I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Potactasol 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Potactasol 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Potactasol 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Katrs flakons satur 1 mg topotekāna (*Topotecanum*) (hidrohlorīda veidā).
Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 1 mg topotekāna.
Palīgviela ar zināmu iedarbību:
Katrs flakons satur 0,52 mg (0,0225 mmol) nātrija .

Potactasol 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Katrs flakons satur 4 mg topotekāna (*Topotecanum*) (hidrohlorīda veidā).
Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 1 mg topotekāna.
Palīgviela ar zināmu iedarbību:
Katrs flakons satur 2,07 mg (0,09 mmol) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Dzeltens liofilizāts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Topotekāns monoterapijā ir indicēts, lai ārstētu:
- pacientes ar metastatisku olnīcu vēzi, ja pirmās izvēles terapija vai tai sekojoša terapija bijusi nesekmīga;
- pacientus ar sīkšūnu plaušu vēža (SŠPV) recidīvu, kuriem atkārtota ārstēšana ar pirmās izvēles shēmu nav uzskatāma par piemērotu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Topotekāns kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pacientēm ar dzemdes kakla vēža recidīvu pēc staru terapijas un pacientēm ar slimības IVB stadiju. Pacientēm, kuras iepriekš ārstētas ar cisplatīnu, nepieciešams ilgstošs ārstēšanas pārtraukums, lai pamatotu kombinētās terapijas lietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Topotekānu jālieto tikai nodaļās, kuras ir specializējušās citotoksiskajā ķīmijterapijā. Topotekāna lietošana jāuzrauga ārstam ar pieredzi ķīmijterapijas izmantošanā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas

Topotekānu lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, jāiepazīstas ar pilnu cisplatīna zāļu aprakstu.

Pirms pirmā topotekāna kursa uzsākšanas pacienta neitrofilo leikocītu skaitam sākumstāvoklī jābūt $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l un trombocītu skaitam $\geq 100 \times 10^9$/l un hemoglobīna līmenim ≥ 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Olnīcu un sīkšūnu plaušu vēzis
Sākuma deva
Ieteicamā topotekāna deva ir 1,5 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma dienā, ko ievada intravenozas infūzijas veidā katru dienu 30 minūšu laikā piecas dienas pēc kārtas, ievērojot trīs nedēļu intervālu starp katra kursa sākumu. Ja terapijas panesamība ir laba, to var turpināt līdz slimības progresēšanai (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Turpmākās devas
Topotekānu nedrīkst ievadīt atkārtoti, ja vien neitrofilo leikocītu skaits nav ≥ 1 x 10^9/l, trombocītu skaits ≥ 100 x 10^9/l un hemoglobīna līmenis ≥9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Vispārpieņemtā onkoloģijas praksē, lai ārstētu neitropēniju, vai nu nozīmē topotekānu kopā ar citām zālēm (piemēram, G-CSF), vai arī samazina topotekāna devu, lai saglabātu neitrofilo leikocītu skaitu.

Ja izvēlas devas samazināšanu pacientiem ar smagu, septiņas dienas vai ilgāku neitropēniju (neitrofilo leikocītu skaits < 0,5 x 10^9/l) vai smagu neitropēniju, ko pavada drudzis vai infekcija, vai pacientiem, kuriem ārstēšana bija atlikta sakarā ar neitropēniju, deva ir jāsamazina par 0,25 mg/m^2/ dienā līdz 1,25 mg/m^2/dienā (vai turpmāk līdz 1,0 mg/m^2/dienā, ja nepieciešams).

Līdzīgi devas jāsamazina, ja trombocītu skaits ir zem 25 x 10^9/l. Klīniskos pētījumos topotekāna lietošanu pārtrauca, ja tā deva bija samazināta līdz 1,0 mg/m^2/dienā un bija nepieciešama arī turpmāka devas samazināšana, lai mazinātu blakusparādības.

Dzemdes kakla vēzis

Sākuma deva
Ieteicamā topotekāna deva ir 0,75 mg/m^2 dienā, ko ievada 1., 2. un 3. dienā intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā. Cisplatīnu ievada intravenozas infūzijas veidā ievada 1. dienā devā 50 mg/m^2 dienā pēc topotekāna devas ievadīšanas. Šo ārstēšanas shēmu atkārto ik pēc 21 dienas, līdz veikti seši kursi vai arī slimība progresē.

Turpmākās devas
Topotekānu nedrīkst ievadīt atkārtoti, ja vien neitrofilo leikocītu skaits nav ≥ 1,5 x 10^9/l, trombocītu skaits ≥ 100 x 10^9/l un hemoglobīna līmenis ≥ 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Vispārpieņemtā onkoloģijas praksē, lai ārstētu neitropēniju, vai nu nozīmē topotekānu kopā ar citām zālēm (piemēram, G-CSF), vai arī samazina topotekāna devu, lai saglabātu neitrofilo leikocītu skaitu.

Ja izvēlas devas samazināšanu pacientiem ar smagu, septiņas dienas vai ilgāku neitropēniju (neitrofilo leikocītu skaits < 0,5 x 10^9/l) vai smagu neitropēniju, ko pavada drudzis vai infekcija, vai pacientiem, kuriem ārstēšana bija atlikta sakarā ar neitropēniju, deva turpmākajos ārstēšanas kursos ir jāsamazina par 20% līdz 0,60 mg/m^2 dienā (vai turpmāk līdz 0,45 mg/m^2/dienā, ja nepieciešams).

Līdzīgi devas jāsamazina, ja trombocītu skaits ir zem 25 x 10^9/l.

Īpašas populācijas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Monoterapija (olnīcu un sīkšūnu plaušu vēzis)
Nav pietiekošas pieredzes par topotekāna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min). Topotekāna lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ierobežoti dati liecina, ka pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas ir jāsamazina. Ieteicamā topotekāna deva monoterapijā pacientiem ar olnīcu vai sīkšūnu plaušu vēzi un kreatinīna klīrensu no 20 līdz 39 ml/minūtē ir 0,75 mg/m^2/dienā piecas dienas pēc kārtas.

