

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Topotecan Actavis 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 1 mg topotekāna (*Topotecanum*) (hidrohlorīda veidā).

Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 1 mg topotekāna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viens flakons satur 0,52 mg (0,0225 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 pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēža recidīvu (SPV), kuriem atkārtota ārstēšana ar pirmās rindas līdzekļiem nav uzskatāma par lietderīgu (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 nodaļās, kuras ir specializējušās citotoksiskajā ķīmijterapijā, un tā lietošana jāuzrauga ārstam ar pieredzi ķīmijterapijas izmantošanā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, jāiepazīstas ar pilnu cisplatīna zāļu aprakstu.

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

Sīkšūnu plaušu vēzis

Sākuma deva

Ieteicamā topotekāna deva ir $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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 leukocītu skaits nav $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$ 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 leukocītu skaitu.

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

Līdzīgi devas jāsamazina, ja trombocītu skaits ir zem $25 \times 10^9/l$. Klīniskos pētījumos topotekāna lietošana tika pārtraukta, ja tā deva bija samazināta līdz $1,0 \text{ mg/m}^2$ un bija nepieciešama arī turpmāka devas samazināšana, lai mazinātu blakusparādības.

Dzemdes kakla vēzis

Sākuma deva

Ieteicamā topotekāna deva ir $0,75 \text{ mg/m}^2$ dienā, ko ievada 1., 2. un 3. dienā intravenozās infūzijas veidā 30 minūšu laikā. 50 mg/m^2 dienā cisplatīna intravenozās infūzijas veidā ievada 1. 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 leukocītu skaits nav lielāks vai vienāds ar $1,5 \times 10^9/l$, trombocītu skaits nav lielāks vai vienāds $100 \times 10^9/l$ un hemoglobīna līmenis nav lielāks vai vienāds 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 leukocītu skaitu.

Ja izvēlas devas samazināšanu pacientiem ar smagu, septiņas dienas vai ilgāku neitropēniju (neitrofilo leukocītu skaits mazāks par $0,5 \times 10^9/l$) vai smagu neitropēniju, ko pavada drudzis vai infekcija, vai pacientiem, kuriem ārstēšana bija atlikta sakarā ar neitropēniju, deva turpmākajos ārstēšanasursos ir jāsamazina par 20 % līdz $0,60 \text{ mg/m}^2$ dienā (vai turpmāk līdz $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$, ja nepieciešams).

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

Devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Monoterapija (sīkšūnu plaušu vēzis)

Nav pietiekoši daudz datu, lai ieteiktu zāļu lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu $< 20 \text{ ml/min}$. Ierobežoti dati liecina, ka pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas ir jāsamazina. Ieteicamā topotekāna deva monoterapijā pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēzi un kreatinīna klīrensu starp 20 un 39 ml/min ir $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$ 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 $1,5 \text{ mg/dl}$. Ja topotekāna/cisplatīna kombinētās terapijas laikā kreatinīna līmenis serumā pārsniedz $1,5 \text{ mg/dl}$, ieteicams iepazīties ar pilnu zāļu aprakstu, lai saņemtu ieteikumus par cisplatīna devas samazināšanu/lietošanas turpināšanu.

Ja cisplatīna lietošana tiek pārtraukta, nav pietiekamas informācijas par topotekāna monoterapijas turpināšanu pacientēm ar dzemdes kakla vēzi.

Pediatriskā populācija

Pieredze par topotekāna lietošanu bērniem ir ierobežota, tādēļ ieteikumi pediatriķu pacientu ārstēšanai ar Topotecan Actavis netiek sniegti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Topotecan Actavis ir paredzēts intravenozām infūzijām pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas. Pirms lietošanas tas no sākuma 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 apieties ar citotoksiskiem līdzekļiem.

4.3. Kontrindikācijas

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta:

- pacientiem ar izteiktu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām anamnēzē;
- mātēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- pacientiem ar jau esošu smagu kaulu smadzeņu nomākumu pirmā primā terapijas kursa uzsākšanas, ko apliecina neitrofilo leikocītu skaits $< 1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$.

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 vāca sāpes vēderā, ir 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 IPL anamnēzē, plaušu fibrozi, plaušu vēzi, krūškurvja apstarošanu un pneimotoksisku zāļu un/vai koloniju stimulējošu faktoru lietošanu. Pacienti ir jānovēro attiecībā uz plaušu simptomiem, kas var liecināt par IPL (piemēram, klepus, drudzis, elpas trūkums un/vai hipoksija), un topotekāna lietošana jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta intersticiālas plaušu slimības diagnoze.

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

Kā paredzēts, pacientiem ar sliktu vispārējo stāvokli ($PS > 1$) ir vājāka reakcija uz terapiju un palielināts komplikāciju biežums, piemēram, drudzis, infekcijas un sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā ir svarīgi rūpīgi novērtēt vispārējo stāvokli, lai pārliecinātos, ka pacienta vispārējais stāvoklis nepasliktinās līdz $PS \geq 3$.

Nav pietiekamas pieredzes par topotekāna lietošanu smagu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min) vai cirozes izraisītu smagu aknu funkciju traucējumu (seruma bilirubīns $\geq$ 10 mg/dl) gadījumos. Šīm pacientu grupām topotekānu lietot neiesaka.

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/m² piecas dienas katru trešo nedēļu. Tika novērota topotekāna klīrensa samazināšanās. Tomēr, nav pietiekami daudz datu, lai sniegtu rekomendācijas par devām šai pacientu grupai.

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 nenomāc cilvēku P450 enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Populācijas pētījumā granisetrona, ondansetrona, morfija vai kortikosteroīdu lietošana vienlaicīgi ar topotekānu intravenozi neietekmēja nozīmīgi 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.

13 pacientēm ar olnīcu vēzi, kurām ievadīja topotekānu (0,7 mg/m² dienā 5 dienas pēc kārtas) un cisplatīnu (60 mg/m² dienā 1. dienā), 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

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tāpat kā visos citotoksiskās ķīmijterapijas gadījumos, kādu no dzimumpartneriem ārstējot ar topotekānu, jāiesaka efektīvas pretapaugļošanās metodes lietošana.

