I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Koncentratas yra skaidrus, geltonas arba gelsvai žalias tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Monoterapija topotekanu:
- pacientėms, kurios serga metastazavusiu kiaušidžių vėžiu, jei pirmos eilės ar vėlesnis gydymas buvo neveiksmingas;
- recidyvavusios smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) monoterapija pacientams, kuriems netinka pakartotinis gydymas pirmaeiliais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Gimdos kaklelio karcinomos, atsinaujinusios po radioterapijos arba IVB stadijos, gydymas derinant su cisplatina. Pacientėms, kurios anksčiau buvo gydytos cisplatina, būtina ilgalaikė pertrauka be gydymo, kad būtų galima pagrįsti gydymą deriniu (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti topotekanu galima tik specializuotuose citotoksinės chemoterapijos skyriuose. Topotekanas vartojamastik prižiūrint gydytojui, turinčiam gydymo chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties (žr. 6.6 skyrių).

<u>Dozavimas</u>

Topotekaną derinant su cisplatina, reikia susipažinti su visa cisplatinos skyrimo informacija.

Prieš pradedant pirmą gydymo topotekanu kursą, pradinis paciento neutrofilų skaičius turi būti $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, trombocitų skaičius – $\geq 100 \times 10^9$/l, hemoglobino kiekis – ≥ 9 g/dl (po transfuzijos, jeigu jos reikia).

<u>Kiaušidžių ir smulkialąstelinė plaučių karcinoma</u>

Pradinė dozė
Rekomenduojama topotekano paros dozė yra 1,5 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto. Ji penkias paras iš eilės kasdien infuzuojama į veną per 30 min., o po to daroma trijų savaičių pertrauka, po kurios pradedamas kitas gydymo kursas. Jeigu gydymas toleruojamas gerai, gydyti galima iki ligos progresavimo pradžios (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Tolesnė dozė
Kitos topotekano dozės negalima infuzuoti tol, kol neutrofilų skaičius netaps ≥ 1 x 10^9/l, trombocitų skaičius – ≥ 100 x 10^9/l, hemoglobino kiekis – ≥ 9 g/dl (po transfuzijos, jeigu jos reikia).

Įprastinė nusistovėjusi neutropenijos gydymo tvarka onkologijoje yra arba topotekano vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz., G-CSF), arba dozės mažinimas iki palaikančios neutrofilų skaičių.

Jeigu pasirenkamas dozės mažinimas, tai pacientams, kuriems pasireiškė sunki neutropenija (septynias paras arba ilgiau neutrofilų skaičius < 0,5 x 10^9/l) ar sunki neutropenija, susijusi su karščiavimu arba infekcija, arba kuriems dėl neutropenijos reikėjo atidėti kitos dozės infuziją, paros dozę reikia mažinti nuo 0,25 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto iki 1,25 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto (prireikus ir iki 1 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto).

Panašiai dozę reikia mažinti ir tuo atveju, jeigu trombocitų skaičius tampa mažesnis negu 25 x 10^9/l. Klinikinių tyrimų metu gydymas topotekanu būdavo nutraukiamas, jeigu iki 1 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto sumažintą dozę dėl nepageidaujamo poveikio reikėjo dar mažinti.

<u>*Gimdos kaklelio karcinoma*</u>

Pradinė dozė
Rekomenduojama topotekano paros dozė yra 0,75 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto. Ji infuzuojama į veną per 30 min. pirmą, antrą ir trečią gydymo kurso parą. Pirmą gydymo kurso parą po topotekano infuzijos į veną infuzuojama 50 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto cispatinos paros dozė. Toks gydymo kursas kartojamas kas 21 parą. Iš viso taikomi šeši gydymo kursai arba gydoma tol, kol liga pradeda progresuoti.

Tolesnė dozė
Kitos topotekano dozės negalima infuzuoti tol, kol neutrofilų skaičius netaps ≥ 1,5 x 10^9/l, trombocitų skaičius – ≥ 100 x 10^9/l, hemoglobino kiekis – ≥ 9 g/dl (po transfuzijos, jeigu jos reikia).

Įprastinė nusistovėjusi neutropenijos gydymo tvarka onkologijoje yra arba topotekano vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz., G-CSF), arba dozės mažinimas iki palaikančios neutrofilų skaičių.

Jeigu pasirenkamas dozės mažinimas, tai pacientams, kuriems pasireiškė sunki neutropenija (septynias paras arba ilgiau neutrofilų skaičius < 0,5 x 10^9/l) ar sunki neutropenija, susijusi su karščiavimu arba infekcija, arba kuriems dėl neutropenijos reikėjo atidėti kitos dozės infuziją, kitiems kursams paros dozę reikia mažinti 20% iki 0,6 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto (prireikus ir iki 0,45 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto).

Panašiai dozę reikia mažinti ir tada, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis negu 25 x 10^9/l.

<u>*Ypatingos populiacijos*</u>

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikus
Monoterapija (kiaušidžių ir smulkialąstelinės plaučių karcinomos)
Duomenų, kuriais remiantis būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas pacientams, kurių kreatinino klirensas < 20 ml/min., nepakanka. Šios grupės pacientams topotekano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Riboti duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, reikia mažinti dozę. Smulkialąsteline plaučių karcinoma sergančių pacientų, kurių kreatinino klirensas 20–39 ml/min., monoterapijai rekomenduojama topotekano paros dozė yra 0,75 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto penkias dienas iš eilės.

Kompleksinis gydymas (gimdos kalklelio karcinomos)
Klinikinių tyrimų metu gimdos kaklelio vėžys topotekano ir cisplatinos deriniu buvo pradėtas gydyti tik pacientėms, kurių kreatinino kiekis kraujo serume buvo 1.5 mg/dl. arba mažesnis. Jeigu gydymo topotekano ir cisplatinos deriniu metu kreatinino kiekis kraujo serume tampa didesnis negu 1.5 mg/dl., reikia peržiūrėti visą cisplatinos skyrimo informaciją apie bet kokį patarimą dėl dozės mažinimo ar gydymo tęsimo. Jeigu gydymas cisplatina nutraukiamas, tai apie gydymo vien topotekanu tęsimą pacientėms, sergančioms gimdos kaklelio vėžiu, duomenų nepakanka.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi
Nedidelei daliai pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), buvo suleista 1,5 mg/m^2 topotekano dozė per parą į veną, kas tris savaites po penkias dienas. Buvo pastebėtas topotekano klirenso sumažėjimas. Vis dėlto, turimų duomenų nepakanka, kad šiai pacientų grupei būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių).