Kombinētā terapija (dzemdes kakla vēzis)
Klīniskajos pētījumos, lietojot topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu dzemdes kakla vēža ārstēšanai, terapija tika uzsākta tikai pacientēm, kurām kreatinīna līmenis serumā bija mazāks vai vienāds ar 1,5 mg/dl. Ja topotekāna/cisplatīna kombinētās terapijas laikā kreatinīna līmenis serumā pārsniedz 1,5 mg/dl, ieteicams iepazīties ar pilnu zāļu aprakstu, lai saņemtu ieteikumus par cisplatīna devas samazināšanu/lietošanas turpināšanu.
Ja cisplatīna lietošana tiek pārtraukta, informācija par topotekāna monoterapijas turpināšanu pacientēm ar dzemdes kakla vēzi nav pietiekama.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem
Nelielam skaitam pacientu ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā no 1,5 līdz 10 mg/dl) topotekāns tika ievadīts intravenozi pa 1,5 mg/m^2/dienā piecas dienas katru trešo nedēļu. Tika novērota topotekāna klīrensa mazināšanās, taču dati nav pietiekami, lai noteiktu ieteicamo devu šai pacientu grupai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav pietiekošas pieredzes par topotekāna lietošanu pacientiem ar cirozes izraisītiem smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā ≥ 10 mg/dl). Topotekāna lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Potactasol ir paredzēts intravenozām infūzijām pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas. Pirms lietošanas tas jāizšķīdina un pēc tam jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro, rīkojoties ar šīm zālēm vai ievadot šīs zāles
Šo zāļu šķīdināšana un atšķaidīšana jāveic apmācītam personālam. Šīs zāles jāpagatavo aseptiskos apstākļos tam speciāli paredzētā vietā. Jāizmanto atbilstoši vienreizējās lietošanas cimdi, brilles, halāts un maska. Jāievēro piesardzība, lai šīs zāles nejauši nenonāktu saskarē ar acīm. Gadījumā, ja notikusi saskare ar acīm, tās jāskalo ar lielu daudzumu ūdens, pēc tam jādodas pie ārsta veikt medicīnisko izmeklēšanu. Gadījumā, ja notikusi saskare ar ādu, rūpīgi nomazgājiet skarto vietu ar lielu daudzumu ūdens. Pēc cimdu novilkšanas vienmēr nomazgājiet rokas. Skatīt 6.6. apakšpunktu.

Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem.

4.3. Kontrindikācijas

- Izteikti paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- Barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- Smags kaulu smadzeņu nomākums pirms pirmā terapijas kursa uzsākšanas, ko apliecina neitrofilo leikocītu skaits < 1,5 x 10^9/l un/vai trombocītu skaits < 100 x 10^9/l.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā toksicitāte ir atkarīga no devas, un regulāri jāveic pilna asins analīze, ieskaitot trombocītu skaita noteikšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var izraisīt smagu mielosupresiju. Saņemti ziņojumi par sepsi un letālu iznākumu izraisījušas mielosupresijas rašanos pacientiem, kuri lietojuši topotekānu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Topotekāna inducēta neitropēnija var izraisīt neitropēnisku kolītu. Topotekāna klīniskajos pētījumos ir ziņots par neitropēniskā kolīta izraisītiem letāliem gadījumiem. Pacientiem, kuriem ir drudzis, neitropēnija un līdzīga veida sāpes vēderā, jāapsver neitropēniskā kolīta iespēja.

Topotekāns ir saistīts ar ziņojumiem par intersticiālu plaušu slimību (IPL) (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas dažkārt bijusi letāla. Pamatā esošie riska faktori ietver IPL anamnēzē, plaušu fibrozi, plaušu vēzi, krūškurvja apstarošanu un pneimotoksisku vielu un/vai koloniju stimulējošu faktoru lietošanu. Pacienti ir jānovēro, vai nerodas plaušu simptomi, kas var liecināt par IPL (piemēram, klepus, drudzis, elpas trūkums un/vai hipoksija), un topotekāna lietošana jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta IPL diagnoze.

Topotekāna monoterapija un topotekāna kombinācija ar cisplatīnu bieži ir saistīta ar klīniski nozīmīgu trombocitopēniju. Tas ir jāņem vērā nozīmējot topotekānu, piemēram, ja tiek apsvērta terapija pacientiem ar paaugstinātu audzēja asiņošanas risku.

Kā sagaidāms, pacientiem ar sliktu vispārējo stāvokli (PS > 1) ir zemāks atbildes reakcijas rādītājs uz terapiju un palielināta tādu komplikāciju sastopamība kā drudzis, infekcijas un sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā ir svarīgi rūpīgi novērtēt vispārējo stāvokli, lai pārliecinātos, ka pacienta vispārējais stāvoklis nepasliktinās līdz PS 3.

Pieredze par topotekāna lietošanu smagu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min) vai cirozes izraisītu smagu aknu darbības traucējumu (seruma bilirubīns ≥ 10 mg/dl) gadījumā nav pietiekama. Topotekāna lietošana šajās pacientu grupās nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nelielam skaitam pacientu ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā no 1,5 līdz 10 mg/dl) topotekānu ievadīja intravenozi 1,5 mg/m^2/dienā piecas dienas ik pēc trīs nedēļām. Tika novērota topotekāna klīrensa samazināšanās. Tomēr dati, lai sniegtu ieteikumus par devām šai pacientu grupai, nav pietiekami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi cilvēkiem *in vivo* nav veikti.

Topotekāns neinhibē cilvēka P450 enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Populācijas pētījumā granisetrona, ondansetrona, morfija vai kortikosteroīdu lietošana vienlaicīgi ar topotekānu intravenozi nozīmīgi neietekmēja kopējā topotekāna (aktīvās un neaktīvās formas) farmakokinētiku.

Kombinējot topotekānu ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, lai uzlabotu panesamību, var būt nepieciešams samazināt visu šo zāļu devas. Tomēr, kombinējot ar platīnu saturošiem līdzekļiem, pastāv noteikta, no secības atkarīga mijiedarbība, kas atšķiras, ordinējot platīnu saturošas zāles 1. vai 5. topotekāna lietošanas dienā. Ja cisplatīns vai karboplatīns tiek ordinēts 1. topotekāna lietošanas dienā, lai uzlabotu panesamību, nepieciešams ordinēt mazāku zāļu devu nekā tad, ja platīnu saturošu zāļu lietošanu uzsāk 5. topotekāna lietošanas dienā.

Ievadot topotekānu (0,7 mg/m^2 dienā 5 dienas pēc kārtas) un cisplatīnu (60 mg/m^2 dienā 1. dienā)13 pacientēm ar olnīcu vēzi, 5. dienā novēroja nelielu AUC (12%, n = 9) un C_{max} (23%, n = 11) paaugstināšanos. Šī paaugstināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

<u>Reproduktīvā vecuma sievietes/ kontracepcija vīriešiem un sievietēm</u>

Preklīniskajos pētījumos topotekāns izraisīja embriofetālu letalitāti un anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var kaitēt auglim, tādēļ sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības topotekāna terapijas laikā.

Tāpat kā visos citotoksiskas ķīmijterapijas gadījumos, pacientiem, kurus ārstē ar topotekānu, jāiesaka pašiem vai viņu dzimumpartneriem lietot efektīvu pretapaugļošanās metodi.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar topotekānu laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.
Vīriešiem topotekāna lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neradīt bērnu.

Grūtniecība

Ja topotekānu lieto grūtniecības laikā, vai topotekāna terapijas laikā iestājas grūtniecība, paciente jābrīdina par iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lai gan nav zināms, vai topotekāns izdalās mātes pienā cilvēkiem, uzsākot terapiju, barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām nav konstatēta topotekāna ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Taču, tāpat kā citas citotoksiskas zāles, topotekāns ir genotoksisks, tādēļ nevar izslēgt tā ietekmi uz fertilitāti, tai skaitā vīriešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Tomēr, ja ir nespēks un astēnija, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Devu noteikšanas pētījumos, kuros iesaistīja 523 pacientes ar olnīcu vēža recidīvu un 631 pacientu ar sīkšūnu plaušu vēža recidīvu, topotekāna monoterapijas devu ierobežojoša toksicitāte bija hematoloģiskā toksicitāte. Toksiskums bija paredzams un atgriezenisks. Nekādas kumulatīvas hematoloģisku vai nehematoloģisku toksisku reakciju pazīmes nenovēroja.