Reproduktīvā vecuma sievietes

Preklīniskie pētījumi parādīja, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti un anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var kaitēt auglim, tādēļ sievietēm fertīlā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības topotekāna terapijas laikā.

Grūtniecība

Ja topotekāns tiek lietots grūtniecības laikā, vai topotekāna terapijas laikā iestājas grūtniecība, paciente jābrīdina par iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta bērna zīdīšanas 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 auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Taču, tāpat kā citas citotoksiskas zāles, topotekāns ir genotoksisks, tādēļ nevar izslēgt tā ietekmi uz auglību, tai skaitā vīriešu auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Devu noteikšanas pētījumos, kas aptvēra 523 pacientus ar olnīcu vēža recidīvu un 631 pacientu ar sīkšūnu plaušu vēža recidīvu, devu limitējošais faktors topotekāna monoterapijā bija hematoloģiskā toksicitāte. Toksicitāte bija paredzama un atgriezeniska. Nenovēroja nekādas kumulatīvas hematoloģiskās vai nehematoloģiskās toksicitātes pazīmes.

Topotekāna blakusparādību 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.

Lietojo topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu, novēroja papildus 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.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Blakusparādības ir uzskaitītas, klasificējot pa orgānu sistēmām un pēc absolūtā biežuma (visi ziņotie gadījumi). Biežuma klasifikācijai izmantoti šādi rādītāji: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), ieskaitot atsevišķus ziņojumus un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Infekcijas un infestācijas

Ļoti bieži:

infekcija

Bieži:

Sepsis

Ar topotekānu ārstētiem pacientiem ziņots par sepses izraisītiem nāves gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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 sāpes²
mukozīts

² Saņemti ziņojumi, ka topotekāna ierosinātas neitropēnijas komplikācija bija neitropēniskais kolīts, tajā skaitā letāls neitropēniskais kolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: hiperbilirubinēmija

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: alopecija

Bieži: nieze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: drudzis
astēnija
nespēks

Bieži: savārgums

Ļoti reti: ekstravazācija³

³ Ļoti retos gadījumos ziņots par ekstravazāciju. 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.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Hematoloģiskās

Neitropēnija: smaga (neitrofilu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), pirmā kursa laikā novērota 55 % pacientu, ar ilgumu $\geq$ 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). Vidējais laiks līdz smagas neitropēnijas sākumam bija deviņas dienas un vidējais ilgums - septiņas dienas. Smaga neitropēnija, kas ilga vairāk kā 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 mazāk par $25 \times 10^9/l$) 25 % pacientu (8 % kursu); vidēji smaga (trombocītu skaits no $25,0$ līdz $50,0 \times 10^9/l$) 25 % pacientu (15 % kursu). Vidējais laiks līdz smagas trombocitopēnijas sākumam bija 15 dienas un vidējais ilgums bija piecas dienas. Trombocītu masas pārliešanas izdarītas 4 % kursu. Ziņojumi par nopietnām sekām saistībā ar trombocitopēniju, tostarp letāliem iznākumiem audzēja asiņošanas rezultātā, ir saņemti reti.

Anēmija: vidēji smaga līdz smaga ($Hb \leq 8,0$ g/dl) 37 % pacientu (14 % kursu). Eritrocītu masas transfūzijas izdarītas 52 % slimnieku (21 % kursu).

Nehematoloģiskās

Biežāk 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 biežums bija attiecīgi 4, 3, 2 un 1 % pacientu.

4 % pacientu tika ziņots par vieglām sāpēm vēderā.

Nespēks topotekāna terapijas laikā bija aptuveni 25 % un astēnija 16 % pacientu. Izteikts (3. vai 4. pakāpes) nespēks un astēnija bija attiecīgi 3 un 3 % slimnieku.

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

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

Retos gadījumos ziņots par hipersensitivitātes reakcijām, ieskaitot izsitumus, nātreni, angioneirotisko tūsku 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 ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem, kuri ārstēti ar intravenozu topotekānu (līdz 10 reizēm pārsniedzot ieteikto devu) un topotekāna kapsulām (līdz 5 reizēm pārsniedzot ieteikto devu), ir ziņots par pārdozēšanu. Novērotās pārdozēšanas pazīmes un simptomi saskanēja ar zināmajām nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar topotekānu (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.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretvēža līdzekļi, ATĶ kods: L01XX17.

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 starpprodukts katalīzē. Celulārā līmenī topoizomerāzes-I inhibīcijas sekas topotekāna ietekmē ir proteīnasociētās DNS monovirknes pārtraukšana.

Recidivējošs sīkšūnu plaušu vēzis

III fāzes klīniskajā pētījumā (pētījumā 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 rindas terapijas saņemšanas attīstījās recidīvs (vidējais progresēšanas laiks [TTP] kopš pirmās rindas terapijas: 84 dienas iekšķīgi lietojama topotekāna + BSC saņēmējiem, 90 dienas - BSC saņēmējiem), un kuriem atkārtota intravenoza ķīmijterapija netika uzskatīta par lietderīgu. Pacientiem iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai BSC (*Log-rank* testa $p = 0,0104$). Nestandartizētā 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). Vidējā dzīvildze pacientiem, kuri tika ārstēti ar topotekānu + 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 + BSC grupā.

Lai salīdzinātu iekšķīgi lietojama un intravenozi ievadīta topotekāna efektivitāti pacientiem, kuriem radies recidīvs ≥ 90 dienu pēc viena iepriekšēja ķīmijterapijas kursa, tika veikts viens 2. fāzes pētījums (Pētījums 065) un viens 3. 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 tika 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 slimniekiem, kuri saņēmuši iekšķīgi lietojamu vai intravenozi ievadāmu topotekānu

	Pētījums 065		Pētījums 396	
	Iekšķīgi lietots topotekāns (N = 52)	Intravenozi ievadīts topotekāns (N = 54)	Iekšķīgi lietots topotekāns (N = 153)	Intravenozi ievadīts topotekāns (N = 151)
Vidējā dzīvildze (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)	
Vidējais 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, kur salīdzināja i/v topotekānu ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un vinkristīnu (CAV) pacientiem, kam bija pret ķīmijterapiju jutīga sīkšūnu plaušu vēža recidīvs,

kopējais atbildes reakcijas rādītājs topotekānam bija 24,3 %, salīdzinot ar 18,3 % CAV grupā. Vidējais laiks līdz progresēšanai bija līdzīgs abās grupās (attiecīgi 13,3 nedēļas un 12,3 nedēļas). Vidējā dzīvildze abās grupās bija attiecīgi 25,0 un 24,7 nedēļas. Dzīvildzes riska attiecība i/v topotekānam pret CAV bija 1,04 (95 % TI 0,78-1,40).

