² pirmą gydymo kurso dieną + topotekanas 0,75 mg/m ² tris gydymo kurso dienes kas 21 dieną
Išgyvenamumas (mėnesiai)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % PI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,76 (0,59–0,98)	
Logaritminio rango p reikšmė	0,033	
Pacientės, kurioms prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija cisplatina ir spindulinis gydymas		
	Cisplatina	Topotekanas/cisplatina
Išgyvenamumas (mėnesiai)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % PI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 19,7)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,51 (0,31, 0,82)	
Pacientės, kurioms prieš tai buvo taikyta chemoterapija cisplatina ir spindulinis gydymas		
	Cisplatina	Topotekanas/cisplatina
Išgyvenamumas (mėnesiai)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % PI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,86 (0,59, 1,21)	

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

Vaikų populiacija

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Topotekano eliminacija žmogaus organizme ištirta 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 ir nepakitusio vaistinio preparato AUC santykis buvo mažesnis kaip 10 % ir topotekalui, 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 į veną, sudarė 71-76 % gautos dozės. Su šlapimu pašalinta maždaug 51 % nepakitusio topotekano ir 3 % N-desmetil topotekano. Su išmatomis nepakitusio topotekano pašalinta 18 %, o N-desmetil topotekano 1,7 %. Visas N-desmetil metabolitas vidutiniškai sudarė mažiau kaip 7 % (4-9 %) visų su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų, aptinktų šlapime ir išmatose. Topotekano O-gliukuronido ir N-desmetil topotekano O-gliukuronido šlapime buvo mažiau kaip 2,0 %.

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

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

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

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

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

Vaikų populiacija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

Galimas kancerogeninis topotekano poveikis netirtas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (skirta pH koregavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas
3 metai.

Po buteliuko pirmojo atidarymo

Įrodyta, kad išorinėje kartono dėžutėje laikomo ir taip nuo šviesos apsaugoto pradėto vartoti vaistinio preparato cheminis ir fizikinis stabilumas esant 20–25°C temperatūrai išlieka 14 dienų.

Mikrobiologiniu požiūriu pirmą kartą atidarius buteliuką preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 14 dienų 20–25°C temperatūroje. Už kitas pradėto vartoti vaistinio preparato laikymo sąlygas ir laiką atsako vartotojas.

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas už laikymo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; paprastai įprastomis apšvietimo sąlygomis 20–25°C temperatūroje tirpalas laikomas ne ilgiau kaip 24 val. .

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidaryto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

5 ml koncentrato I tipo skaidraus stiklo buteliuke su pilku butilkaučiuko kamšteliu ir sandarinamuoju aliuminio dangteliu su nuplėšiamu geltonu polipropileno gaubteliu bei buteliuką gaubiančia geltona plėvele.

Vienoje pakuotėje yra 1 buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrosios atsargumo priemonės

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

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

Vaistinio preparato skiedimo instrukcija

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

Topotecan Eagle koncentratas yra skaidrios geltonos ar oranžinės spalvos ir jo sudėtyje yra 3 mg/ml topotekano, t. y. topotekano koncentracija šiame vaistiniame preparate didesnė, nei kituose intraveninei infuzijai skirtuose topotekano preparatuose.

Vartotojas turi pranešti apie bet kokias gydymo šiuo preparatu klaidas.

Toliau pateikiamos lentelės, kurias reikia vadovautis dozuojant šį vaistinį preparatą:

Smulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantiems pacientams skirto intraveninio tirpalo ruošimo instrukcija

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamai dozei „1,5 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „1,25 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „1,0 mg/m ² “ paruošti	
	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Total dose (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms skirto intraveninio tirpalo ruošimo instrukcija

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamai dozei „0,75 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „0,60 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „0,45 mg/m ² “ paruošti	
	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Total dose (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle reikia papildomai praskiesti arba 9 mg/ml (0,9 % m/v) natrio chlorido injekciniu tirpalu, arba 50 mg/ml (5 % m/v) gliukozės injekciniu tirpalu, kad galutinė topotekano koncentracija pacientui skirtame infuziniame tirpale būtų 25-50 µg/ml. Vaistinis preparatas skiedžiamas ypač steriliomis sąlygomis (pvz., laminariniame srauto spintoje).

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow Bucks, SL7 1NT
Jungtinė Karalystė
Tel. +1 (201) 326-5324
Faksas +1 (201) 391-2430

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/744/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2011-12-22

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGŲS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMĄS SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI,
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TIESIŠ TURĖTOJUI

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Jungtinė Karalystė

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

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinį preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja ir vykdyti farmakologinio budrumo veiklą, išsamiai aprašytą farmakologinio budrumo plane, pateiktame rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulio rizikos valdymo plane ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) suderintuose jo atnaujinimuose.

Remiantis CHMP žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų rekomendacijomis, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PSUR).

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- gavus naujos informacijos, kuri gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą;
- per 60 dienų po to, kaip pasiekiamas svarbus farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo etapas;
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

PSUR

Šio vaistinio preparato PSUR ciklas turi atitikti pusmetinį ciklą, kol CHMP nenustatys kitaip.