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

Vaikų populiacija
Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.
Vartojimo metodas

Prieš vartojant topotekano miltelius būtina ištirpinti ir po to atskiesti (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Sunkus padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Prieš pradedant pirmąjį gydymo kursą, nustatytas sunkus kaulų čiulpų slopinimas (neutrofilų skaičius < 1,5 x 109/l ir [arba] trombocitų skaičius < 100 x 109/l).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis kraujui priklauso nuo dozės dydžio. Reikia reguliariai nustatyti visų kraujo ląstelių, įskaitant trombocitus, kiekį kraujyje (žr. 4.2 skyrių).

Kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, topotekanas gali sukelti stiprų kaulų čiulpų funkcijos slopinimą. Topotekanu gydomiems pacientams buvo kaulų čiulpų funkcijos slopinimo, lėmusio sepsį, ir mirties dėl sepsio atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Topotekano sukelta neutropenija gali lemti neutropeninį kolitą. Klinikinių topotekano tyrimų metu buvo mirties dėl neutropeninio kolito atvejų. Jeigu pacientui pasireiškia karščiavimas, neutropenija ir atitinkamo pobūdžio pilvo skausmas, reikia turėti omenyje neutropeninio kolito galimybę.

Gydymas topotekanu siejamas su intersticinės plaučių ligos (IPL) atvejais, kai kurie jų buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių). Pagrindiniai rizikos veiksniai yra sirgta IPL, plaučių fibrozė, plaučių vėžys, krūtinės ląstos radioterapija ir pneumotoksinių medžiagų ir (arba) kolonijas stimuliuojančių faktorių vartojimas. Reikia stebėti, ar pacientui neatsiranda IPL rodančių plaučių simptomų (pvz., kosulys, karščiavimas, dispnėja ir [arba] hipoksija). Patvirtinus naują IPL diagnozę, gydymą topotekanu reikia nutraukti.

Monoterapija topotekanu ar jo deriniu su cisplatina dažnai yra susijęs su kliniškai reikšminga trombocitopenija. Tai reikia turėti omenyje skiriant gydymą Topotecan Hospira, pavyzdžiui, skiriant gydymą pacientams, kuriems yra didesnė kraujavimo iš naviko rizika.

Kaip ir tikėtina, pacientų, kurių būklė bloga (PS > 1), atsako dažnis yra mažesnis, o komplikacijų (pvz., karščiavimo, infekcijos ir sepsio) dažnis didesnis (žr. 4.8 skyrių). Gydymo metu svarbu tiksliai įvertinti paciento būklę (performance status [PS]), kad ji nepablogėtų iki PS 3.

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

Nedidelis pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi (bilirubino kiekis kraujo serume 1,5–10 mg/dl), skaičius buvo gydytas leidžiamu topotekanu 1,5 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto paros doze, vartojama 5 paras iš eilės, kas trys savaitės. Stebėtas topotekano klirenso sumažėjimas, tačiau sukurti dozavimo rekomendacijas šios grupės pacientams turimų duomenų nepakanka (žr. 4.2 skyrių).

Informacija apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau, jei Topotecan Hospira atskiesti naudojamas paprastosios druskos tirpalas (0,9 % m/t natrio chlorido tirpalas), gaunama natrio dozė būtų didesnė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Iv vivo žmogaus organizme farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta.

Žmogaus P 450 fermentų topotekanas neslopina (žr. 5.2 skyrių). Populiacijos tyrimo duomenimis, kai leidžiant topotekaną į veną kartu buvo vartojamas granisetronas, ondansetronas, morfinas ar kortikosteroidai reikšmingo poveikio bendro topotekano (aktyvios ir neaktyvios frakcijos) farmakokinetikai nedarė.

Kai topotekano skiriama vartoti kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, siekiant pagerinti toleravimą, gali prireikti sumažinti kiekvieno vaistinio preparato dozes. Tačiau, kai derinama su platinos preparatais, galima skirtinga sąveika, priklausoma nuo gydymo tvarkos, t. y. nuo to, ar platinos preparatas infuzuojamas pirmą, ar penktą gydymo topotekanu parą. Kad pagerėtų toleravimas, cisplatiną (arba karboplatiną) infuzuojant pirmą gydymo topotekanu parą, kiekvieno preparato dozė turi būti mažesnė, negu tuo atveju, kai platinos preparatas infuzuojamas penktą gydymo topotekanu parą.

Topotekanu (0,75 mg/m^2 kūno paviršiaus paros dozė infuzuota 5 dienas iš eilės) ir cisplatina (60 mg/m^2 kūno paviršiaus paros dozė infuzuota pirmą gydymo topotekanu dieną) gydytų 13 kiaušidžių vėžiu sergančių pacienčių organizme penktą gydymo dieną šiek tiek (12 %; n = 9) padidėjo AUC ir C_{max} (23 %; n = 11). Manoma, kad šis padidėjimas vargu ar galėtų būti kliniškai reikšmingas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija
Ikiklinikiniais tyrimais buvo įrodyta, kad topotekanas sukelia embriono ir vaisiaus žūtį bei sklaidos trūkumus (žr. 5.3 skyrių). Kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, topotekanas gali pažeisti vaisių, todėl vaisingoms moterims reikia patarti gydymo topotekanu metu išvengti pastojimo.

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

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

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

Nėštumas
Jeigu topotekanu gydoma nėščia moteris arba jeigu moteris pastoja gydymo topotekanu metu, reikia įspėti apie galimą žalą jos vaisiui.

Žindymas
Žindymo laikotarpiu topotekano vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Nors nežinoma, ar topotekano išsiskiria su moters pienu, tačiau žindymą reikia nutraukti prieš pradedant gydyti.

Vaisingumas
Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu poveikio patinų ir patelių vaisingumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių). Vis dėlto topotekanas, kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, daro genotoksinį poveikį, todėl poveikio vaisingumui, įskaitant patinų vaisingumą, atmesti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Vis dėlto tuo atveju, jeigu išsilaiko nuovargis arba astenija, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dozės nustatymo tyrimų, kuriuose dalyvavo 523 pacientės, sergančios recidyvavusiu kiaušidžių vėžiu, ir 631 pacientas, sergantis recidyvavusiu smulkialąsteliniu plaučių vėžiu, metu dozę ribojantis toksinis topotekano poveikis buvo hematologinis. Toksinis poveikis buvo numatomas ir laikinas. Hematologinio ar nehematologinio toksinio poveikio kaupimosi požymių nebuvo.