Topotekāna drošuma profils, lietojot to kombinācijā ar cisplatīnu dzemdes kakla vēža klīniskajos pētījumos, atbilst tam, ko novēroja, lietojot topotekānu monoterapijā. Kopējā hematoloģiskā toksicitāte pacientēm, kuras ārstēja ar topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu, bija mazāka, salīdzinot ar topotekāna monoterapiju, bet lielāka nekā lietojot cisplatīnu vienu pašu.

Lietojot topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu, novēroja papildus nevēlamās blakusparādības, taču šīs blakusparādības bija novērotas cisplatīna monoterapijas gadījumā un nebija saistītas ar topotekānu. Lai iegūtu informāciju par visām blakusparādībām, kas saistītas ar cisplatīna lietošanu, jāiepazīstas ar cisplatīna zāļu aprakstu.

Apvienotie drošības dati par topotekānu monoterapijā sniegti zemāk.

Blakusparādības ir uzskaitītas, klasificējot pēc orgānu sistēmām un absolūtā biežuma (visi ziņotie gadījumi). Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas
Ļoti bieži: infekcija.
Bieži: sepse[1]

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Ļoti bieži: febrila neitropēnija;
neitropēnija (skatīt zemāk Kuņģa – zarnu trakta traucējumi);
trombocitopēnija;
anēmija;
leikopēnija.
Bieži: pancitopēnija.
Nav zināmi: smaga asiņošana (saistībā ar trombocitopēniju).

Imūnās sistēmas traucējumi
Bieži: paaugstinātas jutības reakcija, ieskaitot izsitumus.
Reti: anafilaktiska reakcija;
angioedēma;
nātrene.
Vielmaiņas un uztures traucējumi
Ļoti bieži: anoreksija (kas var būt smaga).
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības
Reti: intersticiāla plaušu slimība (dažos gadījumos ar letālu iznākumu).
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Ļoti bieži: slikta dūša, vemšana un caureja (visas šīs izpausmes var būt smagas);
aizcietējums;
vēdera sāpes[2];
mukozīts.
Nav zināmi: kuņģa-zarnu trakta perforācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi
Bieži: hiperbilirubinēmija.
Ādas un zemādas audu bojājumi
Ļoti bieži: alopēcija.
Bieži: nieze.
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā
Ļoti bieži: drudzis;
astēnija;
nespēks.
Bieži: savārgums.
Ļoti reti: ekstravazācija[3]
Nav zināmi: gļotādas iekaisums

[1] Ar topotekānu ārstētiem pacientiem ziņots par sepses izraisītiem nāves gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).
[2] Saņemti ziņojumi, ka topotekāna ierosinātas neitropēnijas komplikācija bijis neitropēnisks kolīts, arī letāls neitropēnisks kolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).
[3] Reakcijas bija vieglas, un parasti nebija nepieciešama specifiska ārstēšana.

Iepriekš minēto blakusparādību sastopamības biežums ir potenciāli augstāks pacientiem ar sliktu vispārējo stāvokli (PS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tālāk minētais hematoloģisko un nehematoloģisko blakusparādību biežums atspoguļo ziņojumus par tām blakusparādībām, kas uzskatītas par saistītām/iespējami saistītām ar topotekāna terapiju.

Hematoloģiskās
Neitropēnija: smaga (neitrofilo leikocītu skaits < 0,5 x 10^9/l), pirmā kursa laikā 55% pacientu, ar ilgumu ≥ septiņas dienas - 20% pacientu un kopumā 77% pacientu (39% ārstēšanas kursu). Saistībā ar

smagu neitropēniju drudzis un infekcijas attīstījās 16% pacientu pirmā kursa laikā un kopumā 23% pacientu (6% no ārstēšanas kursiem). Mediānais laiks līdz smagas neitropēnijas sākumam bija deviņas dienas un mediānais ilgums - septiņas dienas. Smaga neitropēnija, kas ilga vairāk nekā septiņas dienas, novērota kopumā 11% ārstēšanas kursu. No visiem klīniskajos pētījumos ārstētajiem pacientiem (ieskaitot gan ar smagu neitropēniju, gan tos, kuriem neradās smaga neitropēnija) 11% (4% kursu) attīstījās drudzis un 26% (9% kursu) pievienojās infekcija. Bez tam 5% no visiem ārstētajiem pacientiem (1% kursu) attīstījās sepse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombocitopēnija: smaga (trombocītu skaits < 25 x 10^9/l) 25% pacientu (8% kursu); vidēji smaga (trombocītu skaits no 25,0 līdz 50,0 x 10^9/l) 25% pacientu (15% kursu). Mediānais laiks līdz smagas trombocitopēnijas sākumam bija 15 dienas un mediānais ilgums - piecas dienas. Trombocītu masas pārliešanas izdarītas 4% kursu. Ziņojumi par nopietnām sekām saistībā ar trombocitopēniju, tai skaitā letāliem iznākumiem audzēja asiņošanas rezultātā, ir saņemti reti.

Anēmija: mērena līdz smaga (Hb ≤ 8,0 g/dl) 37% pacientu (14% kursu). Eritrocītu masas transfūzijas izdarītas 52% pacientu (21% kursu).

Nehematoloģiskās
Bieži ziņotās nehematoloģiskās blakusparādības bija kuņģa – zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša (52%), vemšana (32%) un caureja (18%), aizcietējums (9%) un mukozīts (14%). Smagas (3. un 4. pakāpes) sliktas dūšas, vemšanas, caurejas un mukozīta sastopamība bija attiecīgi 4, 3, 2 un 1 % pacientu.

4 % pacientu ziņoja par vieglām sāpēm vēderā.

Nogurums topotekāna terapijas laikā bija aptuveni 25% un astēnija 16% pacientu. Izteikta (3. vai 4. pakāpes) noguruma un astēnijas sastopamība bija 3% pacientu.

Pilnīgu vai izteiktu alopēciju novēroja 30% pacientu, daļēju alopēciju – 15% pacientu.

Citas smagas blakusparādības, kas saistītas vai, iespējams, saistītas ar topotekāna terapiju, bija anoreksija (12%), nespēks (3%) un hiperbilirubinēmija (1%).

Retos gadījumos ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot izsitumus, nātreni, angioedēmu un anafilaktiskas reakcijas. Klīniskajos pētījumos ziņots par izsitumiem 4% pacientu un niezi 1,5% pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem, kuri ārstēti ar intravenozu topotekānu (līdz 10 reizēm pārsniedzot ieteicamo devu) un topotekāna kapsulām (līdz 5 reizēm pārsniedzot ieteicamo devu), ir ziņots par pārdozēšanu. Novērotās pazīmes un simptomi pēc pārdozēšanas bija līdzīgi zināmajām nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar topotekāna lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Galvenās pārdozēšanas komplikācijas ir kaulu smadzeņu nomākums un mukozīts. Turklāt ir ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni intravenozas topotekāna pārdozēšanas gadījumā.