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

Prieš pateikdamas preparatą kiekvienos valstybės narės rinkai rinkodaros teisės turėtojas suderina su nacionaline kompetentinga institucija informacijos apie vaisto saugumą pranešimo turinį ir formą, įskaitant tolesnės informacijos apie saugumą pranešimų poreikį ir jų pateikimo laiką bei asmenų, kuriems reikia perduoti tokią informaciją, sąrašą.

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip manoma, skirs ir (arba) išrašys Topotecan Eagle savo pacientams, gautų informacijos apie vaisto saugumą pranešimą.

Informacijos apie vaisto saugumą pranešime turi būti pateikta:

- informacija apie gydymo šiuo vaistiniu preparatu klaidų pavojų, kurį kelia didesnė nei vaisto pirmtake veikliosios medžiagos koncentracija, ir galimas gyvybei pavojingo perdozavimo pasekmės;
- nuoroda į tai, kad žiedelis ant buteliuko kaklelio yra vaizdinis šio skirtumo priminimas ir nurodymas niekada jo nenuimti;
- informacija apie numatomą perdozavimo poveikį (pvz., kaulų čiulpų supresiją);
- raginimas pranešti apie faktines gydymo šiuo vaistiniu preparatu klaidas ir galimus su saugumu susijusius reiškinius įvykus gydymo šiuo vaistiniu preparatu klaidai;
- forma pranešimams apie gydymo šiuo vaistiniu preparatu klaidas teikti.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ 1 ml buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Topotekanas

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

Viename infuzinio tirpalo koncentrato mililitre yra 3 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).
Kiekviename buteliuke yra 1 ml koncentrato su 3 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

D Vandenilio chlorido rūgštis (E507)
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną. Prieš vartojimą būtina praskiesti.

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

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

CITOCHROMO P-450 3A4 INHIBITORIUS
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Informacija apie praskiesto preparato tinkamumo laiką pateikiama pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje kartono 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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/744/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJOS**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas spausdinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

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

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Topotekanas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojant praskiesti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

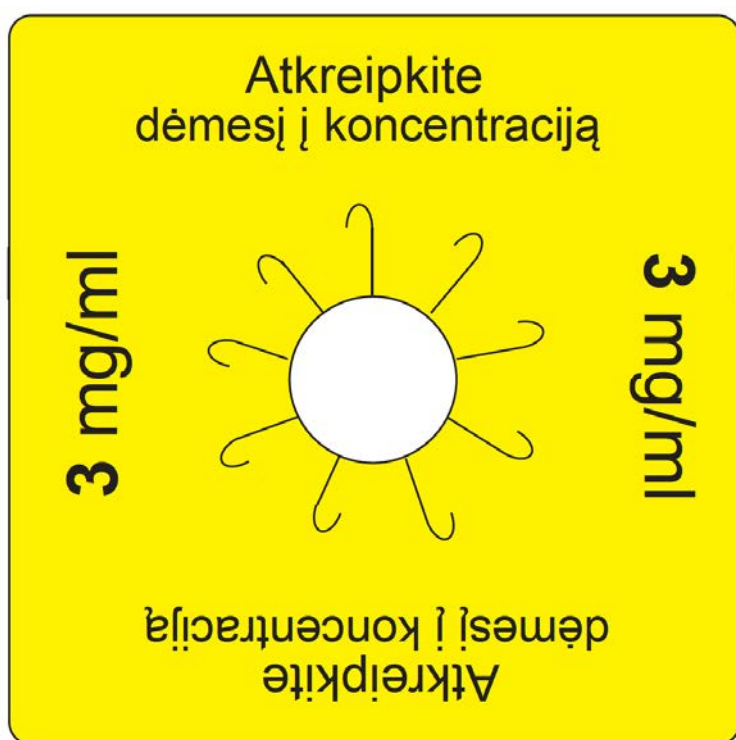
1 ml

6. KITA

Citotoksinis vaistinis preparatas

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

Vaistinis preparatas neberegistruotas



Vaistinis preparāts neberegistrēots

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ 5 ml daugiadozis buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Topotekanas

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

Viename infuzinio tirpalo koncentrato mililitre yra 3 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).
Kiekciename buteliuke yra 5 ml koncentrato su 15 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vandenilio chlorido rūgštis (E507)
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
(3 mg/ml)
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną. Prieš vartojimą būtina praskiesti.