Topotekano saugumo charakteristika, jo vartojant kartu su cisplatina gimdos kaklelio vėžiui gydyti klinikinių tyrimų metu buvo tokia pati, kaip ir taikant monoterapiją topotekanu. Apskritai topotekano ir cisplatinos deriniu gydomoms pacientėms toksinis poveikis kraujui buvo silpnesnis, negu pacientėms, gydomoms vien topotekanu, tačiau stipresnis, negu pacientėms, gydomoms vien cisplatina.

Gydant topotekano ir cisplatinos deriniu, stebėta papildomų nepageidaujamų reiškinių, tačiau šie reiškiniai buvo stebėti ir gydymo vien cisplatina metu, todėl jie nebuvo priskirti prie topotekano sukeliamų. Reikia susipažinti su visu nepageidaujamų reiškinių, susijusių su cisplatinos vartojimu, sąrašu, pateiktu cisplatinos skyrimo informacijoje.

Bendri gydymo vien topotekanu saugumo duomenys pateikti toliau.

Nepageidaujamas poveikis išvardytas pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį (visi stebėti reiškiniai). Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas Dažnas	Infekcija Sepsis[1]
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Febrili neutropenija, neutropenija (žr. „Virškinimo trakto sutrikimai“), trombocitopenija, anemija, leukopenija
Dažnas	Pancitopenija
Dažnis nežinomas	Sunkus kraujavimas (susijęs su trombocitopenija)

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

Pacientams, kurių būklė bloga, lentelėje išvardytų nepageidaujamų reiškinių dažnis gali būti didesnis (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų hematologinių ir nehematologinių reiškinių, kurie laikomi priklausomais arba galbūt priklausomais nuo gydymo topotekanu, pasireiškimo dažnis nurodytas toliau.

Hematologiniai reiškiniai

Neutropenija
Sunki neutropenija (neutrofilų skaičius < 0,5 x 10^9/l) pirmo gydymo kurso metu pasireiškė 55 % pacientų ir 20 % jų ji truko ≥ septynias paras, iš viso – 77 % pacientų (39 % gydymo kursų metu). Pirmo gydymo kurso metu su sunkia neutropenija susijęs karščiavimas ar infekcija pasireiškė 16 % pacientų, iš viso – 23 % pacientų (6 % gydymo kursų metu). Vidutinis laikas iki sunkios neutropenijos pradžios buvo devynios dienos, vidutinė jos trukmė – septynios dienos. Iš viso ilgiau negu septynias dienas sunki neutropenija išsilaikė 11 % gydymo kursų metu. Iš visų klinikinių tyrimų metu gydytų pacientų (įskaitant tiek tuos, kuriems pasireiškė sunki neutropenija, tiek tuos, kuriems ji nepasireiškė) 11 % (4 % gydymo kursų metu) pasireiškė karščiavimas ir26 % (9 % gydymo kursų metu) infekcinė liga. Be to, 5 % visų gydytų pacientų (1 % gydymo kursų metu) pasireiškė sepsis (žr. 4.4 skyrių).

Trombociopenija:
Sunki trombocitopenija (trombocitų skaičius < 25 x 10^9/l) pasireiškė 25 % pacientų (8 % gydymo kursų metu), vidutinio sunkumo trombocitopenija (trombocitų skaičius < 25-50 x 10^9/l) pasireiškė 25 % pacientų (15 % gydymo kursų metu). Sunkios trombocitopenijos pradžios mediana buvo 15-oji diena, jos trukmės mediana penkios dienos.
Trombocitų transfuzijos darytos 4 % gydymo kursų metu. Reikšmingos su trombocitopenija susijusios pasekmės, įskaitant mirtį dėl kraujavimo iš naviko, stebėtos nedažnai.

Anemija:

Vidutinio sunkumo arba sunki anemija (hemoglobino ≤ 8 g/dl) pasireiškė 37 % pacientų (14 % gydymo kursų). Eritrocitų transfuzijos darytos 52 % pacientų (21 % gydymo kursų).

Nehematologiniai reiškiniai
Dažnai stebėtas nehematologinis poveikis buvo virškinimo trakto sutrikimai, pvz., pykinimas (52 %), vėmimas (32 %), viduriavimas (18 %), vidurių užkietėjimas (9 %) ir mukozitas (14 % pacientų). Sunkus (3 arba 4 laipsnio) pykinimas, vėmimas, viduriavimas ar mukozitas pasireiškė atitinkamai 4 %, 3 %, 2 % ir 1 % pacientų.

Silpnas pilvo skausmas pasireiškė 4 % pacientų.

Gydymo topotekanu metu nuovargis stebėtas maždaug 25 % ir astenija 16 % pacientų. Abiejų, sunkaus (3 arba 4 laipsnio) nuovargio ir astenijos dažnis buvo 3 %.
Visiška arba ženkli alopecija pasireiškė 30 % pacientų, dalinė alopecija – 15 % pacientų.

Kitokie sunkūs stebėti reiškiniai, kurie buvo laikomi priklausomais arba galbūt priklausomais nuo gydymo topotekanu, buvo anoreksija (12 %), negalavimas (3 %) ir hiperbilirubinemija (1 %).

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą bei anafilaksines reakcijas, stebėtos retai. Klinikinių tyrimų metu išbėrimas pasireiškė 4 % ir niežulys1,5 % pacientų.

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

4.9 Perdozavimas

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

Priešnuodžio topotekano perdozavimui nežinoma. Tolesnis gydymas turi būti skiriamas, atsižvelgiant į klinikines indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu tokios yra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

Antinavikinis topotekano aktyvumas yra susijęs su topoizomerazės-I aktyvumo slopinimu. Fermentas topoizomerazė-I artimai dalyvauja DNR replikacijoje, kadangi mažina sukimosi įtampos jėgą, atsirandančią priešais judančią replikacinę šakutę. Topoizomerazė-I aktyvumą topotekanas slopina, stabilizuodamas šio fermento ir nutrauktos DNG grandinės kovalentinį kompleksą, kuris yra tarpinis katalizinio mechanizmo junginys. Topotekano sukeliamo topoizomerazės-I aktyvumo slopinimo pasekmės ląstelėje yra su baltymu susijusios DNR vienos grandinės trūkio indukcija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