Antidots topotekāna pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Turpmākai ārstēšanai jāatbilst klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiskas izcelsmes līdzekļi, ATĶ kods: L01CE01.

Darbības mehānisms

Topotekāna pretvēža iedarbība ietver topoizomerāzes-I (enzīms, kas cieši saistīts ar DNS replikāciju, jo tas atslābina torsijas (sagriešanās) spriegumu, kas rodas pirms kustīgā replikācijas atzarojuma) inhibēšanu. Topotekāns inhibē topoizomerāzi-I, stabilizējot kovalento kompleksu, kas veidojas starp enzīmu un DNS šķelto virkni, kura ir katalīzes starpprodukts. Šūnu līmenī topoizomerāzes-I inhibīcijas sekas topotekāna ietekmē ir proteīnasociētās DNS monovirknes pārtraukšana.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējošs olnīcu vēzis
Topotekāna un paklitaksela salīdzinošos pētījumos ar pacientēm, kuras iepriekš olnīcu vēža ārstēšanai saņēmušas ķīmijterapiju ar platīnu saturošiem līdzekļiem (attiecīgi n = 112 un 114), atbildes reakcijas rādītājs (95% TI) topotekānam un paklitakselam bija attiecīgi 20,5% (13%, 28%), salīdzinot ar 14 % (8%, 20%), un mediānais laiks līdz slimības progresēšanai bija attiecīgi 19 nedēļas, salīdzinot ar 15 nedēļām (riska attiecība 0,7 [0,6; 1,0]). Kopējās dzīvildzes mediāna topotekāna grupā bija 62 nedēļas, salīdzinot ar 53 nedēļām paklitaksela grupā (riska attiecība 0,9 [0,6; 1,3]).

Atbildes reakcijas rādītājs visā olnīcu vēža terapijas programmā (n = 392, visi iepriekš ārstēti ar cisplatīnu vai cisplatīnu un paklitakselu) bija 16%. Mediānais laiks līdz atbildes reakcijai klīniskajos pētījumos bija 7,6-11,6 nedēļas. Pacientēm, kuras bija refraktāras pret cisplatīna terapiju vai kurām recidīvs parādījās 3 mēnešu laikā pēc cisplatīna terapijas (n = 186), atbildes reakcijas rādītājs bija 10%.

Šie dati jāvērtē kontekstā ar zāļu kopējo drošuma profilu, it īpaši nozīmīgo hematoloģisko toksicitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Papildu retrospektīva analīze tika veikta datiem, kas iegūti 523 recidivējoša olnīcu vēža pacientēm. Kopumā tika novērotas 87 pilnīgas un daļējas atbildes reakcijas, no kurām 13 sākās 5. un 6. ciklā un 3 sākās vēlāk. No pacientēm, kuras saņēma vairāk nekā 6 terapijas ciklus, 91 % beidza pētījumu kā plānots vai arī tika ārstētas, līdz tika panākta slimības stāvokļa uzlabošanās; tikai 3% pārtrauca ārstēšanos nevēlamo blakusparādību dēļ.

Sīkšūnu plaušu vēža recidīvs
III fāzes klīniskajā pētījumā (pētījums 478) tika salīdzināts iekšķīgi lietojamais topotekāns kopā ar labāko uzturošo aprūpi (*Best Supportive Care* - BSC) (n = 71) un BSC viena pati (n = 70) pacientiem, kuriem pēc pirmās izvēles terapijas saņemšanas attīstījās recidīvs (mediānais progresēšanas laika [TTP] kopš pirmās rindas terapijas: 84 dienas iekšķīgi lietojama topotekāna plus BSC saņēmējiem, 90 dienas – tikai BSC saņēmējiem), un kuriem atkārtota intravenoza ķīmijterapija netika uzskatīta par piemērotu. Pacientiem iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai BSC (*Log-rank* testa p = 0,0104). Nekoriģētā riska attiecība iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā, salīdzinot ar grupu, kurā tika lietota tikai BSC, bija 0,64 (95% TI: 0,45; 0,90). Dzīvildzes mediāna pacientiem, kuri tika ārstēti ar iekšķīgi lietotu topotekānu plus BSC bija 25,9 nedēļas (95% TI 18,3; 31,6), salīdzinot ar 13,9 nedēļām (95% TI 11,1; 18,6) pacientiem, kuri saņēma tikai BSC (p = 0,0104).

Pacientu pašu ziņojumi par simptomiem, izmantojot nemaskētu vērtējumu, liecināja par pastāvīgu simptomu uzlabošanās tendenci iekšķīgi lietojamā topotekāna plus BSC grupā.

Lai salīdzinātu iekšķīgi lietojama un intravenozi ievadīta topotekāna efektivitāti pacientiem, kuriem radies recidīvs ≥ 90 dienas pēc viena iepriekšēja ķīmijterapijas kursa, tika veikts viens II fāzes pētījums (Pētījums 065) un viens III fāzes pētījums (Pētījums 396) (skatīt 1. tabulu). Pacientu pašu ziņojumos pēc nemaskētu simptomu skalas vērtējuma abos šajos pētījumos gan iekšķīgi lietojamais, gan intravenozi ievadāmais topotekāns bija saistīts ar līdzīgu simptomu mazināšanos pacientiem ar recidivējošu jutīgu sīkšūnu plaušu vēzi.

1. tabula. Kopsavilkums par dzīvildzi, atbildes reakcijas rādītāju un laiku līdz progresēšanai SŠPV pacientiem, kuri saņēmuši iekšķīgi lietojamu vai intravenozi ievadāmu topotekānu

	Pētījums 065		**Pētījums 396**	
	Iekšķīgi lietots topotekāns	**Intravenozi ievadīts topotekāns**	**Iekšķīgi lietots topotekāns**	**Intravenozi ievadīts topotekāns**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Dzīvildzes mediāna (nedēļas) (95% TI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Riska attiecība (95% TI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Atbildes reakcijas rādītājs (%) (95% TI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Atbildes reakcijas rādītāja starpība (95% TI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediānais laiks līdz progresēšanai (nedēļas) (95% TI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = kopējais ārstēto pacientu skaits.
TI = ticamības intervāls.

Citā randomizētā III fāzes pētījumā, kurā salīdzināja intravenozi ievadāmu (i.v.) topotekānu ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un vinkristīnu (CAV) pacientiem, kuriem bija pret ķīmijterapiju jutīga sīkšūnu plaušu vēža recidīvs, kopējais atbildes reakcijas rādītājs topotekānam bija 24,3%, salīdzinot ar 18,3% CAV grupā. Mediānais laiks līdz progresēšanai bija līdzīga abās grupās (attiecīgi 13,3 nedēļas un 12,3 nedēļas). Dzīvildzes mediāna abās grupās bija attiecīgi 25,0 un 24,7 nedēļas. Dzīvildzes riska attiecība i.v. topotekānam, salīdzinot ar CAV, bija 1,04 (95% TI: 0,78; 1,40).

Atbildes reakcijas rādītājs uz topotekānu kombinētajā sīkšūnu plaušu vēža programmā (n = 480) pacientiem, kuriem bija pret pirmās izvēles ķīmijterapiju jutīgas slimības formas recidīvs, bija 20,2%. Dzīvildzes mediāna bija 30,3 nedēļas (95% TI: 27,6; 33,4).