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

Laikyti vaikams nepasteibimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

CITOTOKSINĖ MEDŽIAGA
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Daugiadozis buteliukas: pirmą kartą atidarius laikyti ne ilgiau kaip 14 dienų 20–25°C temperatūroje.
Atidaryta: MMMM-mm-dd

Informacija apie praskiesto preparato tinkamumo laiką pateikiama pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje kartono 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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/744/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparats

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKAS 5 ml****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Topotekanas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojant praskiesti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Daugiadozis buteliukas: pirmą kartą atidarius laikyti ne ilgiau kaip 14 dienų 20–25°C temperatūroje.
Atidaryta: MMMM-mm-dd

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

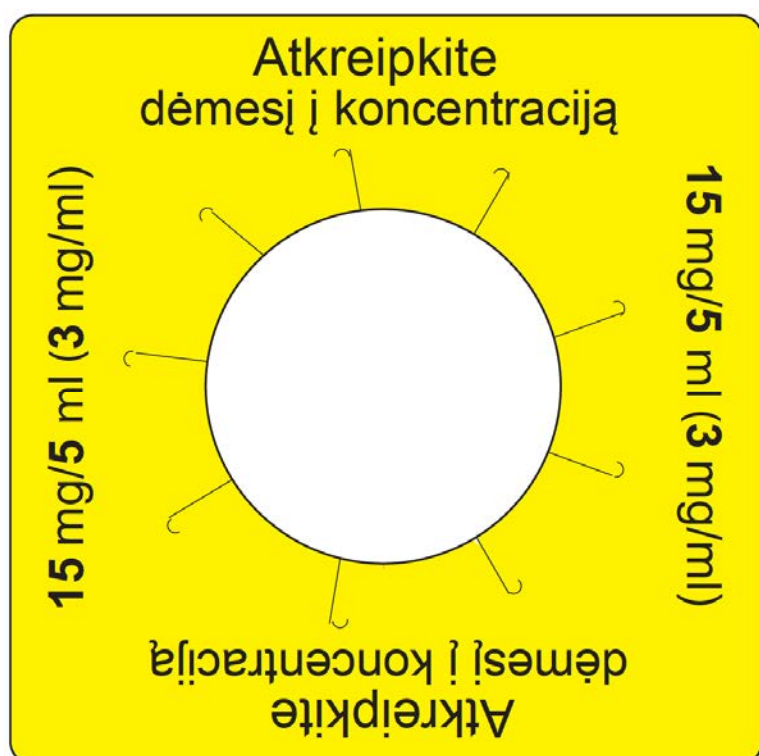
5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml
3 mg/ml

6. KITA

Citotoksinis vaistinis preparatas

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.



Vaistinis preparāts neberegistrētas

Vaistinis preparāts neberegistrēots

B. PAKUOTĒS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentratas infuziniam tirpalui Topotekanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

Lapelio turinys

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

1. KAS YRA TOPOTECAN EAGLE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Topotecan Eagle gydomas:

- smulkialąstelinis plaučių vėžys, recidyvavęs po pirmojo gydymo;
- pažengęs gimdos kaklelio vėžys, kai negalima atlikti operacijos arba švitinti. Šiuo atveju jis vartojamas kartu su kitu vaistu, vadinamu cisplatina.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TOPOTECAN EAGLE

Topotecan Eagle vartoti negalima:

- jei yra alergija (padidėjęs jautrumas) topotekanui arba bet kuriai iš pagalbinių šio vaisto medžiagų, išvardytų 6 skyriaus;
- žindymo laikotarpiu, prieš pradėdami gydymą Topotecan Eagle, reikia nustoti žindyti;
- jeigu kraujyje yra per mažas kraujo ląstelių kiekis. Šį kraujo tyrimą Jums atliks Jūsų gydytojas.

Jeigu bent vienas iš pirmiau nurodytų teiginių Jums tinka, Topotecan Eagle vartoti negalima. Jeigu abejojate, prieš vartodami šį vaistą pasikalbėkite su savo gydytoju ar slaugytoju.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Topotecan Eagle reikia

Prieš vartodami Jums paskirtą vaistą, pasitarkite su savo gydytoju arba slaugytoju, jeigu:

- turite inkstų veiklos sutrikimų. Jums paskirtą Topotecan Eagle dozę gali tekti pakoreguoti. Jeigu turite sunkių inkstų veiklos sutrikimų, šio vaisto vartoti nerekomenduojama;
- turite kepenų veiklos sutrikimų. Jums paskirtą Topotecan Eagle dozę gali tekti pakoreguoti. Jeigu turite sunkių kepenų veiklos sutrikimų, šio vaisto vartoti nerekomenduojama;
- turite plaučių veiklos sutrikimų arba anksčiau turėjote plaučių veiklos sutrikimų, kuriuos sukėlė vartojami kiti vaistai arba spindulinis gydymas. Tai reiškia, kad yra didesnė tikimybė, jog vartojant Topotecan Eagle, Jums išsivystys sunkių plaučių veiklos sutrikimų (intersticinė plaučių liga);
- Jums atsirado neįprastų kraujosruvų arba prasidėjo neįprastas kraujavimas;
- labai prastai jaučiatės.

Jeigu bent vienas iš pirmiau nurodytų teiginių Jums tinka (arba abejojate), prieš vartodami Topotecan Eagle pasikalbėkite su savo gydytoju ar slaugytoju.