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

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

SPV recidyvas
III fazės (478 tyrimas) tyrimo metu buvo lygintas gydymo geriamu topotekanu ir geriausia palaikomąja priežiūra (GPP) (n = 71) su gydymo vien GPP (n = 70) poveikis pacientams, kuriems liga recidyvavo po pirmaeilio gydymo (vidutinis laikas iki ligos progresavimo (LLP) po pirmaeilio gydymo buvo toks: topotekanu ir GPP gydytiems pacientams 84 dienos, gydytiems vien GPP 90 dienų) ir kuriems netiko pakartotinis gydymas į veną leidžiamais chemoterapiniais preparatais. Pacientams, gydytiems geriamu topotekanu ir GPP, palyginti su gydytais vien GPP, statistikai reikšmingai pailgėjo bendro išgyvenamumo trukmė (logoritminis ranginis p = 0,0104). Geriamu topotekanu ir GPP gydytos grupės, palyginti su gydyta vien GPP, nekoreguotas rizikos santykis buvo 0,64 (95 % PI: 0,45; 0,9). Pacientų, gydytų geriamu topotekanu kartu su GPP, vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 25,9 savaitės (95 % PI: 18,3; 31,6),o gydytų vien GPP – 13,9 savaitės (95 % PI: 11,1; 18,6) (= 0,0104).

Pacientų pranešimai apie pačių nekoduotu būdu nustatytus simptomus parodė gydymo topotekano kartu su GPP sukeltą pastovų polinkį į simptomų lengvėjimą.

Vieno II fazės tyrimo (tyrimas 065) ir vieno III fazės tyrimo (tyrimas 396) metu buvo vertintas geriamo ir į veną leidžiamo topotekano veiksmingumas pacientams, kuriems liga recidyvavo praėjus ≥ 90 parų po vieno ankstesnės chemoterapijos kurso (žr. 1-ąją lentelę). Atsižvelgiant į abiejų šių tyrimų metu pačių pacientų nekoduota simptomų skale nustatytus simptomus, pacientams, sergantiems recidyvavusiu SPV, gydymas geriamu ar į veną leidžiamu topotekanu buvo susijęs su panašiu simptomų lengvinimu.

1 lentelė. Geriamu arba į veną leidžiamu topotekanu gydytų SPV sergančių pacientų išgyvenamumas, atsako dažnis ir laikas iki ligos progresavimo

	Tyrimas 065		**Tyrimas 396**	
	Geriamas topotekanas	**Į veną leidžiamas** topotekanas	**Geriamas** topotekanas	**Į veną leidžiamas** topotekanas
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Vidutinė išgyvenamumo trukmė (savaitės) (95 % PI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33)	33 (29,1; 42,4)	35 (31; 37,1)
Rizikos santykis (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 laikas 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 santykis (95 % PI)	0,9 (0,6; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N – bendras gydytų pacientų skaičius
PI – pasikliautinasis intervalas

Kito atsitiktinių imčių III fazės tyrimo metu buvo lygintas į veną leidžiamo (IV) topotekano veiksmingumas su ciklosporino, doksorubicino ir vinkristino (CAV) derinio veiksmingumu pacientams, sergantiems recidyvavusiu gydymui jautriu SPV. Topotekanu gydytų pacientų bendras atsako dažnis buvo 24,3 %, gydytų CAV – 18,3 %.Vidutinis laikas iki ligos progresavimo abiejų grupių pacientams buvo panašus (atitinkamai 13,3 savaitės ir 12,3 savaitės).

Vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo atitinkamai 25 savaitės ir 24,7 savaitės. Į veną leidžiamu topotekanu gydytų pacientų, palyginti su gydytais CAV, išgyvenamumo rizikos santykis buvo 1,04 (95 % PI: 0,78-1,4).

Kompleksinio SPV gydymo programoje dalyvavusių pacientų (n = 480), kuriems į pirmaeilį gydymą reagavusi liga recidyvavo, atsako į topotekaną dažnis buvo 20,2% Vidutinė išgyvenamumo trukmė – 30,3 savaitės (95 % PI: 27,6; 33,4).

Iš gydymui atsparia (nereagavusia į pirmaeilį gydymą) SPV sergančios populiacijos į gydymą topotekanu reagavo 4 % pacientų.

Gimdos kaklelio karcinoma
Ginekologų onkologų grupės atliekamo atsitiktinių imčių III fazės lyginamojo tyrimo (tyrimas GOG 0179) metu buvo lygintas gydymo topotekano bei cisplatinos deriniu (n = 147) veiksmingumas su gydymo vien cisplatina veiksmingumu (n = 146) pacientėms, sergančioms histologiniu tyrimu patvirtinta išsilaikančia, recidyvavusia arba IVB stadijos gimdos kaklelio karcinoma, kuriai gydyti chirurginė operacija ir (arba) radioterapija netiko. Pritaikytais tarpinės analizės duomenimis, gydymas topotekano ir cisplatinos deriniu, palyginti su gydymu vien cisplatina, darė statistikai reikšmingą palankų poveikį bendro išgyvenamumo trukmei (logaritminio rango p = 0,033).

2 lentelė. Tyrimo GOG-0179 rezultatai

ITT populiacija		
	Cisplatina 50 mg/m^2 1-ąją gydymo kurso dieną, kas 21 dieną	**Cisplatina 50 mg/m^2 1-ąją gydymo kurso dieną + topotekanas 0,75 mg/m^2 1-3 gydymo kurso dieną kas 21 dieną**
Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai)	**(n = 146)**	**(n = 147)**
Vidurkis (95 % PI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,76 (0,59-0,98)	
Logoritminio rango p reikšmė	0,033	
Pacientės, kurioms prieš tai nebuvo taikyta chemoterapijacisplatina ir spindulinis gydymas		
	Cisplatina	**Topotekanas/cisplatina**
Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai)	**(n = 46)**	**(n = 44)**
Vidurkis (95 % PI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientės, kurioms prieš tai buvo taikyta chemoterapija cisplatina ir spindulinis gydymas		
	Cisplatina	**Topotecanas/cisplatina**
Išgyvenamumo trukmė (mėnesiai)	**(n = 72)**	**(n = 69)**
Vidurkis (95 % PI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Topotekano ir cisplatinos derinių gydytų pacienčių (n = 39), kurių navikas recidyvavo per 180 dienų po cisplatinos chemoradioterapijos, vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 4,6 mėn. (95 % PI: 2,6; 6,1), gydytų vien cisplatina – 4,5 mėn. (95 % PI: 2,9; 9,6), rizikos santykis buvo 1,15 (0,59; 2,23). Topotekano ir cisplatinos deriniu gydytų pacienčių (n = 102), kurių navikas recidyvavo praėjus daugiau negu 180 dienų, vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 9,9 mėn. (95 % PI: 7; 12,6), gydytų vien cisplatina – 6,3 mėn. (95 % PI: 4,9; 9,5), rizikos santykis buvo 0,75 (0,49; 1,16).