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

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

Dzemdē kakla vēzis

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

2. tabula. Pētījuma GOG-0179 rezultāti

TP 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 pirmās 3 dienas ik pēc 21 dienas
Dzīvildze (mēneši)	(n = 146)	(n = 147)
Vidējā (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)
Vidējā (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)
Vidējā (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 vidējā dzīvildze 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 vidējā dzīvildze 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 bērnu populācijā, tomēr ir pieejami tikai ierobežoti dati par efektivitāti un drošību.

Atklātā pētījumā, kur piedalījās bērni (n = 108, vecuma robežās no zīdaiņa līdz 16 gadu vecumam) ar recidivējošiem vai progresējošiem audzējiem, topotekāns tika ievadīts sākumdevā 2,0 mg/ m²

30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā 5 dienas pēc kārtas, atkārtot kursu ik pēc 3 nedēļām, ilgums līdz vienam gadam atkarībā no atbildes reakcijas uz terapiju. Tika ietverti šādi audzēju veidi: Jūinga sarkoma/nediferencēts neuroektodermāls audzējs, neuroblastoma, osteoblastoma un rabdomiosarkoma. Pretvēža iedarbību novēroja galvenokārt pacientiem ar neuroblastomu. Topotekāna toksicitātes izpausmes pediatrikajiem 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 pediatrikiem pacientiem ar refraktāriem norobežotiem audzējiem tika noteikta maksimālā panesamā deva (MTD) 2,0 mg/m²/dienā ar G-CSF un 1,4 mg/m²/dienā bez G-CSF (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravenozas topotekāna ievadīšanas devās no 0,5 līdz 1,5 mg/ m² 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 parametru salīdzināšana 5 dienu terapijas kursā neuzrādīja pārmaiņas. Zemlīknes laukums palielinājās aptuveni proporcionāli devas palielinājumam. Pēc atkārtotas devas ievadīšanas ik dienas novērota niecīga topotekāna uzkrāšanās vai tās nav bijis vispār, un nav pierādījumu par FK pārmaiņām pēc daudzām topotekāna devām. Preklīniskie pētījumi liecina, ka topotekāna piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir zema (35 %) un sadalījums starp asins šūnām un plazmu gandrīz vienāds.

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

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

Kopējā atbrīvošanās no ar zālēm saistītām vielām 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 4-9 %) no kopējā ar zālēm 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, norāda, ka veidojas neliels daudzums N-desmetilēta topotekāna. *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/m², salīdzinot ar 21,3 l/stundā/m² [n = 9]) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Plazmas klīrenss pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (seruma bilirubīns 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 pārmaiņu. Topotekāna (aktīvā un neaktīvā forma) kopējais plazmas klīrenss slimniekiem ar aknu darbības traucējumiem samazinājās tikai apmēram par 10 %, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem.

Plazmas klīrenss pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 41-60 ml/min.) samazinājās par apmēram 67 %, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Izklīdes tilpums bija nedomāz samazināts un tādējādi eliminācijas pusperiods palielinājās tikai par 14 %. Slimniekiem 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.

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

Pediātriskā populācija

Topotekāna farmakokinētika, lietojot zāles 5 dienas 30-minūšu ilgas infūzijas veidā, tika izvērtēta divos pētījumos. Viens pētījums ietvēra devas robežās no 1,4 mg/m² līdz 2,4 mg/m² 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 mg/m² līdz 5,2 mg/m² bērniem (n = 8), pusaudžiem (n = 3) un jauniem pieaugušajiem (n = 3) ar leikozī. Šajos pētījumos nebija būtiskas atšķirības topotekāna farmakokinētikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un leikozī, 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*. Pārbaudīts, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti žurkā un trušiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkā topotekānam nebija ietekmes uz tēviņu vai mātīšu auglību, taču mātītēm tika novērota pārmērīga ovulācija un nedomāz pastiprināta 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

Zāles ar citām zālēm (Izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakoniem
3 gadi.

Šķīdinātam un atšķaidītam šķīdumam

Koncentrāta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 25 ± 2°C, normālos gaismas apstākļos 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 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, normālos gaismas apstākļos. Pārbaudītie koncentrāti tika uzglabāti temperatūrā $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 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 veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izšķīdināto un atšķaidīto zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases bezkrāsaina stikla flakons (5 ml) ar pelēku brombutila aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 1 mg topotekāna. Katrs flakons ir pārklāts ar aizsargpārklājumu.

Topotecan Actavis ir pieejams kartona kastītēs pa 1 flakonam un 5 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Topotecan Actavis 1 mg flakona saturs jāšķīdina 1,1 ml ūdens injekcijām. Caurspīdīgais koncentrāts ir bālgani dzeltenā krāsā un satur 1 mg/ml topotekāna, jo Topotecan Actavis 1 mg satur 10% virspildījumu. Lai iegūtu beigu koncentrāciju no 25 līdz 50 mikrogrami/ml, nepieciešama tālāka pagatavotā šķīduma atbilstoša tilpuma atšķaidīšana ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām.