Refraktāra (pret pamatterapiju nejutīga) sīkšūnu plaušu vēža pacientu populācijā atbildes reakcijas rādītājs uz topotekānu bija 4,0%.

Dzemdes kakla vēzis
Randomizētā, salīdzinošā III fāzes pētījumā, ko veica *Gynecologic Oncology Group* (GOG 0179), topotekāns ar cisplatīnu (n = 147) tika salīdzināts ar cisplatīnu vienu pašu (n = 146) histoloģiski apstiprinātas persistējošas, recidivējošas vai IVB stadijas dzemdes kakla vēža ārstēšanā, kur ķirurģiska ārstēšana un/vai staru terapija netika uzskatīta par piemērotu. Topotekāns ar cisplatīnu, salīdzinot ar cisplatīna monoterapiju, uzrādīja statistiski nozīmīgu ieguvumu attiecībā uz kopējo dzīvildzi pēc korekcijas starpposmu analīzei (*Log-rank* testa p = 0,033).

2. tabula. Pētījuma GOG-0179 rezultāti

ITT populācija		
	Cisplatīns 50 mg/m^2 1. dienā ik pēc 21 dienas	**Cisplatīns 50 mg/m^2 1. dienā + topotekāns 0,75 mg/m^2 1.-3 dienā ik pēc 21 dienas**
Dzīvildze (mēneši)	**(n = 146)**	**(n = 147)**
Mediāna (95% TI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riska attiecība (95 % TI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank testa p-vērtība	0,033	
Pacienti bez iepriekšējas ķīmijterapijas ar cisplatīnu un staru terapijas		
	Cisplatīns	**Topotekāns/cisplatīns**
Dzīvildze (mēneši)	**(n = 46)**	**(n = 44)**
Mediāna (95% TI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacienti pēc ķīmijterapijas ar cisplatīnu un staru terapijas		
	Cisplatīns	**Topotekāns/cisplatīns**
Dzīvildze (mēneši)	**(n = 72)**	**(n = 69)**
Mediāna (95% TI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Pacientiem (n = 39) ar audzēja recidīvu 180 dienu laikā pēc ķīmijterapijas ar cisplatīnu un staru terapijas dzīvildzes mediāna topotekāna un cisplatīna grupā bija 4,6 mēneši (95% TI: 2,6; 6,1), salīdzinot ar 4,5 mēnešiem (95 % TI: 2,9; 9,6) cisplatīna grupā, ar riska attiecību 1,15 (0,59; 2,23). Pacientiem (n = 102) ar audzēja recidīvu pēc 180 dienām dzīvildzes mediāna topotekāna un cisplatīna grupā bija 9,9 mēneši (95 % TI: 7; 12,6), salīdzinot ar 6,3 mēnešiem (95 %TI: 4,9; 9,5) cisplatīna grupā, ar riska attiecību 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatriskā populācija
Topotekāns tika novērtēts arī pediatriskā populācijā, tomēr ir pieejami tikai ierobežoti dati par efektivitāti un drošumu.

Atklātā pētījumā, kur piedalījās bērni (n = 108, vecuma robežās no zīdaiņa līdz 16 gadu vecumam) ar recidivējošiem vai progresējošiem norobežotiem audzējiem, topotekānu ievadīja sākuma devā 2,0 mg/m^2 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā 5 dienas pēc kārtas, atkārtojot kursu ik pēc 3 nedēļām, ilgums līdz vienam gadam atkarībā no atbildes reakcijas uz terapiju. Tika ietverti šādi audzēju veidi: Jūinga sarkoma/nediferencēts neiroektodermāls audzējs, neiroblastoma, osteoblastoma un rabdomiosarkoma. Pretvēža iedarbību novēroja galvenokārt pacientiem ar neiroblastomu. Topotekāna toksicitātes izpausmes pediatriskajiem pacientiem ar recidivējošiem un refraktāriem norobežotiem audzējiem bija līdzīgas kā iepriekš novērotas pieaugušajiem pacientiem. Šajā pētījumā četrdesmit seši pacienti (43%) saņēma G-CSF 192 (42,1%) kursu veidā, sešdesmit pieci (60%) saņēma eritrocītu masas pārliešanu un piecdesmit (46%) – trombocītu masas pārliešanu, attiecīgi 139 un 159 (30,5% un 34,9%) kursu veidā. Pamatojoties uz devu ierobežojošu toksicitāti, kas izpaudās kā kaulu smadzeņu nomākums, farmakokinētiskā pētījumā pediatriskiem pacientiem ar refraktāriem norobežotiem audzējiem tika noteikta maksimālā panesamā deva (MTD) 2,0 mg/m^2/dienā ar G-CSF un 1,4 mg/m^2/dienā bez G-CSF (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Pēc intravenozas topotekāna ievadīšanas devās no 0,5 līdz 1,5 mg/ m^2 30 minūtes ilgā infūzijā piecas dienas katru dienu, konstatēja augstu plazmas klīrensu 62 l/stundā (SD 22), kas atbilst apmēram 2/3 aknu asins plūsmas. Topotekānam ir arī liels izkliedes tilpums, apmēram 132 litri (SD 57) un relatīvi

īss eliminācijas pusperiods (2-3 stundas). Farmakokinētikas rādītāju salīdzināšana neliecināja par izmaiņām farmakokinētikā 5 dienu terapijas kursa laikā. Zemlīknes laukums palielinājās aptuveni proporcionāli devas palielinājumam. Pēc atkārtotas devas ievadīšanas katru dienu novērota niecīga topotekāna uzkrāšanās vai tās nav bijis vispār, un nav pierādījumu par farmakokinētikas izmaiņām pēc daudzkārtējām topotekāna devām. Preklīniskie pētījumi liecina, ka topotekāna piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir zema (35%) un sadalījums starp asins šūnām un plazmu gandrīz vienāds.

Biotransformācija

Topotekāna eliminācija cilvēkiem ir izpētīta tikai daļēji. Galvenais topotekāna klīrensa ceļš bija laktona gredzena hidrolīze par karboksilātu ar atvērtu gredzenu.

Metabolisma ceļā notiek < 10% no topotekāna eliminācijas. N-desmetilmetabolīts, kurš šūnu testā uzrādīja vienādu vai mazāku aktivitāti nekā pamatviela, ir atrasts urīnā, plazmā un fēcēs. Galvenā metabolīta un sākotnējās vielas AUC attiecība bija < 10% gan kopējam topotekānam, gan topotekāna laktonam. Urīnā atklāja topotekāna O-glikuronidācijas metabolītu un N-desmetiltopotekānu.

Eliminācija

Ar topotekānu saistīto vielu kopējais atgūtais daudzums pēc piecu topotekāna dienas devu lietošanas bija no 71% līdz 76% no i.v. ievadītās devas. Apmēram 51% izdalījās urīnā kā kopējais topotekāns un 3% izdalījās kā N-desmetiltopotekāns. Kopējā topotekāna izdalīšanās ar fēcēm bija 18%, bet N-desmetiltopotekāna izdalīšanās ar fēcēm – 1,7%. Kopumā N-desmetilmetabolīts vidēji aizņēma mazāk nekā 7 % (robežās no 4 līdz 9%) no kopējā ar topotekānu saistītā materiāla urīnā un fēcēs. Topotekāna-O-glikuronīds un N-desmetiltopotekāna-O-glikuronīds urīnā bija mazāk nekā 2,0%.