Vaikų populiacija

Topotekano poveikis tirtas ir vaikams bei paaugliams, tačiau turimi duomenys apie veiksmingumą ir saugumą yra tik riboti.

Atviru būdu atliekamo tyrimo metu recidyvavusiu arba progresuojančiu slidiniu naviku sergantys vaikai ir paaugliai (nevyresni kaip 16 metų; n = 108) buvo gydyti kas 3 savaitės 5 paras iš eilės į veną per 30 minučių infuzuojama topotenano paros doze, pradedant nuo 2 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, ne ilgiau kaip vienerius metus priklausomai nuo atsako į gydymą. Gydyti navikai buvo tokie: *Ewing*'o sarkoma (pirminis neuroektodermos navikas), neuroblastoma, osteoblastoma ir rabdomiosarkoma. Antinavikinis poveikis pirmiausiai reiškėsi pacientams, sergantiems neuroblastoma. Atsinaujinusiu gydymui atspariu slidiniu naviku sergantiems vaikams ir paaugliams toksinis topotekano poveikis buvo panašus į pasireiškusį suaugusiems pacientams. Šio tyrimo metu keturiasdešimt šešiems (43 %) pacientams 192 (42,1 %) gydymo kursų metu buvo taikytas gydymas kolonijas stimuliuojančių faktoriumi (G-CSF). Šešiasdešimt penkiems (60 %) pacientams buvo daromos eritrocitų masės transfuzijos, penkiasdešimčiai (46 %) pacientų – trombocitų masės transfuzijos atitinkamai 139 (30,5%) ir 159 (34,9 %) gydymo kursų metu. Farmakokinetikos tyrimų gydymui atspariu slidiniu naviku sergančių vaikų ir paauglių organizme metu nustatyta, kad atsižvelgiant į dozę ribojantį toksinį kaulų čiulpų funkcijos slopinimą, kartu su G-CSF vartojamo topotekano didžiausia toleruojama paros dozė yra 2 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, vartojamo be G-CSF – 1,4 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto (žr. 5.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Penkias paras iš eilės į veną per 30 min. infuzavus 0,5–1,5 mg/m^2 kūno paviršiaus topotekano paros dozę, topotekano klirensas kraujo plazmoje buvo didelis – 62 (±22) l/val. ir atitiko maždaug 2/3 per kepenis pratekančio kraujo kiekio. Topotekano pasiskirstymo tūris irgi buvo didelis, tai yra maždaug 132 (±57) l, pusinės eliminacijos laikas – palyginti trumpas, t. y. 2–3 val. Kad dozuojant 5 paras iš eilės kistų topotekano farmakokinetika, farmakokinetikos parametrų palyginimas nerodo. Plotas po koncentracijos kraujyje priklausomai nuo laiko (angl. AUC) kreive didėja maždaug proporcingai dozės dydžiui. Kasdien vartojant kartotines dozes, topotekano organizme nesikaupia arba susikaupia tik šiek tiek. Kad po kartotinių dozių pavartojimo kistų farmakokinetika, įrodymų nėra. Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, kad prie kraujo plazmos baltymų topotekano prisijungia mažai (35 %) ir kad jis kraujo ląstelėse ir plazmoje pasiskirsto gana vienodai.

Biotransformacija

Topotekano eliminacija iš žmogaus organizmo ištirta tik iš dalies. Svarbiausias topotekano klirenso būdas yra laktono žiedo hidrolizė ir atviro žiedo karboksilato suformavimas.

Metabolizmo būdu eliminuojama < 10 % topotekano. N-desmetilintas metabolitas, kurio aktyvumas, remiantis ląstelių tyrimų duomenimis, yra toks pat arba mažesnis negu topotekano, buvo aptiktas šlapime, kraujo plazmoje ir išmatose. Svarbiausio metabolito ir nepakitusio topotekano AUC santykinė reikšmė buvo < 10 % tiek bendro topotekano, tiek ir topotekano laktono atveju. Šlapime rasta O-gliukuronizuoto topotekano metabolito ir N-desmetilinto topotekano.

Eliminacija

Topotekano kasdien dozavus 5 paras iš eilės, iš viso su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų išsiskyrė 71-76 % į veną infuzuotos dozės. Maždaug 51% išsiskyrė bendro topotekano pavidalu, 3 % – N-desmetilinto metabolito pavidalu su šlapimu. Su išmatomis bendro topotekano išsiskyrė 18 %, N--desmetilinto metabolito – 1,7 %. Apskritai N-desmetilintas metabolitas sudaro vidutiniškai mažiau negu 7 % (svyravimo ribos: 4-9 %) šlapime ir išmatose randamo bendro su topotekanususijusios medžiagos kiekio. Topotekano O-gliukuronido ir N-desmetilinto topotekano O-gliukuronido šlapime buvo mažiau negu 2 % dozės.

Tyrimų *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis duomenys rodo, kad susiformuoja mažas kiekis N--demetilinto topotekano. *In vitro* topotekanas neslopina nei žmogaus P 450 CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E, CYP 3A ar CYP4A, nei žmogaus citozolinių fermentų – dihidropirimidino ar ksantino oksidazės.

Su cisplatina derinamo topotekano (cisplatina infuzuota pirmą gydymo kurso parą, topotekanas – 1-5 parą) klirensas penktą gydymo parą buvo mažesnis negu pirmą parą (atirinkamai 19,1 l/val./m^2 ir 21,3 l/val./m^2; n = 9) (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi (bilirubino kiekis kraujo serume 1,5-10 mg/dl), kraujo plazmoje topotekano klirensas buvo 67 % mažesnis negu kontrolinės grupės tiriamųjų, pusinės eliminacijos laikas – maždaug 30 % ilgesnis, tačiau pasiskirstymo tūris aiškiai nekito. Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais, kraujo plazmoje bendro topotekano (aktyvios ir neaktyvios frakcijos) klirensas buvo mažesnis tik apie 10 %.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (kreatinino klirensas 41-60 ml/min.), kraujo plazmoje topotekano klirensas buvo maždaug 67 % mažesnis, pasiskirstymo tūris – šiek tiek mažesnis, pusinė eliminacijos laikas – 14 % ilgesnis. Pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kraujo plazmoje topotekano klirensas buvo 34 % mažesnis negu kontrolinės grupės tiriamųjų. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas pailgėjo nuo 1,9 val. iki 4,9 val.