Jāievēro parastās prasības par pareizu rīcību ar pretaudzēju zālēm un to iznīcināšanu, proti:

1. Zāļu izšķīdināšana un atšķaidīšana jāveic apmācītam personālam.
2. Zāļu pagatavošana jāveic tam paredzētās telpās aseptiskos apstākļos.
3. Jāizmanto atbilstoši vienreizējas lietošanas aizsargcimdi, aizsargbrilles, aizsargtērps un aizsargmaska.
4. Jāievēro piesardzības pasākumi, lai izvairītos no nejaušas zāļu nonākšanas saskarē ar acīm. Gadījumā, ja notikusi saskare ar acīm, tās jāskalo ar lielu daudzumu ūdens. Pēc tam jāgriežas pie ārsta, lai veiktu izmeklējumu.
5. Gadījumā, ja notikusi saskare ar ādu, skartais ādas apvidus rūpīgi jānomazgā ar lielu daudzumu ūdens. Pēc aizsargcimdņu novilkšanas vienmēr nomazgājiet rokas.
6. Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem.
7. Iznīcinot līdzekļus (šļirces, adatas u.c.), kas izmantoti citotoksisku līdzekļu izšķīdināšanai un/vai atšķaidīšanai, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Visi priekšmeti, kas izmantoti ievadīšanai vai tīrīšanai, tai skaitā aizsargcimdi, jāievieto paaugstināta riska atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā. Šķidruma atlikumu skalo ar lielu daudzumu ūdens.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Íslande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/536/001

EU/1/09/536/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 24. jūlijs.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 6. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Topotecan Actavis 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 4 mg topotekāna (*Topotecanum*) (hidrohlorīda veidā).

Pēc atšķaidīšanas 1 ml koncentrāta satur 1 mg topotekāna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viens 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 pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēža recidīvu (SPV), kuriem atkārtota ārstēšana ar pirmās rindas līdzekļiem nav uzskatāma par lietderīgu (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 nodaļās, kuras ir specializējušās citotoksiskajā ķīmijterapijā, un tā lietošana jāuzrauga ārstam ar pieredzi ķīmijterapijas izmantošanā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, jāiepazīstas ar pilnu cisplatīna zāļu aprakstu.

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

Sīkšūnu plaušu vēzis

Sākuma deva

Ieteicamā topotekāna deva ir $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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 leukocītu skaits nav $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/l$ 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 leukocītu skaitu.

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

Līdzīgi devas jāsamazina, ja trombocītu skaits ir zem $25 \times 10^9/l$. Klīniskos pētījumos topotekāna lietošana tika pārtraukta, ja tā deva bija samazināta līdz $1,0 \text{ mg/m}^2$ un bija nepieciešama arī turpmāka devas samazināšana, lai mazinātu blakusparādības.

Dzemdes kakla vēzis

Sākuma deva

Ieteicamā topotekāna deva ir $0,75 \text{ mg/m}^2$ dienā, ko ievada 1., 2. un 3. dienā intravenozās infūzijas veidā 30 minūšu laikā. 50 mg/m^2 dienā cisplatīna intravenozas infūzijas veidā ievada 1. 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 leukocītu skaits nav lielāks vai vienāds ar $1,5 \times 10^9/l$, trombocītu skaits nav lielāks vai vienāds $100 \times 10^9/l$ un hemoglobīna līmenis nav lielāks vai vienāds 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 leukocītu skaitu.

Ja izvēlas devas samazināšanu pacientiem ar smagu, septiņas dienas vai ilgāku neitropēniju (neitrofilo leukocītu skaits mazāks par $0,5 \times 10^9/l$) vai smagu neitropēniju, ko pavada drudzis vai infekcija, vai pacientiem, kuriem ārstēšana bija atlikta sakarā ar neitropēniju, deva turpmākajos ārstēšanasursos ir jāsamazina par 20 % līdz $0,60 \text{ mg/m}^2$ dienā (vai turpmāk līdz $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$, ja nepieciešams).

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

Devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Monoterapija (sīkšūnu plaušu vēzis)

Nav pietiekoši daudz datu, lai ieteiktu zāļu lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu $< 20 \text{ ml/min}$. Ierobežoti dati liecina, ka pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas ir jāsamazina. Ieteicamā topotekāna deva monoterapijā pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēzi un kreatinīna klīrensu starp 20 un 39 ml/minūtē ir $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$ 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 $1,5 \text{ mg/dl}$. Ja topotekāna/cisplatīna kombinētās terapijas laikā kreatinīna līmenis serumā pārsniedz $1,5 \text{ mg/dl}$, ieteicams iepazīties ar pilnu zāļu aprakstu, lai saņemtu ieteikumus par cisplatīna devas samazināšanu/lietošanas turpināšanu.

Ja cisplatīna lietošana tiek pārtraukta, nav pietiekamas informācijas par topotekāna monoterapijas turpināšanu pacientēm ar dzemdes kakla vēzi.

Pediatriskā populācija

Pieredze par topotekāna lietošanu bērniem ir ierobežota, tādēļ ieteikumi pediatriķu pacientu ārstēšanai ar Topotecan Actavis netiek sniegti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Topotecan Actavis ir paredzēts intravenozām infūzijām pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas. Pirms lietošanas tas no sākuma 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 apieties ar citotoksiskiem līdzekļiem.

4.3. Kontrindikācijas

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta:

- pacientiem ar izteiktu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām anamnēzē;
- mātēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- pacientiem ar jau esošu smagu kaulu smadzeņu nomākumu pirmā primā terapijas kursa uzsākšanas, ko apliecina neitrofilo leikocītu skaits $< 1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$.

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 vāca sāpes vēderā, ir 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 IPL anamnēzē, plaušu fibrozi, plaušu vēzi, krūškurvja apstarošanu un pneimotoksisku zāļu un/vai koloniju stimulējošu faktoru lietošanu. Pacienti ir jānovēro attiecībā uz plaušu simptomiem, kas var liecināt par IPL (piemēram, klepus, drudzis, elpas trūkums un/vai hipoksija), un topotekāna lietošana jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta intersticiālas plaušu slimības diagnoze.

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

Kā paredzēts, pacientiem ar sliktu vispārējo stāvokli ($PS > 1$) ir vājāka reakcija uz terapiju un palielināts komplikāciju biežums, piemēram, drudzis, infekcijas un sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā ir svarīgi rūpīgi novērtēt vispārējo stāvokli, lai pārliecinātos, ka pacienta vispārējais stāvoklis nepasliktinās līdz $PS \geq 3$.