In vitro pētījumu dati, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecina par neliela daudzuma N-demetilēta topotekāna veidošanos. *In vitro* topotekāns neinhibē ne cilvēka P450 enzīmus CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A vai CYP4A, ne arī cilvēka citosola enzīmus dihidropirimidīna vai ksantīna oksidāzi.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu (cisplatīns 1. dienā, topotekāns no 1. līdz 5. dienai), topotekāna klīrenss 5. dienā bija samazinājies, salīdzinot ar 1. dienu (19,1 l/stundā/m^2, salīdzinot ar 21,3 l/stundā/m^2 [n = 9]) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi
Plazmas klīrenss pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīns serumā no 1,5 līdz 10 mg/dl) samazinājās par apmēram 67%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Topotekāna eliminācijas pusperiods palielinājās par 30%, bet nebija redzamu izkliedes tilpuma izmaiņu. Topotekāna (aktīvā un neaktīvā forma) kopējais plazmas klīrenss pacientiem ar aknu darbības traucējumiem samazinājās tikai apmēram par 10%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem.

Nieru darbības traucējumi
Plazmas klīrenss pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 41-60 ml/min) samazinājās par apmēram 67%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Izkliedes tilpums bija nedaudz samazināts, un tādējādi eliminācijas pusperiods palielinājās tikai par 14%. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem topotekāna plazmas klīrenss samazinājās par 34%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Vidējais eliminācijas pusperiods palielinājās no 1,9 stundām līdz 4,9 stundām.

Vecums/ķermeņa masa
Populācijas pētījumā vairākiem faktoriem, tai skaitā vecumam, ķermeņa masai un ascītam, nebija nozīmīgas ietekmes uz kopējo topotekāna (aktīvās un neaktīvās formas) klīrensu.

Pediatriskā populācija
Topotekāna farmakokinētika, lietojot zāles 5 dienas 30 minūšu ilgas infūzijas veidā, tika izvērtēta divos pētījumos. Viens pētījums ietvēra devas robežās no 1,4 līdz 2,4 mg/m^2 bērniem (no 2 līdz 12 gadu vecumam, n = 18), pusaudžiem (no 12 līdz 16 gadu vecumam, n = 9), un jauniem pieaugušajiem (no 16 līdz 21 gadu vecumam, n = 9) ar refraktāriem norobežotiem audzējiem. Otrs pētījums ietvēra devas robežās no 2,0 līdz 5,2 mg/m^2 bērniem (n = 8), pusaudžiem (n = 3) un jauniem pieaugušajiem (n = 3) ar leikozi. Šajos pētījumos nebija būtiskas atšķirības topotekāna farmakokinētikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un leikozi, bet dati ir pārāk ierobežoti, lai varētu izdarīt noteiktus secinājumus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

No darbības mehānisma izriet, ka topotekāns ir genotoksisks zīdītāju šūnām (peļu limfomas šūnas un cilvēka limfocīti) *in vitro* un peļu kaulu smadzeņu šūnām *in vivo*. Topotekāns izraisīja arī embriofetālu letalitāti žurkām un trušiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām topotekānam nebija ietekmes uz tēviņu vai mātīšu auglību, taču mātītēm tika novērota pārmērīga ovulācija un nedaudz palielināta augļu bojāeja pirms implantācijas.

Topotekāna kancerogenitāte nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Vīnskābe (E334)
Nātrija hidroksīds
Sālsskābe (E507)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakoniem
4 gadi.

Šķīdinātam un atšķaidītam šķīdumam
Koncentrāta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 25 ± 2°C, normālā apgaismojumā, un 24 stundas temperatūrā no 2°C līdz 8°C, sargājot no gaismas.

Šķīduma, kas iegūts pēc koncentrāta **atšķaidīšanas** ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma infūzijām, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 4 stundas temperatūrā 25 ± 2°C, normālā apgaismojumā. Pārbaudītie koncentrāti tika uzglabāti temperatūrā 25 ± 2°C attiecīgi 12 stundas un 24 stundas pēc šķīdināšanas un pēc tam atšķaidīti.

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2°C līdz 8°C, ja vien izšķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Potactasol 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
I klases bezkrāsains stikla flakons (5 ml) ar pelēku brombutila aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu plastikāta vāciņu, kas satur 1 mg topotekāna.

Potactasol 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
I klases bezkrāsains stikla flakons (8 ml) ar pelēku brombutila aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu plastikāta vāciņu, kas satur 4 mg topotekāna.

Flakoni var būt vai nebūt pārklāti ar aizsargpārklājumu.

Potactasol ir pieejams kartona kastītēs pa 1 flakonam.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Potactasol 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Potactasol 1 mg flakona saturs jāšķīdina 1,1 ml ūdens injekcijām. Caurspīdīgais koncentrāts ir bālgani dzeltenā krāsā un satur 1 mg/ml topotekāna, jo Potactasol 1 mg satur 10% virspildījuma.
Lai iegūtu beigu koncentrāciju no 25 līdz 50 mikrogrami/ml, nepieciešama tālāka pagatavotā šķīduma atbilstoša tilpuma atšķaidīšana ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdu vai 5% glikozi.

Potactasol 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Potactasol 4 mg flakona saturs jāšķīdina 4 ml ūdens injekcijām. Caurspīdīgais koncentrāts ir bālgani dzeltenā krāsā un satur 1 mg/ml topotekāna.
Lai iegūtu beigu koncentrāciju no 25 līdz 50 mikrogrami/ml, nepieciešama tālāka pagatavotā šķīduma atbilstoša tilpuma atšķaidīšana ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīdu vai 5 % glikozi.

Jāievēro parastās prasības par pareizu rīcību ar pretaudzēju zālēm un to iznīcināšanu, proti:
- personālam jābūt apmācītam zāļu atšķaidīšanā;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- sagatavojot šīs zāles lietošanai, personālam jālieto aizsargtērps, ieskaitot masku, aizsargbrilles un cimdus;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, nekavējoties skalojot ar lielu ūdens daudzumu;
- visi priekšmeti, kas izmantoti ievadīšanai vai tīrīšanai, tai skaitā aizsargcimdi, jāievieto paaugstināta riska atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Īslande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Potactasol 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
EU/1/10/660/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 6. janvāris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 5. oktobris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā https://www.ema.europa.eu/.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums – kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Potactasol 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Topotecanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).
Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 1 mg topotekāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur mannītu (E421), vīnskābi (E334), sālsskābi (E507) un nātrija hidroksīdu. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 x 1 mg flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai ievadīšanai infūzijas veidā pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks līdzeklis, īpašus norādījumus par sagatavošanu lietošanai skatīt lietošanas instrukcijā.
Citotoksisks līdzeklis

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Īslande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/660/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Potactasol 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Topotecanum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 mg

6. CITA

Citotoksisks līdzeklis

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums – kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Potactasol 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Topotecanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 4 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).
Pēc atšķaidīšanas, 1 ml koncentrāta satur 1 mg topotekāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur mannītu (E421), vīnskābi (E334), sālsskābi (E507) un nātrija hidroksīdu. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 x 4 mg flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai ievadīšanai infūzijas veidā pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks līdzeklis, īpašus norādījumus par sagatavošanu lietošanai skatīt lietošanas instrukcijā.
Citotoksisks līdzeklis

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Īslande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/10/660/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Potactasol 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Topotecanum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 mg

6. CITA

Citotoksisks līdzeklis

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Potactasol 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Potactasol 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Topotecanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Potactasol un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Potactasol lietošanas
3. Kā lietot Potactasol
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Potactasol
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Potactasol un kādam nolūkam to lieto

Potactasol satur aktīvo vielu topotekānu, kas palīdz iznīcināt audzēja šūnas.