Amžius/svoris
Populiacijos tyrimų metu įvairūs veiksniai, įskaitant amžių, kūno svorį ir ascitą, reikšmingo poveikio bendro topotekano (aktyvios ir neaktyvios frakcijos) klirensui nedarė.

Vaikų populiacija

5 paras iš eilės į veną per 30 min. infuzuojamo topotekano farmakokinetika buvo nustatinėta dviem tyrimais. Vieno tyrimo metu slidiniu naviku sergantys 2-12 metų vaikai (n = 18), 12-16 metų paaugliai (n = 9) ir 16-21 metų jauni suaugę žmonės (n = 9) buvo gydyti 1,4-2,4 mg/m^2 kūno paviršiaus doze. Kito tyrimo metu leukemija sergantys vaikai (n = 8), paaugliai (n = 3) ir jauni suaugę žmonės (n = 3) buvo gydyti 2-5,2 mg/m^2 kūno paviršiaus doze. Šio tyrimo metu slidiniu naviku ar leukemija sergančių vaikų, paauglių ir suaugusių žmonių organizme aiškaus topotekano farmakokinetikos skirtumo nepastebėta, tačiau duomenų yra per mažai, kad būtų galima padaryti galutinę išvadą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl veikimo būdo topotekanas daro genotoksinį poveikį žinduolių ląstelėms (pelių limfomos ląstelėms ir žmogaus limfocitams) tyrimų *in vitro* metu bei pelių kaulų čiulpų ląstelėms tyrimų *in vivo* metu. Be to, įrodyta, kad topotekanas sukelia žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus žūtį.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis metu topotekanas patinų ir patelių vaisingumui poveikio nedarė, tačiau patelėms pasireiškė superovuliacija ir šiek tiek padažnėjo embriono netektis prieš implantaciją.

Kancerogeninis topotekano aktyvumas netirtas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vyno rūgštis (E 334)
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (E 507) (pH koregavimui)
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
3 metai

Praskiestas koncentratas
Įrodyta, kad praskiesto koncentrato, laikomo 25 °C temperatūroje normaliame apšvietime ar 2 °C – 8 °C temperatūroje tamsoje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 24 val. Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą preparatą reikia infuzuoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo iki vartojimo laiką ir sąlygas yra atsakingas gydantis medikas, tačiau ilgiau negu 24 valandas

2 °C – 8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent preparatas būtų skiestas kontroliuojamomis ir valiuotomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml tiekiamas I tipo skaidraus stiklo flakonais, užkimštais chlorbutilo gumos kamščiu su aliuminine plomba ir plastmasiniu nuplėšiamuoju dangteliu.

Kiekviename flakone yra 4 ml koncentrato.

Topotecan Hospira pakuotėje yra 1 arba 5 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Topotecan Hospira yra sterilus koncentratas, kurio 4 ml yra 4 mg topotekano (1 mg/ml).

Parenteraliniu būdu vartojamus preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ar spalvos pokyčių. Topotecan Hospira yra geltonas arba gelsvai žalias tirpalas. Jeigu tirpale yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Prieš vartojimą Topotecan Hospira reikia praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekciniu tirpalu tiek, kad galutinė koncentracija būtų 25-50 mikrogramų/ml.

Reikia laikytis įprastinių darbo su antinavikiniais vaistiniais preparatais ir jų atliekų tvarkymo reikalavimų.
- Personalas turi būti išmokytas vaistinį preparatą ruošti ir leisti.
- Nėščioms moterims su šiuo vaistiniu preparatu dirbti negalima.
- Su šiuo vaistiniu preparatu dirbantis personalas turi būti su apsauginiais drabužiais, įskaitant kaulę, akinius ir pirštines.
- Visas vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotas priemones, įskaitant pirštines, reikia sumesti į didelės rizikos atliekų maišą ir aukštoje temperatūroje sudeginti. Skystas atliekas galima nuplauti dideliu kiekiu bėgančio vandens.
- Netyčia ant odos ar į akis patekusį preparatą reikia nedelsiant nuplauti dideliu kiekiu vandens. Jeigu nepraeina dirginimas, reikia kreiptis į gydytoją patarimo.
- Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/633/001 – viena pakuotė
EU/1/10/633/002 – 5 pakuotės

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Registravimo data 2010 m. birželio 10 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. gegužės 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

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

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai*;*
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
topotekanas

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vyno rūgštis (E 334), injekcinis vanduo ir vandenilio chlorido rūgštis (E 507) arba natrio hidroksidas (pH koreguoti).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.
4 mg/4 ml
1 flakonas
5 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Flakoną atidarius, vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

ĮSPĖJIMAS. Tai citotoksinis preparatas. Pateikta speciali darbo ir atliekų tvarkymo instrukcija (žr. pakuotės lapelį).

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/633/001 *(x1)*
EU/1/10/633/002 *(x5)*

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu>

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

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

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
topotekanas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą reikia praskiesti.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

4 mg/4 ml

6. KITA

Pfizer Europe MA EEIG

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentratas infuziniam tirpalui
topotekanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Topotecan Hospira ir kam jis vartojamas

Topotecan Hospira padeda sunaikinti navikus. Jis skiriamas vartoti infuzija į veną. Šią procedūrą ligoninėje atlieka gydytojas arba slaugytojas..

Topotecan Hospira vartojamas:
- **kiaušidžių arba smulkialąsteliniam plaučių vėžiui**, kuris atsinaujino po chemoterapijos, gydyti;
- **progresavusiam gimdos kalelio vėžiui**, kurio negalima gydyti chirurgine operacija ar radioaktyviaisiais spinduliais, gydyti. Gydant gimdos kaklelio vėžį, Topotecan Hospira derinamas su kitu vaistu, vadinamu *cisplatina.*

Jūsų gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar gydymas Topotecan Hospira Jums tinka geriau už tolesnį gydymą Jums taikyta pradine chemoterapija.

2. Kas žinotina prieš vartojantTopotecan Hospira

Topotecan Hospira vartoti draudžiama:
- jeigu yra alergija topotekanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu krūtimi maitinate kūdikį;
- jeigu Jūsų kraujo ląstelių kiekis per mažas. Jeigu tai Jums tinka, pasakys gydytojas, remdamasis paskutiniojo kraujo tyrimo duomenimis.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums gali tikti kuri nors iš išvardytų būklių.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Prieš pradedant gydyti šiuo vaistu, Jūsų gydytojui būtina žinoti:
- jeigu sergate inkstų ar kepenų liga, nes gali prireikti koreguoti Topotecan Hospira dozę;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu ruošiatės tapti vaiko tėvu (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Pasakykite gydytojui, jeigu yra kuri nors iš čia išvardytų aplinkybių.