Nav pietiekamas pieredzes par topotekāna lietošanu smagu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min) vai cirozes izraisītu smagu aknu funkciju traucējumu (seruma bilirubīns $\geq$ 10 mg/dl) gadījumos. Šīm pacientu grupām topotekānu lietot neiesaka.

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/m² piecas dienas katru trešo nedēļu. Tika novērota topotekāna klīrensa samazināšanās. Tomēr, nav pietiekami daudz datu, lai sniegtu rekomendācijas par devām šai pacientu grupai.

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 nenomāc cilvēku P450 enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Populācijas pētījumā granisetrona, ondansetrona, morfija vai kortikosteroīdu lietošana vienlaicīgi ar topotekānu intravenozi neietekmēja nozīmīgi 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.

13 pacientēm ar olnīcu vēzi, kurām ievadīja topotekānu (0,7 mg/m² dienā 5 dienas pēc kārtas) un cisplatīnu (60 mg/m² dienā 1. dienā), 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

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tāpat kā visos citotoksiskās ķīmijterapijas gadījumos, kādu no dzimumpartneriem ārstējot ar topotekānu, jāiesaka efektīvas pretapaugļošanās metodes lietošana.

Reproduktīvā vecuma sievietes

Preklīniskie pētījumi parādīja, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti un anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var kaitēt auglim, tādēļ sievietēm fertīlā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības topotekāna terapijas laikā.

Grūtniecība

Ja topotekāns tiek lietots grūtniecības laikā, vai topotekāna terapijas laikā iestājas grūtniecība, paciente jābrīdina par iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta bērna zīdīšanas 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 auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Taču, tāpat kā citas citotoksiskas zāles, topotekāns ir genotoksisks, tādēļ nevar izslēgt tā ietekmi uz auglību, tai skaitā vīriešu auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.9. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Devu noteikšanas pētījumos, kas aptvēra 523 pacientus ar olnīcu vēža recidīvu un 631 pacientu ar sīkšūnu plaušu vēža recidīvu, devu limitējošais faktors topotekāna monoterapijā bija hematoloģiskā toksicitāte. Toksicitāte bija paredzama un atgriezeniska. Nenovēroja nekādas kumulatīvas hematoloģiskās vai nehematoloģiskās toksicitātes pazīmes.

Topotekāna blakusparādību 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.

Lietojo topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu, novēroja papildus 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.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Blakusparādības ir uzskaitītas, klasificējot pa orgānu sistēmām un pēc absolūtā biežuma (visi ziņotie gadījumi). Biežuma klasifikācijai izmantoti šādi rādītāji: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), ieskaitot atsevišķus ziņojumus un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Infekcijas un infestācijas

Ļoti bieži:

infekcija

Bieži:

Sepsis

Ar topotekānu ārstētiem pacientiem ziņots par sepses izraisītiem nāves gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži:

febrila neutropēnija

neutropēnija (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 sāpes²
mukozīts

² Saņemti ziņojumi, ka topotekāna ierosinātas neitropēnijas komplikācija bija neitropēniskais kolīts, tajā skaitā letāls neitropēniskais kolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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: ekstravazācija³

³ Ļoti retos gadījumos ziņots par ekstravazāciju. 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.

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Hematoloģiskās

Neitropēnija: smaga (neitrofilu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), pirmā kursa laikā novērota 55 % pacientu, ar ilgumu $\geq$ 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). Vidējais laiks līdz smagas neitropēnijas sākumam bija deviņas dienas un vidējais ilgums - septiņas dienas. Smaga neitropēnija, kas ilga vairāk kā 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 mazāk par $25 \times 10^9/l$) 25 % pacientu (8 % kursu); vidēji smaga (trombocītu skaits no $25,0$ līdz $50,0 \times 10^9/l$) 25 % pacientu (15 % kursu). Vidējais laiks līdz smagas trombocitopēnijas sākumam bija 15 dienas un vidējais ilgums bija piecas dienas. Trombocītu masas pārliešanas izdarītas 4 % kursu. Ziņojumi par nopietnām sekām saistībā ar trombocitopēniju, tostarp letāliem iznākumiem audzēja asiņošanas rezultātā, ir saņemti reti.

Anēmija: vidēji smaga līdz smaga ($Hb \leq 8,0$ g/dl) 37 % pacientu (14 % kursu). Eritrocītu masas transfūzijas izdarītas 52 % slimnieku (21 % kursu).

Nehematoloģiskās

Biežāk 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 biežums bija attiecīgi 4, 3, 2 un 1 % pacientu.

4 % pacientu tika ziņots par vieglām sāpēm vēderā.

Nespēks topotekāna terapijas laikā bija aptuveni 25 % un astēnija 16 % pacientu. Izteikts (3. vai 4. pakāpes) nespēks un astēnija bija attiecīgi 3 un 3 % slimnieku.

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

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

Retos gadījumos ziņots par hipersensitivitātes reakcijām, ieskaitot izsitumus, nātreni, angioneirotisko tūsku 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 ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem, kuri ārstēti ar intravenozu topotekānu (līdz 10 reizēm pārsniedzot ieteikto devu) un topotekāna kapsulām (līdz 5 reizēm pārsniedzot ieteikto devu), ir ziņots par pārdozēšanu. Novērotās pārdozēšanas pazīmes un simptomi saskanēja ar zināmajām nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar topotekānu (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.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretvēža līdzekļi, ATĶ kods: L01XX17.

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 starpprodukts katalīzē. Celulārā līmenī topoizomerāzes-I inhibīcijas sekas topotekāna ietekmē ir proteīnasociētās DNS monovirknes pārtraukšana.

Recidivējošs sīkšūnu plaušu vēzis

III fāzes klīniskajā pētījumā (pētījumā 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 rindas terapijas saņemšanas attīstījās recidīvs (vidējais progresēšanas laiks [TTP] kopš pirmās rindas terapijas: 84 dienas iekšķīgi lietojama topotekāna + BSC saņēmējiem, 90 dienas - BSC saņēmējiem), un kuriem atkārtota intravenoza ķīmijterapija netika uzskatīta par lietderīgu. Pacientiem iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai BSC (*Log-rank* testa $p = 0,0104$). Nestandartizētā 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). Vidējā dzīvildze pacientiem, kuri tika ārstēti ar topotekānu + 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 + BSC grupā.

Lai salīdzinātu iekšķīgi lietojama un intravenozi ievadīta topotekāna efektivitāti pacientiem, kuriem radies recidīvs ≥ 90 dienu pēc viena iepriekšēja ķīmijterapijas kursa, tika veikts viens 2. fāzes pētījums (Pētījums 065) un viens 3. 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 tika 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 slimniekiem, 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)
Vidējā dzīvildze (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)	
Vidējais 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, kur salīdzināja i/v topotekānu ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un vinkristīnu (CAV) pacientiem, kam bija pret ķīmijterapiju jutīga sīkšūnu plaušu vēža recidīvs, kopējais atbildes reakcijas rādītājs topotekānam bija 24,3 %, salīdzinot ar 18,3 % CAV grupā. Vidējais

laiks līdz progresēšanai bija līdzīgs abās grupās (attiecīgi 13,3 nedēļas un 12,3 nedēļas). Vidējā dzīvildze abās grupās bija attiecīgi 25,0 un 24,7 nedēļas. Dzīvildzes riska attiecība i/v topotekānam pret CAV bija 1,04 (95 % TI 0,78-1,40).

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

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

Dzemes kakla vēzis

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

2. tabula. Pētījuma GOG-0179 rezultāti

TP 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 pirmās 3 dienas ik pēc 21 dienas
Dzīvildze (mēneši)	(n = 146)	(n = 147)
Vidējā (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)
Vidējā (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)
Vidējā (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 vidējā dzīvildze 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 vidējā dzīvildze 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 bērnu populācijā, tomēr ir pieejami tikai ierobežoti dati par efektivitāti un drošību.

Atklātā pētījumā, kur piedalījās bērni (n = 108, vecuma robežās no zīdaiņa līdz 16 gadu vecumam) ar recidivējošiem vai progresējošiem audzējiem, topotekāns tika ievadīts sākumdevā 2,0 mg/ m² 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā 5 dienas pēc kārtas, atkārtotot kursu ik pēc 3 nedēļām, ilgums līdz

vienam gadam atkarībā no atbildes reakcijas uz terapiju. Tika ietverti šādi audzēju veidi: Jūinga sarkoma/nediferencēts neuroektodermāls audzējs, neuroblastoma, osteoblastoma un rhabdomyosarkoma. Pretvēža iedarbību novēroja galvenokārt pacientiem ar neuroblastomu. Topotekāna toksicitātes izpausmes pediatrikajiem 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 pārlišanu un piecdesmit (46 %) – trombocītu masas pārlišanu, attiecīgi 139 un 159 (30,5 % un 34,9 %) kursu veidā. Pamatojoties uz devu ierobežojošu toksicitāti, kas izpaudās kā kaulu smadzeņu nomākums, farmakokinētiskā pētījumā pediatrikiem pacientiem ar refraktāriem norobežotiem audzējiem tika noteikta maksimālā panesamā deva (MTD) 2,0 mg/m²/dienā ar G-CSF un 1,4 mg/m²/dienā bez G-CSF (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravenozas topotekāna ievadīšanas devās no 0,5 līdz 1,5 mg/ m² 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 parametru salīdzināšana 1. dienu terapijas kursā neuzrādīja pārmaiņas. Zemlīknes laukums palielinājās aptuveni proporcionāli devas palielinājumam. Pēc atkārtotas devas ievadīšanas ik dienas novērota niecīga topotekāna uzkrāšanās vai tās nav bijis vispār, un nav pierādījumu par FK pārmaiņām pēc daudzām topotekāna devām. Preklīniskie pētījumi liecina, ka topotekāna piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir zema (35 %) un sadalījums starp asins šūnām un plazmu gandrīz vienāds.

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

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

Kopējā atbrīvošanās no ar zālēm saistītām vielām 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 4,0 %) no kopējā ar zālēm saistītā materiāla urīnā un fēcēs. Topotekāna-O-glikuronīds un N-desmetiltopotekāna-O-glikuronīds urīnā bija mazāk nekā 2,0 %.

In vitro pētījumu dati, ņemot vērā cilvēka aknu mikrosomas, norāda, ka veidojas neliels daudzums N-desmetilēta topotekāna. *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/m², salīdzinot ar 21,3 l/stundā/m² [n = 9]) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Plazmas klīrenss pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (seruma bilirubīns 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 pārmaiņu. Topotekāna (aktīvā un neaktīvā forma) kopējais plazmas klīrenss slimniekiem ar aknu darbības traucējumiem samazinājās tikai apmēram par 10 %, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem.

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 %. Slimniekiem 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.

Populāciju 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 mg/m² līdz 2,4 mg/m² 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 mg/m² līdz 5,2 mg/m² bērniem (n = 8), pusaudžiem (n = 3) un jauniem pieaugušajiem (n = 3) ar leikozī. Šajos pētījumos nebija būtiskas atšķirības topotekāna farmakokinētikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un leikozī, 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*. Parādīts, ka topotekāns izraisa 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 pastiprināta 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

Zāles ar citām zālēm (Izņemot 6.6. apakšpunktā minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakoniem
3 gadi.

Šķīdinātam un atšķaidītam šķīdumam

Koncentrāta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 25 ± 2°C, normālos gaismas apstākļos 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, normālos gaismas apstākļos. 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 veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Izšķīdināto un atšķaidīto zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases bezkrāsaina stikla flakons (4 ml) ar pelēku brombutila aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu plastmasas vāciņu, kas satur 1 mg topotekāna. Katrs flakons ir pārklāts ar aizsargpārklājumu.

Topotecan Actavis ir pieejams kartona kastītēs pa 4 flakonom un 5 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Topotecan Actavis 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 atbilstošā tilpuma atšķaidīšana ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu infūzijām.

Jāievēro parastās prasības par pareizu rīcību ar pretaudzēšanas zālēm un to iznīcināšanu, proti:

1. Zāļu izšķīdināšana un atšķaidīšana jāveic apmācītam personālam.
2. Zāļu pagatavošana jāveic tam paredzētās telpās aseptiskos apstākļos.
3. Jāizmanto atbilstoši vienreizējās lietošanas aizsargcimdi, aizsargbrilles, aizsargtērps un aizsargmaska.
4. Jāievēro piesardzības pasākumi, lai izvairītos no nejaušas zāļu nonākšanas saskarē ar acīm. Gadījumā, ja notikusi saskare ar acīm, tās jāskalo ar lielu daudzumu ūdens. Pēc tam jāgriežas pie ārsta, lai veiktu izmeklējumus.
5. Gadījumā, ja notikusi saskare ar ādu, skartais ādas apvidus rūpīgi jānomazgā ar lielu daudzumu ūdens. Pēc aizsargcimdņu novilkšanas vienmēr nomazgājiet rokas.
6. Grūtnieces nedrīkst lietoties ar citotoksiskiem līdzekļiem.
7. Iznīcinot līdzekļus (šļirces, adatas u.c.), kas izmantoti citotoksisku līdzekļu izšķīdināšanai un/vai atšķaidīšanai, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Visi priekšmeti, kas izmantoti ievadīšanai vai tīrīšanai, tai skaitā aizsargcimdi, jāievieto paaugstināta riska atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā. Šķidruma atlikumu skalo ar lielu daudzumu ūdens.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Íslande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/536/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 24. jūlijs.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 6. jūnijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, 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, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, 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. apakšpunktu).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Nav piemērojams .

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANĀS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums – kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Topotecan Actavis 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), sāļsskābi (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 x 1 mg flakons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Īslande

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Flakoni

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Topotecan Actavis 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
topotecanum
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

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

Topotecan Actavis 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), sāļsskābi (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 x 4 mg flakons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Īslande

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/09/536/002

EU/1/09/536/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Flakoni

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Topotecan Actavis 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
topotecanum
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Topotecan Actavis 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Topotecan Actavis 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Topotecanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.
- 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 Topotecan Actavis un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Topotecan Actavis lietošanas
3. Kā lietot Topotecan Actavis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Topotecan Actavis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Topotecan Actavis un kādam nolūkam to lieto

Topotecan Actavis satur aktīvo vielu topotekānu, kas palīdz iznīcināt audzēju šūnas.

Topotecan Actavis lieto, lai ārstētu:

- sīkšūnu plaušu vēzi, kas atkārtojas pēc ķīmijterapijas vai
- progresējošu dzemdes kakla vēzi, ja ķirurģiska vai staru terapija nav iespējama. Šajā gadījumā Topotecan Actavis lieto kombinācijā ar zālēm, kas satur cisplatīnu.

2. Kas Jums jāzina pirms Topotecan Actavis lietošanas

Nelietojiet Topotecan Actavis šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret topotekānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti. Pirms uzsākt terapiju ar Topotecan Actavis Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti;
- ja Jūsu asins šūnu skaits ir pārāk mazs.

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Topotecan Actavis lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir jebkādas nieru saslimšanas. Jums paredzēto Topotecan Actavis devu var būt nepieciešams pielāgot. Topotecan Actavis nav ieteicams lietot smagu nieru darbības traucējumu gadījumā;
- ja Jums ir jebkādas aknu saslimšanas. Topotecan Actavis 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”.

Topotecan Actavis 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 sastopamības biežums ir lielāks pacientiem ar sliktu vispārējo veselības stāvokli. Ārsts novērtēs Jūsu vispārējo veselības stāvokli terapijas laikā, un Jums jāpastāsta viņam/viņai, ja Jums novērojams drudzis, infekcija vai arī Jūs jūtaties slikti citu iemeslu dēļ.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Pieejama ierobežota pieredze par lietošanu bērniem un pusaudžiem, un tāpēc ārstēšana nav ieteicama.

Citas zāles un Topotecan Actavis

Pastāstiet savam ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Topotecan Actavis nedrīkst lietot grūtniecēm, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus. Ja Jūs esat grūtniece vai arī Jums ir aizdomas par grūtniecību, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

Ārstēšanas laikā jālieto efektīva pretapaugļošanās metode, lai neiestātos grūtniecība/nekļūtu par tēvu. Vērsieties pie sava ārsta pēc padoma.

Pacientiem, kas ir noraizējušies par savu auglību, pirms terapijas uzsākšanas jākonsultējas ar savu ārstu par auglību un ģimenes plānošanas iespējām.

Topotecan Actavis terapijas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Topotecan Actavis var izraisīt Jums nogurumu vai vājumu. Ja Jums tas novērojams, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Topotecan Actavis satur nātriju

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

3. Kā lietot Topotecan Actavis

Jūsu Topotecan Actavis 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

Sīkšūnu plaušu vēzis

Parastā deva ir 1,5 mg uz m^2 (ķermeņa virsmas laukuma) vienu reizi dienā 5 dienas ilgi. Šo terapijas ciklu parasti 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 ilgi. Šo terapijas ciklu parasti atkārtos ik pēc trīs nedēļām.

Dzemdes kakla vēža ārstēšanā šīs zāles lieto kopā ar citām pretvēža zālēm, kas satur cisplatīnu.

Sīkākai informācijai par cisplatīnu, lūdzu skatīt atbilstošo lietošanas instrukciju.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ārstam var būt nepieciešams samazināt devu atbilstoši Jūsu nieru darbībai.

Kā pagatavot Topotecan Actavis

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

Kā ievadīt Topotecan Actavis

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

Ja esat lietojis Topotecan Actavis vairāk nekā noteikts

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa, tāpēc maz ticams, ka Jūs zāles saņemsiet vairāk nekā noteikts. Ja notikusi pārdozēšana, 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 novērojamas jebkuras no sākotnējām nopietnajām blakusparādībām. Šo blakusparādību gadījumā Jums var būt nepieciešama hospitalizācija un tās var būt arī dzīvībai bīstamas.

- **Infekcijas** (ļoti bieži; var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10), ar tādām pazīmēm, kā:
 - drudzis,
 - nopietns Jūsu vispārējā veselības stāvokļa pasliktinājums,
 - 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 pazīmes (neitropēniskais kolīts).

Topotecan Actavis var samazināt Jūsu spējas pretoties infekcijām.

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

Šī smagā stāvokļa attīstības risks (intersticiāla plaušu slimība) ir lielāks, ja Jums jau pašlaik ir problēmas ar plaušām 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.

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

Citas iespējamās Topotecan Actavis blakusparādības ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 pacientu no 10)

- 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, ko izraisa asinsreci nodrošinošo šūnu (trombocīti) skaita samazināšanās.
- Ķermeņa masas samazināšanās un apetītes zudums (anoreksija); nogurums; vājums.
- Slikta dūša, vemšana; caureja; sāpes vēderā; aizcietējums.
- Mutes dobuma un gremošanas trakta iekaisums.

- Drudzis.
- Infekcijas.
- Matu izkrišana.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 10)

- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas (tai skaitā izsitumi).
- Neparasti augsts bilirubīna līmenis, atliekas, ko veido aknas noārdot sarkanās asins šūnas. Iespējamie simptomi ir dzeltena āda (dzelte).
- Samazināts visu asins šūnu skaits (pāncitopēnija).
- Slikta pašsajūta.
- Nopietnas asins infekcijas, kas var būt ar letālu iznākumu.
- Nieze (izteikta nieze).

Retas blakusparādības (var ietekmēt mazāk nekā 1 pacientu no 1000)

- Tūska, ko izraisa šķidrums uzkrāšanās (angioneirotiskā tūska), 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 pacientu no 10000)

- Viegla sāpes un iekaisums injekcijas vietā, ko izraisa nejauša zāļu ievadīšana apkārtējos audos (ekstravazācija), piemēram, noplūde.

Ja Jums tiek ārstēts dzemdes kakla vēzis, Jums var rasties blakusparādības, ko izraisījušas citas zāles (cisplatīns), kuras Jums ievadīs vienlaicīgi ar Topotecan Actavis.

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 Topotecan Actavis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kartona kastītes.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šķīdinātam un atšķaidītam šķīdumam

Koncentrāta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot temperatūrā $25 \pm 2^\circ\text{C}$, normālos gaismas apstākļos 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 normālos gaismas apstākļos izmantojot paraugus, kas uzglabāti temperatūrā $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 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 veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Topotecan Actavis 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), sāļsskābe (E507) un nātrijs hidroksīds.

Topotecan Actavis ārējais izskats un iepakojums

Topotecan Actavis ir pieejams I klases bezkrāsainos stikla flakonos ar pelēku brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu plastmasas vāciņu. Katrs flakons ir pārklāts ar aizsargpārklājumu.

Iepakojumi:

1 x 1 mg flakons; 5 x 1 mg flakons

1 x 4 mg flakons; 5 x 4 mg flakons

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

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

ALL-in-1 bvba

Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България

Активис ЕАД

Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.

Tel: +420 251 113 002

Danmark

Actavis A/S

Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG

Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal

Tel: +372 6100 565

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"

Tel: +370 5 260 9615

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország

Actavis Hungary Kft.

Tel.: +36 1 501 7001

Malta

Actavis Ltd.

Tel: +35621693533

Nederland

Actavis B.V.

Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS

Tlf: +47 815 22 099

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

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

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

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

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Topotecan Actavis

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Vadlīnijas par drošu rīcību ar pretaudzēju līdzekļiem un to iznīcināšanu

1. Zāļu izšķīdināšana un atšķaidīšana jāveic apmācītam personālam.
2. Zāļu pagatavošana jāveic tam paredzētās telpās aseptiskos apstākļos.
3. Jāizmanto atbilstoši vienreizējās lietošanas aizsargcimdi, aizsargbrilles, aizsargtērps un aizsargmaska.
4. Jāievēro piesardzības pasākumi, lai izvairītos no nejaušas zāļu nonākšanas saskarē ar acīm. Gadījumā, ja notikusi saskare ar acīm, tās jāskalo ar lielu daudzumu ūdens. Pēc tam jāgriežas pie ārsta, lai veiktu izmeklējumu.
5. Gadījumā, ja notikusi saskare ar ādu, skartais ādas apvidus rūpīgi jānomazgā ar lielu daudzumu ūdens. Pēc aizsargcimdņu novilkšanas vienmēr nomazgājiet rokas.
6. Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar citotoksiskiem līdzekļiem.
7. Iznīcinot līdzekļus (šļircēs, adatas u.c.), kas izmantoti citotoksisku līdzekļu izšķīdināšanai un/vai atšķaidīšanai jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi. Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Šķīdināšana un atšķaidīšana pirms lietošanas

Pirms infūzijas, Topotecan Actavis pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jāšķīdina ar atbilstošu daudzumu injekciju ūdens sekojošā attiecībā:

- Topotecan Actavis 1 mg ar 1.1 ml injekciju ūdens (jo tas satur 10 % vinstilpumu);
- Topotecan Actavis 4 mg ar 4 ml injekciju ūdens.

Pēc šķīdināšanas tiks iegūts koncentrāts, kas saturēs 1 mg topotekāna vienā ml.

Šis koncentrāts (1 mg/ml) pirms lietošanas jāatšķaida.

Izšķīdinātā koncentrāta tilpums, kas atbilst aprēķinātajai individuālajai devai, tālāk jāatšķaida ar 9 mg/ml (0.9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5 %) glikozes šķīdumu intravenozām infūzijām, lai iegūtu infūziju šķīduma beigū 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 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, normālos gaismas apstākļos 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 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, normālos gaismas apstākļos. Pārbaudītie koncentrāti tika uzglabāti temperatūrā $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 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 veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Visi priekšmeti, kas izmantoti ievadīšanai vai tīrīšanai, tai skaitā aizsargcimdi, jāievieto paaugstināta riska atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā. Šķidruma atlikumu skalo ar lielu daudzumu ūdens.

Zāles vairs nav reģistrētas