Kitų vaistų vartojimas

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, ir vaistažolių preparatus. Tai svarbu, nes Topotecan Eagle gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui. Be to, kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Topotecan Eagle veikimui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Topotecan Eagle negalima vartoti nėščiosioms, nebent akivaizdu, kad tai būtina. Jeigu esate nėščia arba manote, kad galėjote pastoti, nedelsdama pasakykite apie tai savo gydytojui.
- Pastoti galinčios moterys turi naudoti apsaugos nuo nėštumo priemones, kad nepastotų gydymo laikotarpiu.
- Topotecan Eagle vartojantys vyrai, kurie norėtų susilaukti vaiko, šeimos planavimo klausimais turi pasitarti su savo gydytoju.
- Vartojant Topotecan Eagle žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Topotecan Eagle gali sukelti nuovargį ar silpnumą. Pajutus nuovargį ar silpnumą, vairuoti transporto priemonių ir valdyti mechanizmų negalima.

3. KAIP VARTOTI TOPOTECAN EAGLE

Kiek vaistinio preparato Jums bus sulašinta

Jums numatyta Topotecan Eagle dozė priklausys nuo:

- gydomos ligos;
- Jūsų kūno dydžio (matuojamo kvadratiniais metrais m^2);
- prieš gydymą ir gydymo laikotarpiu atliktų kraujotyrinčių rezultatų;
- Jūsų organizmo reakcijos į vaistą.

Smulkialąstelinis plaučių vėžys

- Įprasta dozė yra 1,5 mg vaisto vienam kūno kvadratiniam metrui.
- Vaistinis preparatas lašinamas į veną kartą per parą 5 dienas.
- Paprastai šis gydymo kursas turi būti kartojamas kas 3 savaites.

Gimdos kaklelio vėžys

- Įprasta dozė yra 0,75 mg vaisto vienam kūno kvadratiniam metrui.
- Vaistinis preparatas lašinamas į veną kartą per parą 3 dienas.
- Paprastai šis gydymo kursas turi būti kartojamas kas 3 savaites.

Gydant gimdos kaklelio vėžį Topotecan Eagle vartojamas kartu su kitu vaistu, vadinamu cisplatina. Daugiau informacijos apie cisplatiną galima rasti jos pakuotės lapelyje.

Vaikų gydymas Topotecan Eagle patirties sukaupta nedaug. Tai reiškia, kad gydymas šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojamas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Kaip paruošti Topotecan Eagle

Topotecan Eagle tiekiamas koncentrato infuziniam tirpalui forma. Topotekano koncentracija (3 mg/ml) didesnė, nei kituose topotekano preparatuose. Prieš vartojant koncentratą būtina praskiesti.

Kaip Topotecan Eagle vartojamas

Paprastai Topotecan Eagle sulašina gydytojas arba slaugytojas:

- atlikdamas maždaug 30 minučių trukmės infuziją;
- dažniausiai į rankos veną.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Topotecan Eagle kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šių šalutinių reiškinių tikimybę rodo jų dažnis, kuris apibūdinamas taip:

- labai dažni pasireiškia daugiau kaip 1 vartotojui iš 10;
- dažni pasireiškia 1–10 vartotojų iš 100;
- nedažni pasireiškia 1–10 vartotojų iš 1 000;
- reti pasireiškia 1–10 vartotojų iš 10 000;
- labai reti pasireiškia mažiau nei 1 vartotojui iš 10 000;
- dažnis nežinomas negalima įvertinti pagal turimus duomenis.

Sunkūs šalutiniai reiškiniai

Pasireiškus bent vienam iš šių sunkių šalutinių reiškinių, nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui. Jums gali prireikti skubaus gydymo:

- **Infekcijos** (labai dažnos) – nes vartojant Topotecan Eagle gali susilpnėti organizmo gebėjimas kovoti su infekcijomis. Infekcijos požymiai:
 - karščiavimas;
 - staigus bendros sveikatos būklės pablogėjimas;
 - skausminga gerklė arba šlapinantis juntamas deginimo pojūtis;
 - stiprus pilvo skausmas, karščiavimas ir galimas viduriavimas (retais atvejais viduriuojama su krauju) – tai gali būti žarnyno uždegimo (neutropeninio kolito) požymiai.
- **Plaučių uždegimas** (retas), galimi jo požymiai:
 - pasunkėjęs kvėpavimas;
 - kosulys;
 - karščiavimas.

Sunkių plaučių veiklos sutrikimų (intersticinės plaučių ligos) tikimybė yra didesnė, jeigu jau turite plaučių veiklos sutrikimų arba anksčiau turėjote plaučių veiklos sutrikimų, kuriuos sukėlė vartojami kiti vaistai arba spindulinis gydymas.

Taip pat gali pasireikšti šie šalutiniai reiškiniai:

Labai dažni:

- bendras silpnumas ir nuovargis. Tai gali būti sumažėjusio raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus (mažakraujystės) požymiai. Tai kuriais atvejais Jums gali prireikti kraujo perpylimo;
- neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas (kartais stiprus). Šiuos požymius sukelia krešėjimą skatinančių kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas;
- pernelyg mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (neutropenija), kuris gali pasireikšti kartu su karščiavimu ir infekcijos požymiais (febrilinė neutropenija);
- svorio mažėjimas ir sumažėjęs apetitas, nuovargis arba silpnumas;
- pykinimas arba vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas;
- burnos opelės, gerklės, liežuvio arba dantenų uždegimas ir opelės (mukozitas);
- padidėjusi kūno temperatūra (karščiavimas)
- infekcijos;
- plaukų slinkimas.

Dažni:

- lengvos alerginės reakcijos (įskaitant išbėrimą);
- kepenų veiklos sutrikimų sukeltas odos pageltimas (gelta);
- niežulys (*pruritus*);
- sunki infekcija (sepsis);
- prasta savijauta (negalavimas).

Reti:

- sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos, kurioms prasidėjus sutinsta lūpos, veidas arba kaklas, todėl pacientui pasidaro sunku kvėpuoti, odos išbėrimas arba dilgėlinė, anafilaksinis

- šokas (stipriai sumažėjęs kraujospūdis, blyškumas, susijaudinimas, silpnas pulsas, sutrikusi sąmonė);
- skysčių užsilaikymo sukeltas staigus odos ir gleivinės (pvz., gerklės arba liežuvio) patinimas (angioneurozinė edema);
- niežulį sukeliantis išbėrimas (arba dilgėlinė).

Labai reti:

- nestiprus skausmas ir uždegimas injekcijos vietoje dėl atsitiktino vaistinio preparato patekimo į gretimus audinius (ekstravazacija), pvz., nutekėjus vaistui.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Jeigu Jums taikomas gydymas nuo gimdos kaklelio vėžio, Jums gali pasireikšti kito kartu su Topotecan Eagle paskirto vaisto (cisplatinos) šalutinis poveikis.

5. KAIP LAIKYTI TOPOTECAN EAGLE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ar buteliuko po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Topotecan Eagle vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas už laikymo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako, vartotojas paprastai įprastomis apšvietimo sąlygomis 20–25°C temperatūroje tirpalas laikomas ne ilgiau kaip 24 val.

Pastebėjus matomų dalelių arba jeigu tirpalas neskaidrus, Topotecan Eagle vartoti negalima.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Jūsų gydytojas sutvarkys nebereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Topotecan Eagle sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra topotekanas.
- Viename infuzinio tirpalo koncentrato mililitre yra 3 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu)..
- Kiekviename 1 ml vienos dozės buteliuke yra 3 mg topotekano.
- Pagalbinės medžiagos yra vandenilio chlorido rūgštis (E507) (skirta pH koreguoti) ir injekcinis vanduo.

Topotecan Eagle išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Topotecan Eagle – tai skaidrus geltonas arba oranžinis skystis bespalvio stiklo buteliuke su butilkaučiuko kamšteliu, sandarinamuoju aliuminio dangteliu ir nuplėšiamu mėlynu gaubteliu bei buteliuką gaubiančia geltona plėvele.
- Topotecan Eagle tiekiamas kartono dėžutėse po 1 buteliuką.

Rinkodaros teisės turėtojas

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Jungtinė Karalystė

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje
<http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Toliau pateikiama informacija skirta tik medicinos arba sveikatos priežiūros specialistams:

Nurodymai, kaip skiesti, laikyti Topotecan Eagle ir tvarkyti jo atliekas

Bendrosios atsargumo priemonės

Topotekano koncentracija Topotecan Eagle skiriasi nuo kitų topotekano preparatų ir siekiant tinkamai praskiesti vaistinį preparatą ir paruošti numatytą dozę, kurią prieš sulašinant pacientui reikia patikrinti, reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

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

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

Vaistinio preparato skiedimo instrukcija

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

Topotecan Eagle koncentratas yra skaidrios geltonos ar oranžinės spalvos ir jo sudėtyje yra 3 mg/ml topotekano, t. y. topotekano koncentracija šiame vaistiniame preparate didesnė, nei kituose intraveninei infuzijai skirtuose topotekano preparatuose.

Vartotojas turi pranešti apie bet kokias gydymo šiuo preparatu klaidas.

Toliau pateikiamos lentelės, kuriomis reikia vadovautis dozuojant šį vaistinį preparatą:

Smulkialąstelinis plaučių vėžiu sergantiems pacientams skirtas intraveninis tirpalas ruošimo instrukcija

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamai dozei „1,5 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „1,25 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „1,0 mg/m ² “ paruošti	
	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Total dose (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Vaistinis preparatas neįregistruotas

Gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms skirto intraveninio tirpalo ruošimo instrukcija

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamai dozei „0,75 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „0,60 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „0,45 mg/m ² “ paruošti	
	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Total dose (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle reikia papildomai praskiesti arba 9 mg/ml (0,9 % m/v) natrio chlorido injekciniu tirpalu, arba 50 mg/ml (5 % m/v) gliukozės injekciniu tirpalu, kad galutinė topotekano koncentracija pacientui skirtame infuziniame tirpale būtų 25–50 µg/ml. Vaistinis preparatas skiedžiamas ypač steriliomis sąlygomis (pvz., laminariniame srauto spintoje).