Kiti vaistai ir Topotecan Hospira
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant bet kuriuos vaistažolinius preparatus ir vaistus, įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui.

Nepamirškite pasakyti savo gydytojui, jei gydymo Topotecan Hospira metu pradedate vartoti kitų vaistų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Nėščioms moterims topotekano vartoti nerekomenduojama. Jis gali pakenkti kūdikiui, pradėtam prieš gydymą, gydymo metu ar netrukus po gydymo. Turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo topotekanu metu ir dar 6 mėnesius po gydymo pabaigos. Pasitarkite su gydytoju. Nemėginkite pastoti , kol gydytojas pasakys, kad tai yra saugu.

Vyrams rekomenduojama naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir nepradėti kūdikio gydymo topotekanu metu ir dar 3 mėnesius po gydymo pabaigos. Pacientai vyrai, kurie nori tapti tėvais, turi pasitarti su gydytoju šeimos planavimo ir gydymo klausimais. Jeigu Jūsų partnerė pastojo Jūsų gydymo metu, nedelsdama apie tai praneškite gydytojui.

Gydymo topotekanu metu kūdikio krūtimi **nemaitinkite.** Žindymo neatnaujinkite tol, kol gydytojas nepasakys, kad žindyti yra saugu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Vartodami Topotecan Hospira, žmonės gali jausti nuovargį.. Jeigu jaučiatės nuvargęs arba silpnas, nevairuokite ar nevaldykite mechanizmų.

Topotecan Hospira sudėtyje yra natrio
Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Jei Jūsų gydytojas Topotecan Hospira atskiedžia naudodamas paprastosios druskos tirpalą, gaunama natrio dozė bus didesnė.

3. Kaip vartoti Topotecan Hospira

Topotekano dozę nustatys gydytojas atsižvelgdamas į:
- Jūsų kūno dydį (paviršiaus plotą, matuojamą kvadratiniais metrais);
- kraujo tyrimo, atliekamo prieš pradedant gydyti, duomenis);
- gydomą ligą.

Įprastinė dozė

- **Kiaušidžių arba smulkialąstelinis plaučių vėžys:**1,5 mg kvadratiniam metrui kūno paviršiaus ploto per parą. Jums bus skirtas gydymas vieną kartą per parą 5 dienas iš eilės. Tokie gydymo kursai paprastai kartojami kas 3 savaites.
- **Gimdos kaklelio vėžys:** 0,75 mg kvadratiniam metrui kūno paviršiaus ploto per parą. Jums bus skirtas gydymas vieną kartą per parą 5 dienas iš eilės. Tokie gydymo kursai paprastai kartojami kas 3 savaites.
  Gydant gimdos kaklelio vėžį, Topotecan Hospira derinamas su kitu vaistu, vadinamu cisplatina. Gydytojas nustatys tinkamą cisplatinos dozę.

Dozavimas ir vartojimo tvarka gali būti keičiami, priklausomai nuo reguliariai atliekamų kraujo tyrimų duomenų.

Kaip skiriamas Topotecan Hospira
Gydytojas arba slaugytojas infuzuos tinkamą Topotecan Hospira dozę, kuri lašinama į ranką maždaug 30 minučių**.**

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Sunkus šalutinis poveikis: pasakykite savo gydytojui

Toks **labai dažnas** šalutinis poveikis gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**, gydomų Topotecan Hospira:

- **Infekcijos požymiai**. Topotekanas gali sumažinti baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir kartu gali sumažėti atsparumas infekcijoms. Tai gali kelti pavojų gyvybei. Požymiai yra tokie:
  - karščiavimas;
  - stiprus bendrosios būklės pablogėjimas;
  - lokalūs simptomai, tokie kaip gerklės skausmas ar šlapinimosi sutrikimai (pvz., deginimo pojūtis šlapinantis, kuris gali rodytišlapimotakų infekciją).

- Retkarčiais stiprus pilvo skausmas, karščiavimas ir galbūt viduriavimas (retais atvejais su krauju) gali būti žarnyno uždegimo (*kolito*) požymiai.

Toks **retas** šalutinis poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų**, gydomų Topotecan Hospira:

- **Plaučių uždegimas** *(intersticinė plaučių liga).* Rizika gali būti didesnė, jeigu sergate plaučių liga, taikomas plaučių spindulinis gydymas, anksčiau vartojote vaistų, kurie sukelia plaučių pažaidą. Požymiai yra tokie:

– kvėpavimo pasunkėjimas;
– kosulys;
– karščiavimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, nes gali prireikti gydytis ligoninėje.

Labai dažnas šalutinis poveikis
Toks šalutinis poveikis gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**, gydomų Topotecan Hospira:

- Bendrasis silpnumas ir nuovargis (laikina *anemija*). Kai kuriais atvejais Jums gali reikėti perpilti kraujo.
- Neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas, sukeltas kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo. Jis gali lemti stiprų kraujavimą iš nežymių sužeidimų, pvz., mažų įpjovų. Retais atvejais dar stipresnį kraujavimą (*hemoragiją*). Pasitarkite su gydytoju, kaip sumažinti kraujavimo pavojų.
- Kūno svorio mažėjimas, apetito nebuvimas (*anoreksija*), nuovargis, silpnumas.
- Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, skrandžio skausmas, vidurių užkietėjimas.
- Burnos , liežuvio ar dantenų uždegimas ir išopėjimas.
- Aukšta kūno temperatūra (karščiavimas).
- Plaukų slinkimas..

Dažnas šalutinis poveikis
Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 asmenų**, gydomų Topotecan Hospira:

- Alerginės arba padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., išbėrimas).
- Odos pageltimas .
- Negalavimas.
- Niežulys.

Retas šalutinis poveikis
Gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų**, gydomų Topotecan Hospira:

- Sunkios alerginės arba *anafilaksinės* reakcijos.
- Patinimas, sukeltas skysčio sankaupos organizme (*angioneurozinė edema*).
- Nedidelis injekcijos vietos skausmas ir uždegimas.
- Nieztintis išbėrimas (ar *dilgėlinė*).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas
Kai kurio šalutinio poveikio dažnis nežinomas (reiškiniai iš savanoriškų pranešimų ir dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
- Stiprus skrandžio skausmas, pykinimas, vėmimas krauju, juodos arba su krauju išmatos (galimi virškinimo trakto perforacijos simptomai).
- Skausmas burnoje, sunkumas ryjant, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kraujingos išmatos (galimi burnos, skrandžio ir (arba) žarnų gleivinės uždegimo požymiai ir simptomai [gleivinės uždegimas]).

Jeigu gydotės nuo gimdos kaklelio vėžio, gali pasireikšti kito kartu su Topotecan Hospira vartojamo vaisto (cisplatinos) šalutinis poveikis.Cisplatinos šalutinis poveikis yra nurodytas jos pakuotės lapelyje.

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

5. Kaip laikyti Topotecan Hospira

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

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

Flakono turinys tinka vartoti tik vieną kartą. Praskiestą Topotecan Hospira koncentratą reikia infuzuoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat neinfuzuojamas, tai jį ne ilgiau kaip 24 val. galima laikyti šaldytuve (tamsoje) arba kambario temperatūroje (įprastinėmis dienos šviesos sąlygomis).

Jei tirpale yra matomų dalelių, vaisto vartoti negalima.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Topotecan Hospira sudėtis
Veiklioji Topotecan Hospira medžiaga yra topotekanas (hidrochlorido pavidalu). 1 ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 1 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu). Kiekviename 4 ml koncentrato flakone yra 4 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis (E 334), injekcinis vanduo ir vandenilio chlorido rūgštis (E 507) arba natrio hidroksidas (tirpalo pH koregavimui).

Topotecan Hospira išvaizda ir kiekis pakuotėje
Topotecan Hospira yra skaidrus, geltonas arba gelsvai žalias koncentratas infuziniam tirpalui. Jis tiekiamas skaidraus stiklo flakonais, kurių kiekviename yra 4 ml koncentrato. Topotecan Hospira pakuotės yra dviejų dydžių: 1 flakono ir 5 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu

---

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Laikymo sąlygos, vartojimas, darbas su Topotecan Hospira ir jo atliekų tvarkymas

Laikymo sąlygos
Nepraimti flakonai. Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje gamintojo dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vartojimas
Detalią informaciją, žr. preparato charakteristikų santraukoje.

Prieš infuziją Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentratą infuziniam tirpalui reikia praskiesti tiek, kad galutinė koncentracija būtų 25–50 mikrogramų/ml. Įteisinti koncentrato skiedikliai yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas ir gliukozės 50 mg/ml (5 %) injekcinis tirpalas. Koncentratą būtina skiesti aseptinėmis sąlygomis.

Parenteraliniu būdu vartojamus preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių ar spalvos pokyčių. Topotecan Hospira yra geltonas arba gelsvai žalias tirpalas.
Prieš pradedant taikyti pirmą gydymo topotekanu kursą, pradinis paciento neutrofilų skaičius turi būti $\geq 1,5 \times 10^9$/l, trombocitų skaičius – $\geq 100 \times 10^9$/l, hemoglobino kiekis – ≥ 9 g/dl (po transfuzijos, jeigu

jos reikia). Reikia gydyti neutropeniją ir trombocitopeniją. Daugiau išsamesnės informacijos žr. „Preparato charakteristikų santrauka“.

Dozavimas
Kiaušidžių arba smulkialąstelinė plaučių karcinoma
Pradinė dozė: 1,5 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto. Ji kasdien infuzuojama į veną per 30 min. 5 paras iš eilės, o po to daroma 3 savaičių pertrauka, po kurios pradedamas kitas gydymo kursas.

Tolesnė dozė. Kitos topotekano dozės negalima infuzuoti tol, kol neutrofilų skaičius netaps $\geq 1 \times 10^9$/l, trombocitų skaičius – $\geq 100 \times 10^9$/l, hemoglobino kiekis – ≥ 9 g/dl (po transfuzijos, jeigu jos reikia).

Gimdos kaklelio karcinoma
Pradinė dozė: 0,75 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto. Ji infuzuojama į veną per 30 min. pirmą, antrą ir trečią gydymo kurso parą. Pirmą gydymo kurso parą po topotekano infuzijos reikia į veną infuzuoti 50 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto cispatinos paros dozę. Toks gydymo kursas kartojamas kas 21 parą. Iš viso taikomi 6 gydymo kursai arba gydoma tol, kol liga pradeda progresuoti.

Tolesnė dozė. Kitos topotekano dozės negalima infuzuoti tol, kol neutrofilų skaičius netaps $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, trombocitų skaičius – $\geq 100 \times 10^9$/l, hemoglobino kiekis – ≥9 g/dl (po transfuzijos, jeigu jos reikia).

Dozavimas pacientėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Riboti duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, reikia mažinti dozę. Daugiau išsamios informacijos žr. „Preparato charakteristikų santrauka“.

Vaikų populiacija
Turimi duomenys yra riboti. Vartojimas nerekomenduojamas.

Įrodyta, kad praskiesto koncentrato, laikomo 25 °C temperatūroje normaliame apšvietime ar 2 °C – 8 °C temperatūroje tamsoje, cheminis ir fizinis stabilumas nekinta 24 val. Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą preparatą reikia infuzuoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo iki vartojimo laiką ir sąlygas yra atsakingas gydantis medikas, tačiau ilgiau negu 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent preparatas būtų skiestas kontroliuojamomis ir valiuotomis aseptinėmis sąlygomis.

Darbas su Topotecan Hospira ir jo atliekų tvarkymas
Reikia laikytis įprastinių darbo su antinavikiniais vaistiniais preparatais ir jų atliekų tvarkymo reikalavimų.
- Personalas turi būti išmokytas vaistinį preparatą ruošti ir leisti.
- Nėščioms moterims su šiuo vaistiniu preparatu dirbti negalima.
- Su šiuo vaistiniu preparatu dirbantis personalas turi būti su apsauginiais drabužiais, įskaitant kaulę, akinius ir pirštines.
- Visas vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotas priemones, įskaitant pirštines, reikia sumesti į didelės rizikos atliekų maišą ir aukštoje temperatūroje kremuoti. Skystas atliekas galima nuplauti dideliu kiekiu bėgančio vandens.
- Netyčia ant odos ar į akis patekusį vaistinį preparatą reikia nedelsiant nuplauti dideliu kiekiu vandens. Jeigu nepraeina dirginimas, reikia kreiptis į gydytoją.
- Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.