Potactasol lieto, lai ārstētu:
- olnīcu vēzi vai sīkšūnu plaušu vēzi, kas atkārtojas pēc ķīmijterapijas;
- progresējošu dzemdes kakla vēzi, ja ķirurģiska vai staru terapija nav iespējama. Šajā gadījumā Potactasol lieto kombinācijā ar zālēm, kas satur cisplatīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Potactasol lietošanas

Nelietojiet Potactasol šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret topotekānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūsu asins šūnu skaits ir pārāk mazs. Ārsts Jums pateiks, vai šis ir tas gadījums, pamatojoties uz Jūsu pēdējo asins analīžu rezultātiem.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs domājat, ka jebkas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Potactasol lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:
- ja Jums ir jebkādi nieru darbības traucējumi. Jums paredzēto Potactasol devu var būt nepieciešams pielāgot. Potactasol nav ieteicams lietot smagu nieru darbības traucējumu gadījumā;
- ja Jums ir jebkādas aknu darbības traucējumi. Potactasol nav ieteicams lietot smagu aknu darbības traucējumu gadījumā;
- ja Jums ir plaušu iekaisums ar tādām pazīmēm kā klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana, skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”.

Potactasol var samazināt asins šūnu skaitu, kas nepieciešamas asins recēšanai (trombocīti). Tas var izraisīt smagu asiņošanu no relatīvi nelielām traumām, piemēram, neliela iegriezuma. Retākos gadījumos tas var izraisīt daudz smagāku asiņošanu. Pārrunājiet ar savu ārstu kā samazināt asiņošanas risku.

Blakusparādību sastopamība ir lielāka pacientiem ar sliktu vispārējo veselības stāvokli. Ārsts novērtēs Jūsu vispārējo veselības stāvokli terapijas laikā, un Jums jāpastāsta viņam/viņai, ja Jums ir drudzis, infekcija vai arī Jūs jūtaties slikti citu iemeslu dēļ.

Lietošana bērniem un pusaudžiem
Pieredze par lietošanu bērniem un pusaudžiem ir ierobežota, un tāpēc ārstēšana nav ieteicama.

Citas zāles un Potactasol
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Potactasol nedrīkst lietot grūtniecēm, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumā. Ja Jūs esat grūtniece vai arī Jums ir aizdomas par grūtniecību, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Ārstēšanas ar Potactasol laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Konsultējieties ar savu ārstu.

Vīriešiem Potactasol lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neradīt bērnu. Pacientiem, kas ir noraizējušies par savu auglību, pirms terapijas uzsākšanas jākonsultējas ar savu ārstu par auglību un ģimenes plānošanas iespējām.

Potactasol terapijas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Potactasol var izraisīt Jums nogurumu vai vājumu. Ja Jums tas novērojams, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Potactasol satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) flakonā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Potactasol

Jūsu Potactasol deva būs atkarīga no:
- slimības, kas tiek ārstēta;
- Jūsu ķermeņa virsmas laukuma (m^2);
- asins analīžu rezultātiem, kas izdarīti pirms terapijas sākuma un tās laikā;
- tā, cik labi Jūs panesat terapiju.

Pieaugušie
Olnīcu vēzis un sīkšūnu plaušu vēzis
Parastā deva ir 1,5 mg uz m^2 ķermeņa virsmas laukuma vienu reizi dienā 5 dienas. Parasti šo ārstēšanas kursu atkārtos ik pēc trīs nedēļām.

Dzemdes kakla vēzis
Parastā deva ir 0,75 mg uz m^2 ķermeņa virsmas laukuma vienu reizi dienā 5 dienas. Parasti šo ārstēšanas kursu atkārtos ik pēc trīs nedēļām.
Dzemdes kakla vēža ārstēšanā šīs zāles lietos kopā ar citām pretvēža zālēm, kas satur cisplatīnu. Sīkāku informāciju par cisplatīnu, lūdzu, skatīt atbilstošajā lietošanas instrukcijā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Ārsts var nozīmēt Jums mazāku devu, pamatojoties uz Jūsu nieru darbības izvērtēšanu.

Kā pagatavo Potactasol
Topotekāns ir pieejams kā pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Pirms lietošanas pulveris ir jāizšķīdina un iegūtais koncentrāts pēc tam ir jāatšķaida.

Kā ievada Potactasol
Ārsts vai medmāsa Jums ievadīs izšķīdinātu un atšķaidītu Potactasol šķīdumu infūzijas veidā (caur pilinātāju), parasti to ievadīs Jūsu rokā apmēram 30 minūtes ilgi.

Ja esat lietojis Potactasol vairāk nekā noteikts
Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tāpēc maz ticams, ka Jūs saņemsiet vairāk zāles, nekā noteikts. Maz ticamas pārdozēšanas gadījumā ārsts novēros, vai Jums nerodas blakusparādības. Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jums ir kādas šaubas par saņemto šo zāļu devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības
Jums **nekavējoties** jāpastāsta savam ārstam, ja Jums ir jebkāda no šādām nopietnām blakusparādībām. Šo blakusparādību gadījumā Jums var būt nepieciešama hospitalizācija, un tās var būt arī dzīvībai bīstamas.

- **Infekcijas** (ļoti bieži; var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ar tādām pazīmēm kā:
  - drudzis,
  - nopietna Jūsu vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās,
  - lokāli simptomi, piemēram, kakla iekaisums vai dedzinoša sajūta urinācijas laikā,
  - stipras vēdera sāpes, drudzis un iespējams arī caureja (retākos gadījumos ar asinīm) var būt zarnu iekaisuma (neitropēnisks kolīts) pazīmes.

Potactasol var samazināt Jūsu spējas pretoties infekcijām.

- **Plaušu iekaisums** (reti; var ietekmēt mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem) ar tādām pazīmēm kā:
  - apgrūtināta elpošana,
  - klepus,
  - drudzis.

Šī smagā stāvokļa (intersticiāla plaušu slimība) attīstības risks ir augstāks, ja Jums jau pašlaik ir plaušu darbības traucējumi vai arī Jums iepriekš ir veikta staru terapija, vai arī Jūs esat lietojis zāles, kas ietekmē Jūsu plaušas, skatīt arī 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā". Šis stāvoklis var būt ar letālu iznākumu.