Praskiesto tirpalo laikymas

Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas už laikymo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; paprastai įprastomis apšvietimo sąlygomis 20–25°C temperatūroje tirpalas laikomas ne ilgiau kaip 24 val.

Atliekų tvarkymas

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml skirtas vienkartiniam naudojimui. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui Topotekanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui.

Lapelio turinys

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

1. KAS YRA TOPOTECAN EAGLE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Topotecan Eagle gydomas:

- smulkialąstelinis plaučių vėžys, recidyvavęs po pirmojo gydymo;
- pažengęs gimdos kaklelio vėžys, kai negalima atlikti operacijos arba švitinti. Šiuo atveju jis vartojamas kartu su kitu vaistu, vadinamu cisplatina.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TOPOTECAN EAGLE

Topotecan Eagle vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) topotekalui arba bet kuriai iš pagalbinių šio vaisto medžiagų, išvardytų 6 skyriaus priede;
- žindymo laikotarpiu. Prieš pradėdami gydymą Topotecan Eagle, reikia nustoti žindyti;
- jeigu kraujyje yra per mažas kraujo ląstelių kiekis. Šį kraujo tyrimą Jums atliks Jūsų gydytojas.

Jeigu bent vienas iš pirmiau nurodytų teiginių Jums tinka, Topotecan Eagle vartoti negalima. Jeigu abejojate, prieš vartodami šį vaistą pasikalbėkite su savo gydytoju ar slaugytoju.

Specialių atsargumo priemonių vartojant Topotecan Eagle reikia

Prieš vartodami Jums paskirtą vaistą, pasitarkite su savo gydytoju arba slaugytoju, jeigu:

- turite inkstų veiklos sutrikimų. Jums paskirtą Topotecan Eagle dozę gali tekti pakoreguoti. Jeigu turite sunkių inkstų veiklos sutrikimų, šio vaisto vartoti nerekomenduojama;
- turite kepenų veiklos sutrikimų. Jums paskirtą Topotecan Eagle dozę gali tekti pakoreguoti. Jeigu turite sunkių kepenų veiklos sutrikimų, šio vaisto vartoti nerekomenduojama;
- turite plaučių veiklos sutrikimų arba anksčiau turėjote plaučių veiklos sutrikimų, kuriuos sukėlė vartojami kiti vaistai arba spindulinis gydymas. Tai reiškia, kad yra didesnė tikimybė, jog vartojant Topotecan Eagle, Jums išsivystys sunkių plaučių veiklos sutrikimų (intersticinė plaučių liga);
- Jums atsirado neįprastų kraujosruvų arba prasidėjo neįprastas kraujavimas;
- labai prastai jaučiatės.

Jeigu bent vienas iš pirmiau nurodytų teiginių Jums tinka (arba abejojate), prieš vartodami Topotecan Eagle pasikalbėkite su savo gydytoju ar slaugytoju.

Kitų vaistų vartojimas

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių įsigytus be recepto, ir vaistažolių preparatus. Tai svarbu, nes Topotecan Eagle gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui. Be to, kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Topotecan Eagle veikimui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Topotecan Eagle negalima vartoti nėščiosioms, nebent akivaizdu, kad tai būtina. Jeigu esate nėščia arba manote, kad galėjote pastoti, nedelsdama pasakykite apie tai savo gydytojui.
- Pastoti galinčios moterys turi naudoti apsaugos nuo nėštumo priemones, kad nepastotų gydymo laikotarpiu.
- Topotecan Eagle vartojantys vyrai, kurie norėtų susilaukti vaiko, šeimos planavimo klausimais turi pasitarti su savo gydytoju.
- Vartojant Topotecan Eagle žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Topotecan Eagle gali sukelti nuovargį ar silpnumą. Pajutus nuovargį ar silpnumą, vairuoti transporto priemonių ir valdyti mechanizmų negalima.

3. KAIP VARTOTI TOPOTECAN EAGLE

Kiek vaistinio preparato Jums bus sulašinta

Jums numatyta Topotecan Eagle dozė priklausys nuo:

- gydomos ligos;
- Jūsų kūno dydžio (matuojamo kvadratiniais metrais arba „m²“);
- prieš gydymą ir gydymo laikotarpiu atliktų kraujo tyrimų rezultatų;
- Jūsų organizmo reakcijos į vaistą.

Smulkialąstelinis plaučių vėžys

- Įprasta dozė yra 1,5 mg vaisto vienam kūno kvadratiniam metrui.
- Vaistinis preparatas lašinamas į veną kartą per parą 5 dienas.
- Paprastai šis gydymo kursas turi būti kartojamas kas 3 savaites.

Gimdos kaklelio vėžys

- Įprasta dozė yra 0,75 mg vaisto vienam kūno kvadratiniam metrui.
- Vaistinis preparatas lašinamas į veną kartą per parą 3 dienas.
- Paprastai šis gydymo kursas turi būti kartojamas kas 3 savaites.

Gydant gimdos kaklelio vėžį Topotecan Eagle vartojamas kartu su kitu vaistu, vadinamu cisplatina. Daugiau informacijos apie cisplatiną galima rasti jos pakuotės lapelyje.

Vaikų gydyme Topotecan Eagle patirties sukaupta nedaug. Tai reiškia, kad gydymas šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojamas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Kaip paruošti Topotecan Eagle

Topotecan Eagle tiekiamas koncentrato infuziniam tirpalui forma. Topotekano koncentracija (3 mg/ml) didesnė, nei kituose topotekano preparatuose. Prieš vartojant koncentratą būtina praskiesti.

Kaip Topotecan Eagle vartojamas

Paprastai Topotecan Eagle sulašina gydytojas arba slaugytojas:

- atlikdamas maždaug 30 minučių trukmės infuziją;
- dažniausiai į rankos veną.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Topotecan Eagle, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šių šalutinių reiškinių tikimybę rodo jų dažnis, kuris apibūdinamas taip:

- labai dažni pasireiškia daugiau kaip 1 vartotojui iš 10;
- dažni pasireiškia 1–10 vartotojų iš 100;
- nedažni pasireiškia 1–10 vartotojų iš 1 000;
- reti pasireiškia 1–10 vartotojų iš 10 000;
- labai reti pasireiškia mažiau nei 1 vartotojui iš 10 000;
- dažnis nežinomas negalima įvertinti pagal turimus duomenis.

Sunkūs šalutiniai reiškiniai

Pasireiškus bent vienam iš šių sunkių šalutinių reiškinių, nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui. Jums gali prireikti skubaus gydymo:

- **Infekcijos** (labai dažnos) – nes vartojant Topotecan Eagle gali susilpnėti organizmo gebėjimas kovoti su infekcijomis. Infekcijos požymiai:
 - karščiavimas;
 - staigus bendros sveikatos būklės pablogėjimas;
 - skausminga gerklė arba šlapinantis juntamas deginimo pojūtis;
 - stiprus pilvo skausmas, karščiavimas ir galimas viduriavimas (retais atvejais viduriuojama su krauju) – tai gali būti žarnyno uždegimo (neutropeninio kolito) požymiai.
- **Plaučių uždegimas** (retas), galimi jo požymiai:
 - pasunkėjęs kvėpavimas;
 - kosulys;
 - karščiavimas.

Sunkių plaučių veiklos sutrikimų (intersticinės plaučių ligos) tikimybė yra didesnė, jeigu jau turite plaučių veiklos sutrikimų arba anksčiau turėjote plaučių veiklos sutrikimų, kuriuos sukėlė vartojami kiti vaistai arba spindulinis gydymas.

Taip pat gali pasireikšti šie šalutiniai reiškiniai:

Labai dažni:

- bendras silpnumas ir nuovargis. Tai gali būti sumažėjusio raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus (mažakraujystės) požymiai. Tai kuriais atvejais Jums gali prireikti kraujo perpylimo;
- neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas (kartais stiprus). Šiuos požymius sukelia krešėjimą skatinančių kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas;
- pernelyg mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (neutropenija), kuris gali pasireikšti kartu su karščiavimu ir infekcijos požymiais (febrilinė neutropenija);
- svorio mažėjimas ir sumažėjęs apetitas, nuovargis arba silpnumas;
- pykinimas arba vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas;
- burnos opelės, gerklės, liežuvio arba dantenų uždegimas ir opelės (mukozitas);
- padidėjusi kūno temperatūra (karščiavimas)
- infekcijos;
- plaukų slinkimas.

Dažni:

- lengvos alerginės reakcijos (įskaitant išbėrimą);
- kepenų veiklos sutrikimų sukeltas odos pageltimas (gelta);
- niežulys (pruritas);
- sunki infekcija (sepsis);
- prasta savijauta (negalavimas).

Reti:

- sunkios alerginės (anafilaksinės) reakcijos, kurioms prasidėjus sutinsta lūpos, veidas arba kaklas, todėl pacientui pasidaro sunku kvėpuoti, odos išbėrimas arba dilgėlinė, anafilaksinis

- šokas (stipriai sumažėjęs kraujospūdis, blyškumas, susijaudinimas, silpnas pulsas, sutrikusi sąmonė);
- skysčių užsilaikymo sukeltas staigus odos ir gleivinės (pvz., gerklės arba liežuvio) patinimas (angioneurozinė edema);
- niežulį sukeliantis išbėrimas (arba dilgėlinė).

Labai reti:

- nestiprus skausmas ir uždegimas injekcijos vietoje dėl atsitiktino vaistinio preparato patekimo į gretimus audinius (ekstravazacija), pvz., nutekėjus vaistui.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Jeigu Jums taikomas gydymas nuo gimdos kaklelio vėžio, Jums gali pasireikšti kito kartu su Topotecan Eagle paskirto vaisto (cisplatinos) šalutinis poveikis.

5. KAIP LAIKYTI TOPOTECAN EAGLE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ar buteliuko po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Topotecan Eagle vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos..

Po buteliukų pirmojo atidarymo

Įrodyta, kad išorinėje kartono dėžutėje laikomo ir taip nuo šviesos apsaugoto pradėto vartoti vaistinio preparato cheminis ir fizikinis stabilumas esant 20–25°C temperatūrai išlieka 14 dienų.

Mikrobiologiniu požiūriu pirmą kartą atidarius buteliuką preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 14 dienų 20–25°C temperatūroje. Už kitas pradėto vartoti vaistinio preparato laikymo sąlygas ir laiką atsako vartotojas.

Praskiestas tirpalas

Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas už laikymo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; paprastai įprastomis apšvietimo sąlygomis 20–25°C temperatūroje tirpalas laikomas ne ilgiau kaip 24 val.

Pastebėjus matomą dalelių arba jeigu tirpalas neskaidrus, Topotecan Eagle vartoti negalima.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Jūsų gydytojas sutvarkys nebereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Kita informacija

Topotecan Eagle sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra topotekanas.
- Vienne infuzinio tirpalo koncentrato mililitre yra 3 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).. Kiekename 5 ml daugiadoziame buteliuke yra 15 mg topotekano..
- Pagalbinės medžiagos yra vandenilio chlorido rūgštis (E507) (skirta pH koreguoti) ir injekcinis vanduo.

Topotecan Eagle išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Topotecan Eagle – tai skaidrus geltonas arba oranžinis skystis bespalvio stiklo buteliuke su butilkaučiuko kamštelio, sandarinamuoju aliuminio dangteliu ir nuplėšiamu mėlynu gaubteliu bei buteliuką gaubiančia geltona plėvele.
- Topotecan Eagle tiekiamas kartono dėžutėse po 1 buteliuką..

Rinkodaros teisės turėtojas

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Jungtinė Karalystė

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Toliau pateikiama informacija skirta tik medicinos arba sveikatos priežiūros specialistams:

Nurodymai, kaip skiesti, laikyti Topotecan Eagle ir tvarkyti jo atliekas

Bendrosios atsargumo priemonės

Topotekano koncentracija Topotecan Eagle skiriasi nuo kitų topotekano preparatų ir siekiant tinkamai praskiesti vaistinį preparatą ir paruošti numatytą dozę, kurią prieš sulašinant pacientui reikia patikrinti, reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių.

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

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

Vaistinio preparato skiedimo instrukcija

Atkreipkite dėmesį į koncentraciją, nes galimas gyvybei pavojingas perdozavimas.

Topotecan Eagle koncentratas yra skaidrios geltonos ar oranžinės spalvos ir jo sudėtyje yra 3 mg/ml topotekano, t. y. topotekano koncentracija šiame vaistiniame preparate didesnė, nei kituose intraveninei infuzijai skirtuose topotekano preparatuose.

Vartotojas turi pranešti apie bet kokias gydymo šiuo preparatu klaidas.

Toliau pateikiamos lentelės, kuriomis reikia vadovautis dozuojant šį vaistinį preparatą:

Smulkialąstelinis plaučių vėžiu sergantiems pacientams skirtas intraveninis tirpalas ruošimo instrukcija

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamai dozei „1,5 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „1,25 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „1,0 mg/m ² “ paruošti	
	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Total dose (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Vaistinis preparatas neįregistruotas

Gimdos kaklelio vėžiu sergančioms pacientėms skirto intraveninio tirpalo ruošimo instrukcija

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Rekomenduojamai dozei „0,75 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „0,60 mg/m ² “ paruošti		Sumažintai dozei „0,45 mg/m ² “ paruošti	
	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Total dose (mg)	Reikiamas tirpalo kiekis (ml)	Visa dozė (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle reikia papildomai praskiesti arba 9 mg/ml (0,9 % m/v) natrio chlorido injekciniu tirpalu, arba 50 mg/ml (5 % m/v) gliukozės injekciniu tirpalu, kad galutinė topotekano koncentracija pacientui skirtame infuziniame tirpale būtų 25–50 µg/ml. Vaistinis preparatas skiedžiamas ypač steriliomis sąlygomis (pvz., laminariniame srauto spintoje).

Praskiesto tirpalo laikymas

Mikrobiologiniu požiūriu tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jei jis iš karto nesuvartojamas už laikymo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas; paprastai įprastomis apšvietimo sąlygomis 20–25°C temperatūroje tirpalas laikomas ne ilgiau kaip 24 val.

Po buteliukų pirmo atidarymo

Įrodyta, kad išorinėje kartono dėžutėje laikomo ir taip nuo šviesos apsaugoto pradėto vartoti vaistinio preparato cheminis ir fizikinis stabilumas esant 20–25°C temperatūrai išlieka 14 dienų.

Mikrobiologiniu požiūriu pirmą kartą atidarius buteliuką preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 14 dienų 20–25°C temperatūroje. Už kitas pradėto vartoti vaistinio preparato laikymo sąlygas ir laiką atsako vartotojas.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.