- **Smagas alerģiskas (anafilaktiskas) reakcijas** (reti; var ietekmēt mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem) ar tādām pazīmēm kā:
  - sejas, lūpu, mēles vai kakla pietūkums, apgrūtināta elpošana, pazemināts spiediens, reibonis un niezoši izsitumi.

Citas iespējamās Potactasol blakusparādības ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
- Vispārējs vājums un nogurums, kas var liecināt par samazinātu sarkano asins šūnu skaitu (anēmija). Dažos gadījumos Jums var būt nepieciešama asins pārliešana.
- Samazināts cirkulējošo balto asins šūnu (leikocīti) skaits asinīs. Neparasti mazs neitrofilo granulocītu (balto asins šūnu veids) skaits asinīs ar vai bez drudža.
- Neparasta zilumu veidošanās vai asiņošana, kas dažkārt var būt smaga un ko izraisa asinsreci nodrošinošo šūnu (trombocīti) skaita samazināšanās.
- Ķermeņa masas samazināšanās un ēstgribas zudums (anoreksija); nogurums; vājums.
- Slikta dūša, vemšana; caureja; sāpes vēderā; aizcietējums.
- Mutes dobuma un gremošanas trakta iekaisums.
- Drudzis.
- Matu izkrišana.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas (tai skaitā izsitumi).
- Neparasti augsts bilirubīna līmenis, viela, ko veido aknas, noārdot sarkanās asins šūnas. Iespējamie simptomi ir dzeltena āda (dzelte).
- Samazināts visu asins šūnu skaits (pancitopēnija).
- Slikta pašsajūta.
- Nopietnas asins infekcijas, kas var būt ar letālu iznākumu.
- Nieze (izteikta nieze).

Retas blakusparādības (var ietekmēt mazāk nekā 1 no 1000 cilvēkiem)
- Tūska, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās (angioedēma), piemēram, ap acīm un lūpām, kā arī roku, pēdu un rīkles pietūkums. Smagos gadījumos tas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu.
- Niezoši izsitumi (vai nātrene).

Ļoti retas blakusparādības (var ietekmēt mazāk nekā 1 no 10000 cilvēkiem)
- Vieglas sāpes un iekaisums injekcijas vietā, ko izraisa nejauša zāļu ievadīšana apkārtējos audos (ekstravazācija), piemēram, noplūde.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
- Stipras sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana ar asinīm, melni vai asiņaini izkārnījumi (iespējamie kuņģa-zarnu trakta perforācijas simptomi).
- Čūlas mutē, apgrūtināta rīšana, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja, asiņaini izkārnījumi (iespējamās mutes, kuņģa un/vai zarnu iekšējās sieniņas iekaisuma [gļotādas iekaisums] pazīmes un simptomi).

Ja Jums ārstēt dzemdes kakla vēzi, Jums var rasties blakusparādības, ko izraisījušas citas zāles (cisplatīns), kuras Jums ievadīs vienlaicīgi ar Potactasol.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Potactasol

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā bērniem vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kartona kastītes pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšana pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas
Koncentrāta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 25 ± 2°C, normālā apgaismojumā un 24 stundas temperatūrā no 2°C līdz 8°C, sargājot no gaismas.

Šķīduma, kas iegūts pēc atšķaidīšanas ar infūziju šķīdumiem (0,9% NaCl un 5% glikoze), ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 4 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā normālā apgaismojumā izmantojot paraugus, kas uzglabāti temperatūrā 25 ± 2°C attiecīgi 12 stundas un 24 stundas pēc šķīdināšanas un pēc tam atšķaidīti.

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles jālieto nekavējoties. Ja nelieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks un nosacījumi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2°C līdz 8°C, ja vien izšķīdināšana/atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām citotoksiskiem materiāliem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Potactasol satur

- Aktīvā viela ir topotekāns. Katrs flakons satur 1 mg vai 4 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā). Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 1 mg topotekāna.
- Citas sastāvdaļas ir: mannīts (E421), vīnskābe (E334), sālsskābe (E507) un nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu).

Potactasol ārējais izskats un iepakojums
Potactasol ir pieejams I klases bezkrāsainos stikla flakonos ar pelēku brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu plastikāta vāciņu. Flakoni var būt vai nebūt pārklāti ar aizsargpārklājumu. Flakons satur 1 mg vai 4 mg topotekāna.

Katrs iepakojums satur vienu flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Īslande

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

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

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā https://www.ema.europa.eu/.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Potactasol

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Šķīdināšana un atšķaidīšana pirms lietošanas

Pirms infūzijas, Potactasol pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jāšķīdina ar atbilstošu daudzumu injekciju ūdens šādā attiecībā:

- Potactasol 1 mg ar 1,1 ml injekciju ūdens (jo tas satur 10% virstilpumu);
- Potactasol 4 mg ar 4 ml injekciju ūdens

Pēc šķīdināšanas tiks iegūts koncentrāts, kas saturēs 1 mg topotekāna vienā ml.
Šīs koncentrāts (1 mg/ml) pirms lietošanas jāatšķaida.

Izšķīdinātā koncentrāta tilpums, kas atbilst aprēķinātajai individuālajai devai, tālāk jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdu vai 5% glikozi, lai iegūtu infūziju šķīduma beigu koncentrāciju no 25 līdz 50 mikrogramiem uz ml, piemēram:

	Tilpums 25 mikrogrami/ml šķīdumam	**Tilpums 50 mikrogrami/ml šķīdumam**
1 ml 1 mg/ml topotekāna šķīdums	Pievienojiet 39 ml, lai iegūtu 40 ml	Pievienojiet 19 ml, lai iegūtu 20 ml
4 ml 1 mg/ml topotekāna šķīdums	Pievienojiet 156 ml, lai iegūtu 160 ml	Pievienojiet 76 ml, lai iegūtu 80 ml

Uzglabāšana pēc šķīdināšanas un atšķaidīšanas
Koncentrāta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 25 ± 2°C, normālā apgaismojumā, un 24 stundas temperatūrā no 2°C līdz 8°C, sargājot no gaismas.

Šķīduma, kas iegūts pēc koncentrāta **atšķaidīšanas** ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma infūzijām, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 4 stundas temperatūrā 25 ± 2°C, normālā apgaismojumā. Pārbaudītie koncentrāti tika uzglabāti temperatūrā 25 ± 2°C attiecīgi 12 stundas un 24 stundas pēc šķīdināšanas un pēc tam atšķaidīti.

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 līdz 8°C, ja vien izšķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Sagatavošana lietošanai un iznīcināšana
Jāievēro parastās prasības par pareizu rīkošanos ar pretvēža zālēm un to iznīcināšanu:
- darbiniekiem jābūt apmācītam zāļu šķīduma pagatavošanai;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- sagatavojot un atšķaidot šo zāļu šķīdumu, darbiniekiem jālieto aizsarglīdzekļi, tajā skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, nekavējoties skalojot ar lielu ūdens daudzumu;
- visi ievadīšanai vai tīrīšanai izmantotie līdzekļi, ieskaitot cimdus, jāievieto paaugstināta riska atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā.