

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 3 mg topotekāna (Topotecan) (hidrohlorīda veidā).

Katrs 1 ml vienas devas flakons satur 3 mg topotekāna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs gaiši dzeltens līdz oranžs šķīdums, $\text{pH} \leq 1,2$.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeutiskās indikācijas

Topotekāns monoterapijā ir indicēts: pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēža (SŠPV) recidīvu kuriem atkārtota ārstēšana ar pirmās rindas līdzekļiem nav uzskatāma par lietderīgu (skatīt apakšpunktu 5.1).

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

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

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

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

Sīkšūnu plaušu vēzis

Sākumdeva

Ieteicamā topotekāna deva ir $1,5 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma/dienā, ko ievada intravenozā infūzijā katru dienu 30 minūšu laikā secīgi piecas dienas, ievērojot trīs nedēļu intervālu starp katra kursa sākumu. Ja ārstēšanas panesamība ir laba, to var turpināt līdz slimības progresēšanai (skatīt apakšpunktu 4.8 un 5.1).

Turpmākās devas

Topotekānu nedrīkst ievadīt atkārtoti, ja vien neitrofilo leukocītu skaits nav $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$, trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ un hemoglobīna līmenis $\geq 9 \text{ g/dl}$ (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Vispārpieņemtā onkoloģijas praksē, lai ārstētu neitropēniju, vai nu nozīmē topotekānu kopā ar citām zālēm (piem., 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, kam 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 $1 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$, 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.

Dzemes kakla vēzis

Sācumdeva

Ieteicamā topotekāna deva ir $0,75 \text{ mg/m}^2$ dienā, ko ievada pirmajā, otrajā un trešajā dienā intravenozā infūzijā 30 minūšu laikā. Cisplatīnu intravenozā infūzijā 50 mg/m^2 dienā ievada pirmajā 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 lielāks vai vienāds ar $100 \times 10^9/l$ un hemoglobīna līmenis lielāks vai vienāds ar 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Vispārpieņemtā onkoloģijas praksē, lai ārstētu neitropēniju, vai nu nozīmē topotekānu kopā ar citām zālēm (piem., 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, kam ārstēšana bija atlikta sakarā ar neitropēniju, topotekāna 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 mazinās vairāk par $25 \times 10^9/l$.

Devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Monoterapija (sīkšūnu plaušu vēzis)

Nav pietiekoši daudzi dati, lai ieteiktu zāļu lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu $< 20 \text{ ml/min}$. Ir dati, ka pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu 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 (dzemes kakla vēzis)

Klīniskajos pētījumos, lietojot topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu dzemes 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 dzemes kakla vēzi.

Pediatriskā populācija

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

Topotekāna koncentrācija 1 ml flakonā ir lielāka (3 mg/ml) nekā citās topotekānu saturošās zālēs. Pirms Topotecan Eagle lietošanas tās ir svarīgi atšķaidīt (skatīt apakšpunktu 6.6).

Ir jāpievērš uzmanība koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

Topotecan Eagle satur lielākas devas koncentrāciju (3 mg/ml) nekā citas topotekānu saturošās zāles intravenozai infūzijai (parasti 1 mg/ml). Topotecan Eagle ir jāatšķaida līdz galīgai koncentrācijai no 25 µg/ml līdz 50 µg/ml (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt apakšpunktā 6.6).

4.3 Kontrindikācijas

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta:

- pacientiem ar izteikti paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām anamnēzē;
- mātēm zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.6);
- pacientiem ar jau esošu smagu kaulu smadzeņu nomākumu pirms pirmā terapijas kursa uzsākšanas, ko apliecina neitrofīlo leukocītu skaits $< 1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Topotecan Eagle lietošanas tās ir atbilstoši jāatšķaida. Topotekāna koncentrācija zālēs Topotecan Eagle atšķiras no koncentrācijas citās topotekānu saturošās zālēs (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt apakšpunktā 6.6).

Ir jāpievērš uzmanība koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

Topotecan Eagle satur lielākas devas koncentrāciju (3 mg/ml) nekā citas topotekānu saturošās zāles intravenozai infūzijai (parasti 1 mg/ml). Topotecan Eagle ir jāatšķaida līdz galīgai koncentrācijai no 25 µg/ml līdz 50 µg/ml (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt apakšpunktā 6.6).

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

Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var izraisīt smagu mielosupresiju. Saņemti ziņojumi par sepsi izraisītu mielosupresiju un letālu iznākumu sepses dēļ pacientiem, kas lietojuši topotekānu (skatīt apakšpunktu 4.8).

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

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

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

Kā sagaidāms, novājinātiem pacientiem ($PS > 1$) retāk rodas reakcija pret terapiju, bet biežāk - komplikācijas, piemēram, drudzis, infekcijas un sepse (skatīt apakšpunktu 4.8). Terapijas laikā rūpīgi jānovērtē pacienta vispārējais stāvoklis (*Performance Status* jeb PS), lai pārliecinātos, ka tas nepasliktinās līdz PS 3.

Nav pietiekamas pieredzes par topotekāna lietošanu smagu nieru funkciju traucējumu (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min) vai cirozes izraisītu smagu aknu funkciju traucējumu (seruma bilirubīns ≥ 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 mazināšanās, taču dati nav pietiekami, lai noteiktu ieteicamo devu šai pacientu grupai.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi cilvēkiem *in vivo* nav veikti.

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

Kombinējot topotekānu ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, panesamības uzlabošanai var būt nepieciešama visu šo zāļu devas mazināšana. Tomēr, kombinējot ar platīnu saturošiem līdzekļiem, pastāv noteikta, no secības atkarīga mijiedarbība, kas atšķiras, ordinējot platīnu saturošas zāles topotekāna lietošanas pirmajā vai piektajā dienā. Ja cisplatīns vai karboplatīns tiek ordinēts topotekāna lietošanas pirmajā dienā, panesamības uzlabošanai jāordinē mazāka zāļu deva nekā tad, ja platīnu saturošu zāļu lietošana tiek sākta topotekāna lietošanas piektajā dienā.

13 pacientēm ar olnīcu vēzi, kam ievadīja topotekānu (0,75 mg/m² dienā piecas dienas pēc kārtas) un cisplatīnu (60 mg/m² dienā pirmajā dienā), piektajā dienā novērojā nelielu AUC (12%, n = 9) un C_{max} (23%, n = 11) paaugstināšanos. Šī paaugstināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

Reproduktīvā vecuma sievietes

Preklīniskie pētījumi parādīja, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti un anomālijas (skatīt apakšpunktu 5.3). 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.

Zīdīšanas periods

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta bērna zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.3). 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 mātišu auglību (skatīt apakšpunktu 5.3). 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 automašīnu vai apkalpojot iekārtas, jāievēro piesardzība.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Devu noteikšanas pētījumos, kas aptvēra 523 pacientes ar olnīcu vēža recidīvu un 631 pacientu ar sīksūnu plaušu vēža recidīvu, devu limitējošais faktors topotekāna monoterapijā bija hematoloģiskā toksicitāte. Tā 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, ko ārstēja ar topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu, bija zemāka, salīdzinot ar topotekāna monoterapiju, bet augstāka nekā lietojot cisplatīnu vienu pašu.

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

Apvienotie drošības dati par topotekānu monoterapijā sniegti zemāk.

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

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: febrilā neitropēnija, neitropēnija (skatīt Kuņģa – zarnu trakta traucējumi), trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija

Bieži: pancitopēnija

Nav zināmi: smaga asiņošana (saistībā ar trombocitopēniju)

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, sāpes vēderā un mukozīts

Saņemti ziņojumi, ka topotekāna ierosinātas neitropēnijas komplikācija bijis ¹ neitropēnisks kolīts, arī ļauns neitropēnisks kolīts (skatīt apakšpunktu 4.4)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: alopēcija

Bieži: nieze

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži: anoreksija (kas var būt smaga)

Infekcijas un infestācijas

Ļoti bieži: infekcija

Bieži: sepse²

Ar topotekānu ārstētiem pacientiem ziņots par sepses izraisītiem ²nāves gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: pireksija, astēnija, nespēks

Bieži: savārgums

Ļoti reti: ekstravazācija³

Ļoti retos gadījumos ziņots par ³ekstravazāciju. Reakcijas bija vieglas, un parasti nebija nepieciešama specifiska ārstēšana.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstinātas jutības reakcija, ieskaitot izsitumus

Reti: anafilaktiska reakcija, angioneirotiska tūska, nātrene

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: hiperbilirubinēmija

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

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

Hematoloģiskās

Neitropēnija: smaga (neitrofīlo leikocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), pirmā kursa laikā novērota 55% pacientu, ar ilgumu $\geq$ septiņas dienas - 20% pacientu un kopumā 77% pacientu (9% 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 klīniskajiem pētījumiem ārstētajiem pacientiem (ieskaitot gan ar smagu neitropēniju, gan tos, kam 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 apakšpunktu 4.4).

Trombocitopēnija: smaga (trombocītu skaits mazāks par $25 \times 10^9/l$) 25% pacientu (8% kursu); mērena (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 - piecas dienas. Trombocītu masas transfūzijas izdarītas 4% kursu. Ziņojumi par nopietnām sekām saistībā ar trombocitopēniju, tostarp letāliem iznākumiem audzēja asiņošanas rezultātā, ir saņemti reti.

Anēmija: mērena līdz smaga ($Hb \leq 8,0$ g/dl) 37% pacientu (14% kursu). Eritrocītu masas transfūzijas izdarītas 52% slimnieku (40% kursu).

Nehematoloģiskās

Biežākās nehematoloģiskās blakusparādības bija gastroenterāli traucējumi, piemēram, slikta dūša (52%), vemšana (32%), caureja (18%), aizcietējumi (9%) un mukozīts (14%). Smagas (trešās un ceturtās pakāpes) sliktas dūšas, vemšanas, caurejas un mukozīta biežums bija attiecīgi 4, 3, 2 un 1% pacientu.

4% pacientu novēroja vieglas sāpes vēderā.

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

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

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

4.9 Pārdozēšana

Nav zināms antidots topotekāna pārdozēšanai. Galvenās paredzamās pārdozēšanas komplikācijas ir kaulu smadzeņu nomākums un mukozīts.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretvēža līdzekļi, ATK kods: L01XX17

Topotekāna pretvēža iedarbība ietver topoizomerāzes-1 (enzīms, kas cieši saistīts ar DNS replikāciju, jo atslābina torsijas (sagriešanās) spriegumu pirms kustīgās replikācijas "dakšas") inhibēšanu. Topotekāns inhibē topoizomerāzi-1, stabilizējot kovalento enzīma un pavedienos sadalītās DNS kompleksu, kas ir katalīzes starpprodukts. Šūnu līmenī topoizomerāzes-1 inhibīcijas sekas ir ar proteīniem saistīta vienpavediena DNS pārtrūkšana.

Recidivējošs sīkšūnu plaušu vēzis

Trešās fāzes pētījumā (pētījumā 478) tika salīdzināts iekšķīgi lietojama topotekāns kopā ar labāko uzturošo aprūpi (BSC) (n = 71) un BSC viena pati (n = 70) pacientiem, kam 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 kam atkārtota intravenoza ķīmijterapija netika uzskatīta par lietderīgu. Pacientiem iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai BSC (Log-rank testa p = 0,0140). Nekoriģētā riska attiecība iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā, salīdzinot ar grupu, kurā tika lietota tikai BSC, bija 0,64 (95% TI: 0,45, 0,90). Vidējā dzīvildze pacientiem, kas 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, kas 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 otrās fāzes pētījums (Pētījums 065) un viens trešās 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, kas 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 (9,2, 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 trešās fāzes pētījumā, kur salīdzināja intravenozi ievadāmu topotekānu ar ciklofosfamīdu, adriamicīnu (doksorubicīnu) un vinkristīnu (CAV) pacientiem, kuriem bija pret ķīmijterapiju jutīga sīkšņu 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, salīdzinot ar CAV bija 1,04 (95% TI 0,78 – 1,40).

Atbildes reakcijas rādītājs uz topotekānu kombinētajā sīkšņu plaušu vēža programmā (n = 480) pacientiem, kuriem 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 pirmās rindas terapiju nejutīga) sīkšņu plaušu vēža pacientu populācijā atbildes reakcija uz topotekānu bija 4,6%.

Dzemdes kakla vēzis

Randomizētā, salīdzinošā trešās fāzes pētījumā, ko veica *Gynaecological Oncology Group* (GOG 0179), topotekāns ar cisplatīnu (n = 147) tika salīdzināts ar cisplatīnu vienu pašu (n = 146) histoloģiski apstiprinātā persistējoša, recidivējoša vai IVB stadijas dzemdes 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 starpposmu analīzei (*Log-rank* testa p = 0,033).

2. tabula. Pētījuma GOG-0179 rezultāti

TP populācija		
	Cisplatīns 50 mg/m ² pirmajā dienā ik pēc 21 dienas	Cisplatīns 50 mg/m ² pirmajā dienā + topotekāns 0,75 mg/m ² pirmās trīs 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)	0,57 (0,39, 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 6,5 mēnešiem (95% TI: 4,9, 9,5) cisplatīna grupā, ar riska attiecību 0,75 (0,49, 1,16).

Pediatriiskā 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 norobežotiem audzējiem, topotekāns tika ievadīts sākumdevā 2,0 mg/m² 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā piecas dienas pēc kārtas, atkārtotot kursu ik pēc trīs 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 pediatriiskajiem 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 pediatriiskiem 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 apakšpunktu 5.2).

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 l (SD 57) un relatīvi īss eliminācijas pusperiods (2 - 3 stundas). Farmakokinētikas parametru salīdzināšana piecu dienu terapijas kursā neuzrādīja pārmaiņas. Laukums zem līknes 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 vairākām topotekāna devām. Preklīniskie pētījumi liecina, ka topotekāna piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir zema (35%), un sadalījums starp asin 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-demetilmetabolīts, kurš šūnu testos uzrādījis vienādu vai mazāku aktivitāti nekā sākotnējā viela, ir atrasts urīnā, plazmā un fēcēs. Vidējā metabolīta un sākotnējās vielas AUC attiecība bija mazāka nekā 10% gan kopējam topotekānam, gan topotekāna laktonam. Urīnā atklāja topotekāna O-glikuronidācijas metabolītu un N-demiltopotekānu.

Kopējā atbrīvošanās no ar zālēm saistītām vielām pēc piecu topotekāna devu lietošanas bija no 71% līdz 76% no intravenozi ievadītās devas. Apmēram 51% izdalījās urīnā kā kopējais topotekāns un 3% izdalījās kā N-demiltopotekāns. Kopējā topotekāna izdalīšanās fēcēs bija 18%, bet N-demiltopotekāna izdalīšanās ar fēcēm - 1,7%. Kopumā N-demetilmetabolīts vidēji aizņēma mazāk nekā 7% (robežās no 4 līdz 9%) no kopējā ar zālēm saistītā materiāla urīnā un fēcēs. Topotekāna-O-glikuronīds un N-demiltopotekāna-O-glikuronīds urīnā bija mazāk nekā 2,0%.

In vitro pētījumu dati, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, norāda, ka veidojas neliels daudzums N-demetilēta-topotekāna. *In vitro* topotekāns neinhibē cilvēka P450 enzīmus CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A4 vai CYP4A, ne arī cilvēka citosola enzīmus dihidropirimidīna vai ksantīna oksidāzi.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu (cisplatīns pirmajā dienā, topotekāns no pirmās līdz piektajai dienai), topotekāna klīrenss piektajā dienā bija samazinājies, salīdzinot ar pirmo dienu (19,1 l/h/m², salīdzinot ar 21,3 l/h/m² [n = 9]) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Plazmas klīrenss pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem (seruma bilirubīns no 1,5 līdz 10 mg/dl) samazinājās par apmēram 77%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Topotekāna eliminācijas pusperiods palielinājās par 30%, bet nebija acīmredzamu izkliedes tilpuma pārmaiņu. Topotekāna (aktīvā un neaktīvā forma) kopējais plazmas klīrenss pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem samazinājās tikai apmēram par 10%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem.

Plazmas klīrenss pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 41 līdz 60 ml/min) samazinājās par apmēram 67%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Izkliedes tilpums bija nedaudz samazināts, un tādējādi eliminācijas pusperiods palielinājās tikai par 14%. Pacientiem ar vidēju nieru funkcijas traucējumu pakāpi 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 piecas 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 divu 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 robežas no 2,0 mg/m² līdz 5,2 mg/m² bērniem (n = 8), pusaudžiem (n = 3) un jauniem pieaugušajiem (n = 3) ar leikozi. Šajos pētījumos nebija būtiskas atšķirības topotekāna farmakokinētikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un leikozi, bet dati ir pārāk ierobežoti, lai varētu izdarīt noteiktus secinājumus.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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*. Pierādīts, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti žurkām un trušiem.

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

Topotekāna kancerogenitāte nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Flakons pirms atvēršanas
18 mēneši.

Atšķaidīts šķīdums

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas, uzglabājot temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C un apkārtējā apgaismojuma apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atvērtu un atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

I klases caurspīdīgs stikla flakons (1 ml koncentrāta) ar pelēku butilgumijas aizbāzni un alumīnija blīvējumu ar noņemamu zilu propilēna vāciņu un dzeltenu flakona gredzenveida apmali. Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārīgi piesardzības pasākumi

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

- personālam jābūt apmācītam zāļu šķīduma pagatavošanā;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- gatavojot šo zāļu šķīdumu, personālam jālieto aizsarglīdzekļi, tajā skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi;
- visus izlietotos līdzekļus, ieskaitot cimdus, jāievieto bīstamo atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā. Šķīduma atlikumu jāaizskalo ar lielu daudzumu ūdens;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, nekavējoties skalojot ar lielu ūdens daudzumu.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Ir jāpievērš uzmanība koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

Topotecan Eagle koncentrāts ir dzidrs dzeltens līdz oranžs šķīdums un satur 3 mg/ml topotekāna, kura koncentrācija ir augstāka nekā citās topotekānu saturošās zālēs intravenozai lietošanai.

Lietotājam ir jāziņo par jebkādu kļūdainu zāļu lietošanu.

Tālāk sniegtā devu tabula jāizmanto kā atsauce.

Norādījumi par sagatavošanu intravenozai ievadīšanai elstiņu plaušu vēža gadījumā

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamai devai 1,5 mg/m ²		Samazinātai devai 1,25 mg/m ²		Samazinātai devai 1,0 mg/m ²	
	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Norādījumi par sagatavošanu intravenozai ievadišanai dzemdes kakla vēža gadījumā

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamai devai 0,75 mg/m ²		Samazinātai devai 0,60 mg/m ²		Samazinātai devai 0,45 mg/m ²	
	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Nepieciešama tālāka Topotecan Eagle atšķaidīšana ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9% w/v) šķīdumu injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5% w/v) šķīdumu injekcijām, lai iegūtu galīgo topotekāna koncentrāciju no 25 µg/ml līdz 50 µg/ml pacientiem paredzētā šķīduma infūzijām. Atšķaidīšana jāveic stingros aseptiskos apstākļos (piem., laminārās plūsmas skapī).

Likvidēšana

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml ir paredzētas vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstošā vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Lielbritānija
Tālr.: +1 (201) 326-5324
Fakss: +1 (201) 391-2430

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/11/744/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 22/12/2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 3 mg topotekāna (Topotecan) (hidrohlorīda veidā).

Katrs 5 ml daudzdevu flakons satur 15 mg topotekāna

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs gaiši dzeltens līdz oranžs šķīdums, pH $\leq 1,2$.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeutiskās indikācijas

Topotekāns monoterapijā ir indicēts:

- pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēža (SŠPV) recidīvu, kuriem atkārtota ārstēšana ar pirmās rindas līdzekļiem nav uzskatāma par lietderīgu (skatīt apakšpunktu 5.1).

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

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

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

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

Sīkšūnu plaušu vēzis

Sākumdeva

Ieteicamā topotekāna deva ir $1,5 \text{ mg/m}^2$ ķermeņa virsmas laukuma/dienā, ko ievada intravenozā infūzijā katru dienu 30 minūšu laikā secīgi piecas dienas, ievērojot trīs nedēļu intervālu starp katra kursa sākumu. Ja ārstēšanas panesamība ir laba, to var turpināt līdz slimības progresēšanai (skatīt apakšpunktu 4.8 un 5.1).

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 (piem., 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, kam 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 $1 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$, 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.

Dzemes kakla vēzis

Sākumdeva

Ieteicamā topotekāna deva ir $0,75 \text{ mg/m}^2$ dienā, ko ievada pirmajā, otrajā un trešajā dienā intravenozā infūzijā 30 minūšu laikā. Cisplatīnu intravenozā infūzijā 50 mg/m^2 dienā ievada pirmajā 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 lielāks vai vienāds ar $100 \times 10^9/l$ un hemoglobīna līmenis lielāks vai vienāds ar 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Vispārpieņemtā onkoloģijas praksē, lai ārstētu neitropēniju, vai nu nozīmē topotekānu kopā ar citām zālēm (piem., 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, kam ārstēšana bija atlikta sakarā ar neitropēniju, topotekāna deva turpmākajos ārstēšanasursos ir jāsamazina par 20% līdz $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$ (vai turpmāk līdz $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$, ja nepieciešams).

Līdzīgi devas jāsamazina, ja trombocītu skaits mazinās vairāk par $25 \times 10^9/l$.

Devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Monoterapija (sīkšūnu plaušu vēzis)

Nav pietiekoši daudz datu, lai ieteiktu zāļu lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu $< 20 \text{ ml/min}$. Ir dati, ka pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu 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 (dzemes kakla vēzis)

Klīniskajos pētījumos, lietojot topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu dzemes 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 dzemes kakla vēzi.

Pediatriskā populācija

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

Topotekāna koncentrācija 5 ml flakonā ir lielāka (3 mg/ml) nekā citās topotekānu saturošās zālēs. Pirms Topotecan Eagle lietošanas tās ir svarīgi atšķaidīt (skatīt apakšpunktu 6.6).

Ir jāpievērš uzmanība koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

Topotecan Eagle satur lielākas devas koncentrāciju (3 mg/ml) nekā citas topotekānu saturošas zāles intravenozai infūzijai (parasti 1 mg/ml). Topotecan Eagle ir jāatšķaida līdz galīgai koncentrācijai no 25 µg/ml līdz 50 µg/ml (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt apakšpunktā 6.6).

4.3 Kontrindikācijas

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta:

- pacientiem ar izteikti paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām anamnēzē;
- mātēm zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.6);
- pacientiem ar jau esošu smagu kaulu smadzeņu nomākumu pirms pirmā terapijas kursa uzsākšanas, ko apliecina neitrofilo leukocītu skaits $< 1,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Topotecan Eagle lietošanas tās ir atbilstoši jāatšķaida. Topotekāna koncentrācija zālēs Topotecan Eagle atšķiras no koncentrācijas citās topotekānu saturošās zālēs (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt apakšpunktā 6.6).

Ir jāpievērš uzmanība koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

Topotecan Eagle satur lielākas devas koncentrāciju (3 mg/ml) nekā citas topotekānu saturošās zāles intravenozai infūzijai (parasti 1 mg/ml). Topotecan Eagle ir jāatšķaida līdz galīgai koncentrācijai no 25 µg/ml līdz 50 µg/ml (norādījumus par atšķaidīšanu skatīt apakšpunktā 6.6).

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

Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var izraisīt smagu mielosupresiju. Saņemti ziņojumi par sepsi izraisītu mielosupresiju un letālu iznākumu sepses dēļ pacientiem, kas lietojuši topotekānu (skatīt apakšpunktu 4.8).

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 vārda sāpes vēderā, ir jāapsver neitropēniskā kolīta iespēja.

Topotekāns ir saistīts ar ziņojumiem par intersticiālu plaušu slimību (IPS), kas dažkārt bijusi fatāla (skatīt apakšpunktu 4.8). Pamatā esošie riska faktori ietver IPS, plaušu fibrozi, plaušu vēzi, krūškurvja apstarošanu anamnēzē un pneimotoksisku zāļu un/ vai koloniju stimulējošu faktoru lietošanu. Pacienti ir jānovēro attiecībā uz plaušu simptomiem, kas var liecināt par IPS (piem., 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, parakstot topotekānu, piemēram, gadījumos, kad tiek apsvērta terapija pacientiem ar paaugstinātu audzēja asiņošanas risku.

Kā sagaidāms, novājinātiem pacientiem ($PS > 1$) retāk rodas reakcija pret terapiju, bet biežāk - komplikācijas, piemēram, drudzis, infekcijas un sepse (skatīt apakšpunktu 4.8). Terapijas laikā rūpīgi jānovērtē pacienta vispārējais stāvoklis (*Performance Status* vai PS), lai pārliecinātos, ka tas nepasliktinās līdz PS 3.

Nav pietiekamas pieredzes par topotekāna lietošanu smagu nieru funkciju traucējumu (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min) vai cirozes izraisītu smagu aknu funkciju traucējumu (seruma bilirubīns ≥ 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 mazināšanās, taču dati nav pietiekami, lai noteiktu ieteicamo devu šai pacientu grupai.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi cilvēkiem *in vivo* nav veikti.

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

Kombinējot topotekānu ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, panesamības uzlabošanai var būt nepieciešama visu šo zāļu devas mazināšana. Tomēr, kombinējot ar platīnu saturošiem līdzekļiem, pastāv noteikta, no secības atkarīga mijiedarbība, kas atšķiras, ordinējot platīnu saturošas zāles topotekāna lietošanas pirmajā vai piektajā dienā. Ja cisplatīns vai karboplatīns tiek ordinēts topotekāna lietošanas pirmajā dienā, panesamības uzlabošanai jāordinē mazāka zāļu deva nekā tad, ja platīnu saturošu zāļu lietošana tiek sākta topotekāna lietošanas piektajā dienā.

13 pacientēm ar olnīcu vēzi, kam ievadīja topotekānu (0,75 mg/m² dienā piecas dienas pēc kārtas) un cisplatīnu (60 mg/m² dienā 1. dienā), piektajā dienā novēroja mēģēlu AUC (12%, n = 9) un C_{max} (23%, n = 11) paaugstināšanos. Šī paaugstināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

Reproduktīvā vecuma sievietes

Preklīniskie pētījumi parādīja, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti un anomālijas (skatīt apakšpunktu 5.3). Tāpat kā citotoksiskie 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.

Zīdīšanas periods

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta bērna zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.3). 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 mātišu auglību (skatīt apakšpunktu 5.3). 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 automašīnu vai apkalpojot iekārtas, jāievēro piesardzība.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Devu noteikšanas pētījumos, kas aptvēra 523 pacientus ar olnīcu vēža recidīvu un 631 pacientu ar sīksūnu plaušu vēža recidīvu, devu limitējošais faktors topotekāna monoterapijā bija hematoloģiskā toksicitāte. Tās 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 pacientiem, ko ārstēja ar topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu, bija zemāka, salīdzinot ar topotekāna monoterapiju, bet augstāka nekā lietojot cisplatīnu vienu pašu.

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

Apvienotie drošības dati par topotekānu monoterapijā sniegti zemāk.

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

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

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: febrilā neitropēnija, neitropēnija (skatīt Kuņģa – zarnu trakta traucējumi), trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija

Bieži: pancitopēnija

Nav zināmi: smaga asiņošana (saistībā ar trombocitopēniju)

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, sāpes vēderā un mukozīts

Saņemti ziņojumi, ka topotekāna ierosinātas neitropēnijas komplikācija bijis ¹neitropēniskais kolīts, arī ļauns neitropēniskais kolīts (skatīt apakšpunktu 4.4)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: alopēcija

Bieži: nieze

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži: anoreksija (kas var būt smaga)

Infekcijas un infestācijas

Ļoti bieži: infekcija

Bieži: sepse²

Ar topotekānu ārstētiem pacientiem ziņots par sepses izraisītiem ²nāves gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.4)

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: pireksija, astēnija, nespēks

Bieži: savārgums

Ļoti reti: ekstravazācija³

Ļoti retos gadījumos ziņots par ³ekstravazāciju. Reakcijas bija vieglas, un parasti nebija nepieciešama specifiska ārstēšana.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstinātas jutības reakcija, ieskaitot izsitumus

Reti: anafilaktiska reakcija, angioneirotiska tūska, nātrene

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži: hiperbilirubinēmija

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

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

Hematoloģiskās

Neitropēnija: smaga (neitrofilo leikocītu skaits $< 0,5 \times 10^9/l$), pirmā kursa laikā novērota 55% pacientu, ar ilgumu $\geq$ septiņas dienas - 20% pacientu un kopumā 77% pacientu (9% 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, kuri 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 apakšpunktu 4.4).

Trombocitopēnija: smaga (trombocītu skaits mazāks par $25 \times 10^9/l$) 25% pacientu (8% kursu); mērena (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 – piecas dienas. Trombocītu masas transfūzijas izdarītas 4% kursu. Ziņojumi par nopietnām sekām saistībā ar trombocitopēniju, tostarp letāliem iznākumiem audzēja asiņošanas rezultātā, ir saņemti reti.

Anēmija: mērena līdz smaga ($Hb \leq 8,0$ g/dl) 37% pacientu (14% kursu). Eritrocītu masas transfūzijas izdarītas 52% slimnieku (40% kursu).

Nehematoloģiskās

Biežākās nehematoloģiskās blakusparādības bija gastroenterāli traucējumi, piemēram, slikta dūša (52%), vemšana (32%), caureja (18%), aizcietējumi (9%) un mukozīts (14%). Smagas (trešās un ceturtās pakāpes) sliktas dūšas, vemšanas, caurejas un mukozīta biežums bija attiecīgi 4, 3, 2 un 1% pacienšu.

4% pacientu novēroja vieglas sāpes vēderā.

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

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

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

4.9 Pārdozēšana

Nav zināms antidots topotekāna pārdozēšanai. Galvenās paredzamās pārdozēšanas komplikācijas ir kaulu smadzeņu nomākums un mukozīts.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretvēža līdzekļi, ATK kods: L01XX17

Topotekāna pretvēža iedarbība ietver topoizomerāzes-1 (enzīms, kas cieši saistīts ar DNS replikāciju, jo atslābina torsijas (sagriešanās) spriegumu pirms kustīgās replikācijas "dakšas") inhibēšanu. Topotekāns inhibē topoizomerāzi-1, stabilizējot kovalento enzīma un pavediena sadalītās DNS kompleksu, kas ir katalīzes starpprodukts. Šūnu līmenī topoizomerāzes-1 inhibīcijas sekas ir ar proteīniem saistīta vienpavediena DNS pārtrūkšana.

Recidivējošs sīkšūnu plaušu vēzis

Trešās fāzes pētījumā (pētījumā 478) tika salīdzināts iekšķīgi lietojamais topotekāns kopā ar labāko uzturošo aprūpi (BSC) (n = 71) un BSC viena pati (n = 70) pacientiem, kam 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 kam atkārtota intravenoza ķīmijterapija netika uzskatīta par lietderīgu. Pacienti iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā statistiski nozīmīgi uzvarēja kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai BSC (*Log-rank* testa $p = 0,0140$). Nekoriģētā riska attiecība iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā, salīdzinot ar grupu, kurā tika lietota tikai BSC, bija 0,64 (95% TI: 0,45, 0,90). Vidējā dzīvildze pacientiem, kas 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, kas 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 otrās fāzes pētījums (Pētījums 065) un viens trešās 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, kas 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)	11,8 (9,2, 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 trešās fāzes pētījumā, kur salīdzināja intravenozi ievadāmu topotekānu ar ciklofosfamīdu, adriamicīnu (doksorubicīnu) un vinkristīnu (CAV) pacientiem, kuriem bija pret ķīmijterapiju jutīga sīkšņu plaušu vēža recidīvs, kopējais atbildes reakcijas rādītājs topotekānam bija 24,3%, salīdzinot ar 18,3% CAV grupā. Vidējais progresēšanas laiks 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, salīdzinot ar CAV bija 1,04 (95% TI 0,78 – 1,40).

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

Refraktāra (pret pamatterapiju nespējīga) sīkšņu plaušu vēža pacientu populācijā atbildes reakcija uz topotekānu bija 4,0%.

Dzemdes kakla vēzis

Randomizētā, salīdzinošā trešās fāzes pētījumā, ko veica *Gynaecological Oncology Group* (GOG 0179), topotekāns ar cisplatīnu (n = 147) tika salīdzināts ar cisplatīnu vienu pašu (n = 146) histoloģiski apstiprinātā persistējoša, recidivējoša vai IVB stadijas dzemdes 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 starpposmu analīzei (*Log rank* testa p = 0,033).

2. tabula. Pētījuma GOG-0179 rezultāti

TP populācija		
	Cisplatīns 50 mg/m ² pirmajā dienā ik pēc 21 dienas	Cisplatīns 50 mg/m ² pirmajā dienā + topotekāns 0,75 mg/m ² pirmās trīs 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)	0,65 (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 6,5 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 norobežotiem audzējiem, topotekāns tika ievadīts ar sākumdevu 2,0 mg/m² 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā piecas dienas pēc kārtas, atkārtotot kursu ik pēc trīs 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 pediatriskajiem pacientiem ar recidivējošiem un refraktāriem norobežotiem audzējiem bija līdzīgas kā iepriekš novērots pieaugušajiem pacientiem. Šajā pētījumā četrdesmit seši pacienti (43%) saņēma G-CSF 192 (42,1%) kursu veidā, sešdesmit pieci (60%) saņēma eritrocītu masas pārliešanu un piecdesmit (46%) - trombocītu masas pārliešanu, attiecīgi 139 un 159 (30,5% un 34,9%) kursu veidā. Pamatojoties uz devu ierobežojošu toksicitāti, kas izpaudās kā kaulu smadzeņu nomākums, farmakokinētiskā pētījumā pediatriskiem pacientiem ar refraktāriem norobežotiem audzējiem tika noteikta maksimālā panesamā deva (MTD) 2,0 mg/m² dienā ar G-CSF un 1,4 mg/m² dienā bez G-CSF (skatīt apakšpunktu 5.2).

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 l (SD 57) un relatīvi īss eliminācijas pusperiods (2 - 3 stundas). Farmakokinētikas parametru salīdzināšana piecu dienu terapijas kursā neuzrādīja pārmaiņas. Laukums zem līknes 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 vairākām topotekāna devām. Preklīniskie pētījumi liecina, ka topotekāna piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir zema (35%), un sadalījums starp asin 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-demetilmetabolīts, kurš šūnu testos uzrādījis vienādu vai mazāku aktivitāti nekā sākotnējā viela, ir atrasts urīnā, plazmā un fēcēs. Vidējā metabolīta un sākotnējās vielas AUC attiecība bija mazāka nekā 10% gan kopējam topotekānam, gan topotekāna laktonam. Urīnā atklāja topotekāna O-glikuronidācijas metabolītu un N-demiltopotekānu.

Kopējā atbrīvošanās no ar zālēm saistītām vielām pēc piecu topotekāna devu lietošanas bija no 71% līdz 76% no intravenozi ievadītās devas. Apmēram 51% izdalījās urīnā kā kopējais topotekāns un 3% izdalījās kā N-demiltopotekāns. Kopējā topotekāna izdalīšanās fēcēs bija 18%, bet N-demiltopotekāna izdalīšanās ar fēcēm - 1,7%. Kopumā N-demetilmetabolīts vidēji aizņēma mazāk nekā 7% (robežās no 4 līdz 9%) no kopējā ar zālēm saistītā materiāla urīnā un fēcēs. Topotekāna-O-glikuronīds un N-demiltopotekāna-O-glikuronīds urīnā bija mazāk nekā 2,0%.

In vitro pētījumu dati, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas norāda, ka veidojas neliels daudzums N-demetilēta-topotekāna. *In vitro* topotekāns neinhibē cilvēka P450 enzīmus CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A4 vai CYP4A, ne arī cilvēka citosola enzīmus dihidropirimidīna vai ksantīna oksidāzi.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu (cisplatīns pirmajā dienā, topotekāns no pirmās līdz piektajai dienai), topotekāna klīrenss piektajā dienā bija samazinājies, salīdzinot ar pirmo dienu (19,1 l/h/m² salīdzinot ar 21,3 l/h/m² [n = 9]) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Plazmas klīrenss pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem (seruma bilirubīns no 1,5 līdz 10 mg/dl) samazinājās par apmēram 70%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Topotekāna eliminācijas pusperiods palielinājās par 30%, bet nebija acīmredzamu izkliedes tilpuma pārmaiņu. Topotekāna (aktīvā un neaktīvā forma) kopējais plazmas klīrenss pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem samazinājās tikai apmēram par 10%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem.

Plazmas klīrenss pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 41 līdz 60 ml/min) samazinājās par apmēram 67%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Izkliedes tilpums bija nedaudz samazināts un tādējādi eliminācijas pusperiods palielinājās tikai par 14%. Pacientiem ar vidēju nieru funkcijas traucējumu pakāpi 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 piecas 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 divu 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 robežas no 2,0 mg/m² līdz 5,2 mg/m² bērniem (n = 8), pusaudžiem (n = 3) un jauniem pieaugušajiem (n = 3) ar leikozi. Šajos pētījumos nebija būtiskas atšķirības topotekāna farmakokinētikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un leikozi, bet dati ir pārāk ierobežoti, lai varētu izdarīt noteiktus secinājumus.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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*. Pierādīts, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti žurkām un trušiem.

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

Topotekāna kancerogenitāte nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Flakons pirms atvēršanas
3 gadi.

Flakons pēc pirmās atvēršanas reizes

Ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir uzrādīta 14 dienas pie temperatūras no 20 °C līdz 25 °C, ja tas tiek uzglabāts ārējā iepakojumā, kas aizsargāts no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja flakons ir atvērts, to drīkst uzglabāt maksimāli 14 dienas pie temperatūras no 20 °C līdz 25 °C. Par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs zāļu lietotājs.

Atšķaidītam šķīdumam

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas, uzglabājot temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C un apkārtējā apgaismojuma apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atvērtu un atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

I klases caurspīdīgs stikla flakons (5 ml koncentrāta) ar pelēku butilgumijas aizbāzni un alumīnija blīvējumu ar noņemamu dzeltenu propilēna vāciņu un dzeltenu flakona gredzenveida apmali. Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārīgi piesardzības pasākumi

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

- personālam jābūt apmācītam zāļu šķīduma pagatavošanā;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- gatavojot šo zāļu šķīdumu, personālam jālieto aizsarglīdzekļi, tajā skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi;
- visus izlietotos līdzekļus, ieskaitot cimdus, jāievieto bīstamo atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā. Šķidruma atlikumu jāaizskalo ar lielu daudzumu ūdens;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, nekavējoties skalojot ar lielu ūdens daudzumu.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Ir jāpievērš uzmanība koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

Topotecan Eagle koncentrāts ir dzidrs dzeltens līdz oranžs šķīdums, un satur 3 mg/ml topotekāna, kura koncentrācija ir lielāka nekā citās topotekānu saturošās zāles intravenozai infūzijai.

Lietotājam ir jāziņo par jebkādu kļūdainu zāļu lietošanu.

Tālāk sniegtā devu tabula jāizmanto kā atsauce.

Norādījumi par sagatavošanu intravenozai ievadišanai sīkšūnu plaušu vēža gadījumā

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamai devai 1,5 mg/m ²		Samazinātai devai 1,25 mg/m ²		Samazinātai devai 1,0 mg/m ²	
	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Zāles vairs nav reģistrētas

Norādījumi par sagatavošanu intravenozai ievadišanai dzemdes kakla vēža gadījumā

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamai devai 0,75 mg/m ²		Samazinātai devai 0,60 mg/m ²		Samazinātai devai 0,45 mg/m ²	
	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Nepieciešama tālāka Topotecan Eagle atšķaidīšana ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9% w/v) šķīdumu injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5% w/v) šķīdumu injekcijām, lai iegūtu galīgo topotekāna koncentrāciju no 25 µg/ml līdz 50 µg/ml pacientiem paredzētā šķīduma infūzijām. Atšķaidīšana jāveic stingros aseptiskos apstākļos (piem., laminārās plūsmas skapī).

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietojie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Lielbritānija
Tālr.: +1 (201) 326-5324
Fakss: +1 (201) 391-2430

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/11/744/02

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 22/12/2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I) ATBILD
PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Lielbritānija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS ATTIECĪBĀ UZ REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta Reģistrācijas 1.8.1. modulī.

Riskvadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī apstiprinātajam riska vadības plānam (RVP) un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, kas saistīti ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc būtisku farmakovigilances vai riska mazināšanas rezultātu sasniegšanas;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

PADZ

Zāļu PADZ ciklam jāatbilst pusgada ciklam, kamēr CHMP nenolemj citādi.

• NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

Pirms zāļu nonākšanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par drošības informācijas paziņojuma saturu un formātu, tai skaitā par jebkādu turpmāko drošības informācijas paziņojumu nepieciešamību un laiku, kā arī par šādas informācijas izplatīšanas sarakstu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, lai zāļu nonākšanas tirgū brīdī visi veselības aprūpes speciālisti, kur varētu lietot un/vai nozīmēt *Topotecan Eagle*, saņemtu drošības informācijas paziņojumu.

Drošības informācijas paziņojumā jābūt šādai informācijai:

- par ārstēšanas kļūdas risku, kas rodas, lietojot augstāku koncentrāciju nekā oriģinālā zāļu atšķaidījuma koncentrācija, kas var radīt dzīvībai bīstamas sekas;
- norādei uz flakona gredzenveida apmali kā vizuālu šīs atšķirības atgādinājumu un brīdinājumu, ka to nedrīkst noņemt;

- par paredzamo pārdozēšanas ietekmi (piem., kaulu smadzeņu nomākumu);
- aicinājumam ziņot par notikušām ārstēšanas kļūdām un drošuma problēmām, kas varētu būt ārstēšanas kļūdas sekas;
- veidlapai, lai ziņotu par ārstēšanas kļūdām.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav registrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1 ml flakons****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Topotecan

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

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 3 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).
Katrs flakons satur 3 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā) 1 ml koncentrātā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sālsskābe (E507)
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai ievadīšanai. Pirms lietošanas atšķaidīt.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pievērsiet uzmanību koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Informāciju par atšķaidīta produkta derīguma termiņu skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 C. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/744/001

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, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

1 ml FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Topotecan
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas jāatšķaida.
Pirms lietošanas izlasiet instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Citotoksisks

Pievērsiet uzmanību koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.



Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS 5 ml vairākdevu flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Topotecan

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

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 3 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).
Katrs flakons satur 15 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā) 5 ml koncentrātā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sālsskābe (E507)
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
(3 mg/ml)
1 flakons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai ievadīšanai. Pirms lietošanas atšķaidīt.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

CITOTOKSISKS
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pievērsiet uzmanību koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Daudzdevu flakons: tiklīdz tas ir atvērts, uzglabāt maksimāli 14 dienas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C.

Atvērts: DD/MM/GGGG

Informāciju par atšķaidīta produkta derīguma termiņu skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/744/002

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, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**5 ml FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Topotecan
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas jāatšķaida.
Pirms lietošanas izlasiet instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Daudzdevu flakons: tiklīdz tas ir atvērts, uzglabāt maksimāli 24 dienas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C.

Atvērts: DD/MM/GGGG

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

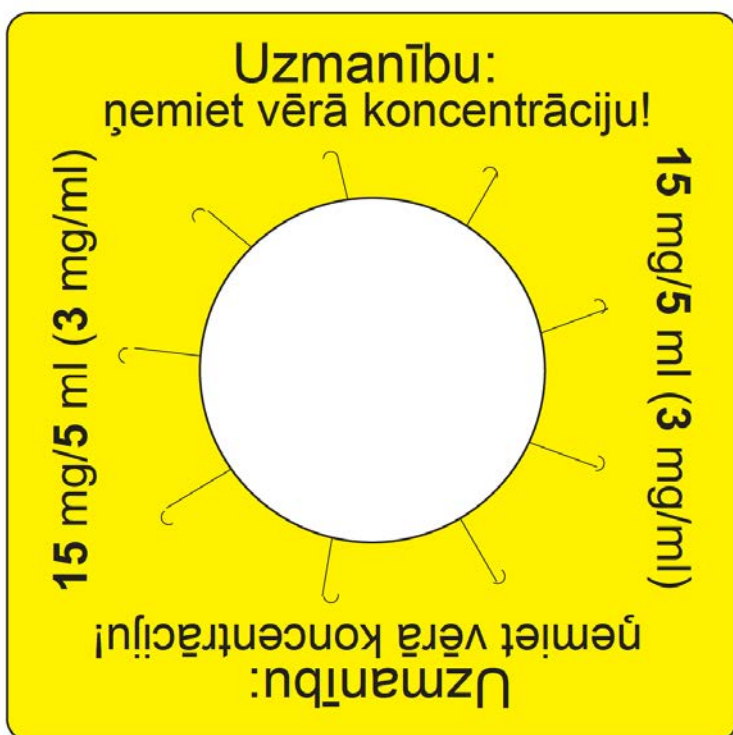
5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml
3 mg/ml

6. CITA

Citotoksisks

Pievērsiet uzmanību koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.



Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
topotecan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. **Kas ir Topotecan Eagle un kādam nolūkam to lieto**
2. **Pirms Topotecan Eagle lietošanas**
3. **Kā lietot Topotecan Eagle**
4. **Iespējamās blakusparādības**
5. **Kā uzglabāt Topotecan Eagle**
6. **Sīkāka informācija**

1. KAS IR TOPOTECAN EAGLE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Topotecan Eagle lieto, lai ārstētu:

- sīkšūnu plaušu vēzi, kas atkārtojas pēc ķīmijterapijas;
- progresējošu dzemdes kakla vēzi, ja ķirurģiska vai staru terapija nav iespējama. Šādā gadījumā to lieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par cisplatīnu.

2. PIRMS TOPOTECAN EAGLE LIETOŠANAS

Nelietojiet Topotecan Eagle šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret topotekānu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu, kas minēta apakšpunktā 6;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti, Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti pirms ārstēšanas ar Topotecan Eagle uzsākšanas;
- ja Jūsu asins šūnu skaits ir pārāk mazs. Jūsu ārsts to pārbaudīs.

Nelietojiet Topotecan Eagle, ja kāds no iepriekš minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Īpaša piesardzība, lietojot Topotecan Eagle, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Var būt nepieciešama Topotecan Eagle devas pielāgošana. Šīs zāles nav ieteicamas, ja Jums ir nopietni nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Var būt nepieciešama Topotecan Eagle devas pielāgošana. Šīs zāles nav ieteicamas, ja Jums ir nopietni aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir plaušu darbības traucējumi vai ja Jums iepriekš ir bijuši plaušu darbības traucējumi saistībā ar citu zāļu lietošanu vai staru terapiju. Tas ir tāpēc, ka, Jums ir lielāka nopietnu plaušu bojājumu (intersticiālas plaušu slimības) rašanās iespēja, lietojot Topotecan Eagle;
- ja Jums ir savādi zilumi vai asiņošana;
- ja jūtaties ļoti slims.

Ja kāds no iepriekš minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai neesat pārliecināts), pirms Topotecan Eagle lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Citu zāļu lietošana

Lūdzu, pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, un augu preparātus. Tas ir tāpēc, ka Topotecan Eagle var ietekmēt veidu, kā citas zāles darbojas. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Topotecan Eagle darbību.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

- Topotecan Eagle nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja esat grūtniece vai domājat, ka varētu būt stāvoklī, nekavējoties informējiet par to ārstu.
- Sievietēm, kuras var palikt stāvoklī, ir jālieto kontracepcijas līdzekļi, lai ārstēšanas laikā nepaliktu stāvoklī.
- Vīriešiem, kuri saņem Topotecan Eagle un kuri vēlas kļūt par bērna tēvu, ir jākonsultējas ar savu ārstu par ģimenes plānošanu.
- Nebarojiet bērnu ar krūti Topotecan Eagle lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Topotecan Eagle var izraisīt nogurumu vai nespēku. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

3. KĀ LIETOT TOPOTECAN EAGLE

Cik daudz zāļu Jūs saņemsiet

Jūsu Topotecan Eagle deva būs atkarīga no:

- ārstētās slimības;
- ķermeņa laukuma lieluma (kvadrātmetros jeb m^2 mērīts virsmas laukums);
- asins analīžu rezultātiem pirms ārstēšanas un tās laikā;
- to, cik labi organisms reaģē uz zālēm.

Sīkšņu plaušu vēzis

- Parastā deva ir 1,5 mg zāļu uz katru ķermeņa virsmas kvadrātmetru.
- Zāles tiek lietotas reizi dienā 5 dienas.
- Šis ārstēšanas cikls parasti tiek atkārtots ik pēc 3 nedēļām.

Dzemdes kakla vēzis

- Parastā deva ir 0,75 mg zāļu uz katru ķermeņa virsmas kvadrātmetru.
- Zāles tiek lietotas reizi dienā 3 dienas.
- Šis ārstēšanas cikls parasti tiek atkārtots ik pēc 3 nedēļām.

Dzemdes kakla vēža ārstēšanai Topotecan Eagle kombinē ar citām zālēm — cisplatīnu.

Papildinformāciju par cisplatīnu skatīt tā lietošanas instrukcijā.

Topotecan Eagle lietošana bērniem ir ierobežota. Tas nozīmē, ka ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama.

Ja jums ir kādi citi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

Kā zāles Topotecan Eagle tiek sagatavotas

Topotecan Eagle tiek piegādātas kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Topotekāna koncentrācija ir augstāka (3 mg/ml) nekā citās topotekānu saturošās zālēs. Pirms ievadīšanas koncentrāts ir jāatšķaida.

Kā Topotecan Eagle lieto

Topotecan Eagle parasti ievada ārsts vai medmāsa:

- pilieni (infūzijas) veidā aptuveni 30 minūtes;
- parasti rokā.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Topotecan Eagle var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šo blakusparādību rašanās iespējamība ir šāda:

- ļoti bieži skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10;
- bieži skar no 1 līdz 10 lietotājiem no 100;
- retāk skar no 1 līdz 10 lietotājiem no 1000;
- reti skar no 1 līdz 10 lietotājiem no 10 000;
- ļoti reti skar mazāk nekā 1 lietotāju no 10 000;
- nav zināmi biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt kādu no šādām nopietnām blakusparādībām. Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Infekcijas** (ļoti bieži) – jo Topotecan Eagle var samazināt organisma spējas cīnīties ar infekcijām.

Pazīmes ir šādas:

- drudzis;
- vispārējā veselības stāvokļa pēkšņs pasliktinājums;
- iekaisis kakls vai dedzinoša sajūta urinācijas laikā;
- spēcīgas sāpes vēderā, drudzis un, iespējams, caureja (retos gadījumos kopā ar asinīm) – tas var norādīt uz zarnu iekaisumu (neitropēniskais kolīts).

- **Plaušu iekaisums** (reti) ar šādām pazīmēm:

- apgrūtināta elpošana;
- klepus;
- drudzis.

Jums ir lielāka nopietnu plaušu bojājumu (intersticiālas plaušu slimības) rašanās iespēja, ja Jums jau ir plaušu darbības traucējumi vai ir bijušas plaušu darbības traucējumi no citu zāļu lietošanas vai staru terapijas.

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

- Vispārēja vājuma un noguruma sajūta. Tas var norādīt uz sarkano asins šūnu skaita samazināšanos (anēmiju). Dažos gadījumos var būt nepieciešama asins pārliešana.
- Neparasti zilumi vai asiņošana, dažreiz smaga. To izraisa asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazināšanās.
- Normām neatbilstošs balto asins šūnu skaits (neitropēnija), kam var sekot drudzis un infekcijas pazīmes (febrilā neitropēnija).
- Svara zudums, apetītes trūkums, nogurums vai nespēks.
- Slikta vispārējā pašsajūta un nelaba dūša, caureja, sāpes vēderā, aizcietējums.
- Mutes, rīkles, mēles vai smaganu iekaisums un čūlas (mukozīts).
- Augsta ķermeņa temperatūra (drudzis).
- Infekcijas.
- Matu izkrišana.

Bieži sastopamas blakusparādības

- Vidēji izteikta alerģiska reakcija (tostarp izsitumi).
- Dzeltena āda (dzelte), ko izraisa aknu bojājums.
- Nieze.
- Smaga infekcija (sepsis - asins saindēšanās).
- Slikta pašsajūta (vārgums).

Reti sastopamas blakusparādības

- Smaga alerģiska (anafilaktiska) reakcija, izraisot lūpu, sejas vai kakla uztūkumu, radot apgrūtinātu elpošanu, ādas izsitumus vai nātreni, anafilaktisko šoku (ievērojama asinsspiediena pazemināšanās, bālums, uzbudinājums, vājš pulss, apziņas traucējumi).

- Pēkšņs ādas un gļotādu (piem., rīkles vai mēles) pietūkums no šķidruma uzkrāšanās (angioneirotiskā tūska).
- Niezoši izsitumi (vai nātrene).

Ļoti reti sastopamas blakusparādības

- Vidēji izteiktas sāpes un iekaisums injekcijas vietā, jo zāles tiek nejauši ievadītas apkārtējos audos (ekstravazācija), piemēram, noplūdes dēļ.

Ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai medmāsai.

Ja Jums tiek ārstēts dzemdes kakla vēzis, Jums var būt blakusparādības no citām zālēm (cisplatīna), ko lietosiet kopā ar Topotecan Eagle.

5. KĀ UZGLABĀT TOPOTECAN EAGLE

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Topotecan Eagle pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

Atšķaidīts šķīdums

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 no 20 °C līdz 25 °C un apkārtējā apgaismojuma apstākļos.

Nelietot Topotecan Eagle, ja pamanāt kādas redzamās daļiņas vai šķīdums nav dzidrs .

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Ārstam ir jāiznīcina vairs nevajadzīgās zāles. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Topotecan Eagle satur

- Aktīvā viela ir topotekāns.
- Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 3 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).
- Katrs 1 ml vienas devas flakons satur 3 mg topotekāna.
- Citas sastāvdaļas ir: sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Topotecan Eagle ārējais izskats un iepakojums

- Topotecan Eagle ir dzidrs dzeltens līdz oranžs šķidrums caurspīdīgā stikla flakonā ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija blīvējumu ar noņemamu zilu propilēna vāciņu un dzeltenu flakona gredzenveida apmali.
- Topotecan Eagle tiek piegādātas kastītēs, kas ietver 1 flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk minētā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Norādījumi par Topotecan Eagle izšķīdināšanu, uzglabāšanu un atkritumu likvidēšanu

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Topotekāna koncentrācija zālēs Topotecan Eagle atšķiras no koncentrācijas citās topotekānu saturošās zālēs. Ir jārikojas uzmanīgi, lai nodrošinātu atbilstošu atšķaidīšanu, tādējādi iegūstot paredzamo devu, kas jāpārbauda pirms ievadīšanas pacientam.

Jāievēro parastās prasības par pareizu rīkošanos ar pretaudzēju zālēm un to iznīcināšanu:

- personālam jābūt apmācītam zāļu šķīduma pagatavošanā;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- gatavojot šo zāļu šķīdumu, personālam jālieto aizsarglīdzekļi, tajā skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi;
- visus ievadīšanai vai tīrīšanai izmantotos līdzekļus, ieskaitot cimdus, jāievieto bīstamo atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā;
- šķīduma atlikumu var aizskalot ar lielu daudzumu ūdens;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, nekavējoties skalojot ar lielu ūdens daudzumu.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Ir jāpievērš uzmanība koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

Topotecan Eagle koncentrāts ir dzidrs dzeltens līdz oranžs šķīdums un satur 3 mg/ml topotekāna, kura koncentrācija ir augstāka nekā citās topotekānu saturošās zālēs intravenozai infūzijai.

Lietotājam ir jāziņo par jebkādu kļūdainu zāļu lietošanu.

Atsaucei jāizmanto sekojoša devu tabula.

Norādījumi par sagatavošanu intravenozai ievadišanai sīkšūnu plaušu vēža gadījumā

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamai devai 1,5 mg/m ²		Samazinātai devai 1,25 mg/m ²		Samazinātai devai 1,0 mg/m ²	
	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Zāles vairs nav reģistrētas

Norādījumi par sagatavošanu intravenozai ievadišanai dzemdes kakla vēža gadījumā

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamai devai 0,75 mg/m ²		Samazinātai devai 0,60 mg/m ²		Samazinātai devai 0,45 mg/m ²	
	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Nepieciešama tālāka Topotecan Eagle atšķaidīšana ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9% w/v) šķīduma injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5% w/v) šķīduma injekcijām, lai iegūtu galīgo topotekāna koncentrāciju no 25 µg/ml līdz 50 µg/ml pacientiem paredzētā šķīduma infūzijām. Atšķaidīšana jāveic stingros aseptiskos apstākļos (piem., laminārās plūsmas skapī).

Atšķaidītā šķīduma uzglabāšana

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas, uzglabājot temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C un apkārtējā apgaismojuma apstākļos.

Likvidēšana

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml ir paredzētas vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
topotecan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. **Kas ir Topotecan Eagle un kādam nolūkam to lieto**
2. **Pirms Topotecan Eagle lietošanas**
3. **Kā lietot Topotecan Eagle**
4. **Iespējamās blakusparādības**
5. **Kā uzglabāt Topotecan Eagle**
6. **Sīkāka informācija**

1. KAS IR TOPOTECAN EAGLE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Topotecan Eagle lieto, lai ārstētu:

- sīkšūnu plaušu vēzi, kas atkārtojas pēc ķīmijterapijas;
- progresējošu dzemdes kakla vēzi, ja ķirurģiska vai staru terapija nav iespējama. Šādā gadījumā to lieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par cisplatīnu.

2. PIRMS TOPOTECAN EAGLE LIETOŠANAS

Nelietojiet Topotecan Eagle šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret topotekānu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu, kas minēta apakšpunktā 6;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti, Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti pirms ārstēšanas ar Topotecan Eagle uzsākšanas;
- ja Jūsu asins šūnu skaits ir pārāk mazs. Jūsu ārsts to pārbaudīs.

→ Nelietojiet Topotecan Eagle, ja kāds no iepriekš minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Īpaša piesardzība, lietojot Topotecan Eagle, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Var būt nepieciešama Topotecan Eagle devas pielāgošana. Šīs zāles nav ieteicamas, ja Jums ir nopietni nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Var būt nepieciešama Topotecan Eagle devas pielāgošana. Šīs zāles nav ieteicamas, ja Jums ir nopietni aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir plaušu darbības traucējumi vai ja Jums iepriekš ir bijuši plaušu darbības traucējumi saistībā ar citu zāļu lietošanu vai staru terapiju. Tas ir tāpēc, ka, Jums ir lielāka nopietnu plaušu bojājumu (intersticiālas plaušu slimības) rašanās iespēja, lietojot Topotecan Eagle;
- ja Jums ir savādi zilumi vai asiņošana;
- ja jūtaties ļoti slims.

Ja kāds no iepriekš minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai neesat pārliecināts), pirms Topotecan Eagle lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Citu zāļu lietošana

Lūdzu, pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, un augu preparātus. Tas ir tāpēc, ka Topotecan Eagle var ietekmēt veidu, kā citas zāles darbojas. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Topotecan Eagle darbību.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

- Topotecan Eagle nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja esat grūtniece vai domājat, ka varētu būt stāvoklī, nekavējoties informējiet par to ārstu.
- Sievietēm, kuras var palikt stāvoklī, ir jālieto kontracepcijas līdzekļi, lai ārstēšanas laikā nepaliktu stāvoklī.
- Vīriešiem, kuri saņem Topotecan Eagle un kuri vēlas kļūt par bērna tēvu, ir jākonsultējas ar savu ārstu par ģimenes plānošanu.
- Nebarojiet bērnu ar krūti Topotecan Eagle lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Topotecan Eagle var izraisīt nogurumu vai nespēku. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

3. KĀ LIETOT TOPOTECAN EAGLE

Cik daudz zāļu Jūs saņemsiet

Jūsu Topotecan Eagle deva būs atkarīga no:

- ārstētās slimības;
- ķermeņa laukuma lieluma (kvadrātmetros jeb m^2 mērīts virsmas laukums);
- asins analīžu rezultātiem pirms ārstēšanas un tās laikā;
- to, cik labi organisms reaģē uz zālēm.

Sīkšņu plaušu vēzis

- Parastā deva ir 1,5 mg zāļu uz katru ķermeņa virsmas kvadrātmētru.
- Zāles tiek lietotas reizi dienā 5 dienas.
- Šis ārstēšanas cikls parasti tiek atkārtots ik pēc 3 nedēļām.

Dzemdes kakla vēzis

- Parastā deva ir 0,75 mg zāļu uz katru ķermeņa virsmas kvadrātmētru.
- Zāles tiek lietotas reizi dienā 3 dienas.
- Šis ārstēšanas cikls parasti tiek atkārtots ik pēc 3 nedēļām.

Dzemdes kakla vēža ārstēšanai zāles Topotecan Eagle kombinē ar citām zālēm — cisplatīnu. Papildinformāciju par cisplatīnu skatīt tā lietošanas instrukcijā.

Topotecan Eagle lietošana bērniem ir ierobežota. Tas nozīmē, ka ārstēšana ar šīm zālēm nav ieteicama. Ja jums ir kādi citi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai medmāsai.

Kā Topotecan Eagle tiek sagatavotas

Topotecan Eagle tiek piegādātas kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Topotekāna koncentrācija ir augstāka (3 mg/ml) nekā citās topotekānu saturošās zālēs. Pirms ievadīšanas koncentrāts ir jāatšķaida.

Kā Topotecan Eagle lieto

Topotecan Eagle parasti ievada ārsti vai medmāsa:

- pilieni (infūzijas) veidā aptuveni 30 minūtes;
- parasti rokā.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Topotecan Eagle var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šo blakusparādību rašanās iespējamība ir šāda:

- ļoti bieži skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10;
- bieži skar no 1 līdz 10 lietotājiem no 100;
- retāk skar no 1 līdz 10 lietotājiem no 1000;
- reti skar no 1 līdz 10 lietotājiem no 10 000;
- ļoti reti skar mazāk nekā 1 lietotāju no 10 000;
- nav zināmi biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt kādu no šādām nopietnām blakusparādībām. Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:

- **Infekcijas** (ļoti bieži) – jo Topotecan Eagle var samazināt organisma spējas cīnīties ar infekcijām. Pazīmes ir šādas:
 - drudzis;
 - vispārējā veselības stāvokļa pēkšņs pasliktinājums;
 - iekaisis kakls vai dedzinoša sajūta urinācijas laikā;
 - spēcīgas sāpes vēderā, drudzis un, iespējams, caureja (retos gadījumos kopā ar asinīm) – tas var norādīt uz zarnu iekaisumu (neitropēniskais kolīts).
- **Plaušu iekaisums** (reti) ar šādām pazīmēm:
 - apgrūtināta elpošana;
 - klepus;
 - drudzis.

Jums ir lielāka nopietnu plaušu bojājumu (intersticiālās plaušu slimības) rašanās iespēja, ja Jums jau ir plaušu darbības traucējumi vai ir bijušas plaušu darbības traucējumi no citu zāļu lietošanas vai staru terapijas.

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

- Vispārēja vājuma un noguruma sajūta. Tas var norādīt uz sarkano asins šūnu skaita samazināšanos (anēmiju). Dažos gadījumos var būt nepieciešama asins pārliešana.
- Neparasti zilumi vai asiņošana, dažreiz smaga. To izraisa asins recēšanas šūnu (trombocītu) skaita samazināšanās.
- Normām neatbilstoši zems balto asins šūnu skaits (neitropēnija), kam var sekot drudzis un infekcijas pazīmes (febrilā neitropēnija).
- Svara zudums, apetītes trūkums, nogurums vai nespēks.
- Slikta vispārējā pašsajūta un nelaba dūša, caureja, sāpes vēderā, aizcietējums.
- Mutes, rīkles, mēles vai smaganu iekaisums un čūlas (mukozīts).
- Augsta ķermeņa temperatūra (drudzis).
- Infekcijas.
- Matu izkrišana.

Bieži sastopamas blakusparādības

- Vidēji izteikta alerģiska reakcija (tostarp izsitumi).
- Dzeltena āda (dzelte), ko izraisa aknu bojājums.
- Nieze.
- Smaga infekcija (sepsis - asins saindēšanās).
- Slikta pašsajūta (vārgums).

Reti sastopamas blakusparādības

- Smaga alerģiska (anafilaktiska) reakcija, izraisot lūpu, sejas vai kakla uztūkumu, radot izteikti apgrūtinātu elpošanu, ādas izsitumus vai nātreni, anafilaktisko šoku (ievērojama asinsspiediena pazemināšanās, bālums, uzbudinājums, vājš pulss, apziņas traucējumi).
- Pēkšņs ādas un gļotādu (piem., rīkles vai mēles) pietūkums, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās (angioneirotiskā tūska).
- Niezoši izsitumi (vai nātrene).

Ļoti reti sastopamas blakusparādības

- Vidēji izteiktas sāpes un iekaisums injekcijas vietā, jo zāles tiek nejauši ievadītas apkārtējos audos (ekstravazācija), piemēram, noplūdes dēļ.

Ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst nopietna vai novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai medmāsai.

Ja Jums tiek ārstēts dzemdes kakla vēzis, Jums var būt blakusparādības no citām zālēm (cisplatīna), ko lietosiet kopā ar Topotecan Eagle.

5. KĀ UZGLABĀT TOPOTECAN EAGLE

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Topotecan Eagle pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Flakoni pēc pirmās atvēršanas reizes Ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir uzrādīta 14 dienas pie temperatūras no 20 °C līdz 25 °C, ja tas tiek uzglabāts ārējā kartona iepakojumā, kas aizsargāts no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja flakons ir atvērts, to drīkst uzglabāt maksimāli 14 dienas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C. Par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs zāļu lietotājs.

Atšķaidīts šķīdums

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 no 20 °C līdz 25 °C un apkārtējā apgaismojuma apstākļos.

Nelietot Topotecan Eagle, ja pamanāt kādas redzamās daļiņas vai šķīdums nav dzidrs.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Ārstam ir jāiznīcina vairs nevajadzīgās zāles. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Topotecan Eagle satur

- Aktīvā viela ir topotekāns.
- Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 3 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā). Katrs 5 ml daudzdevu flakons satur 15 mg topotekāna.
- Citas sastāvdaļas ir: sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Topotecan Eagle ārējais izskats un iepakojums

- Topotecan Eagle ir dzidrs dzeltens līdz oranžs šķidrums caurspīdīgā stikla flakonā ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija blīvējumu ar noņemamu dzeltenu propilēna vāciņu un dzeltenu flakona gredzenveida apmali.
- Topotecan Eagle tiek piegādātas kastītēs, kas ietver 1 flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

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

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk minētā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Norādījumi par Topotecan Eagle izšķīdināšanu, uzglabāšanu un atkritumu likvidēšanu

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Topotekāna koncentrācija zālēs Topotecan Eagle atšķiras no koncentrācijas citās topotekānu saturošās zālēs. Ir jārikojas uzmanīgi, lai nodrošinātu atbilstošu atšķaidīšanu, tādējādi iegūstot paredzamo devu, kas jāpārbauda pirms ievadīšanas pacientam.

Jāievēro parastās prasības par pareizu rīkošanos ar pretaudzēju zālēm un to iznīcināšanu:

- personālam jābūt apmācītam zāļu šķīduma pagatavošanai;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- gatavojot šo zāļu šķīdumu, personālam jālieto aizsarglīdzekļi, tajā skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi;
- visus ievadīšanai vai tīrīšanai izmantotos līdzekļus, ieskaitot cimdus, jāievieto bīstamo atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā;
- šķīduma atlikumu var aizskalot ar lielu daudzumu ūdens;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, nekavējoties skalojot ar lielu ūdens daudzumu.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Ir jāpievērš uzmanība koncentrācijai, citādi var rasties dzīvībai bīstama pārdozēšana.

Topotecan Eagle koncentrāts ir dzidrs dzeltens līdz oranžs šķīdums un satur 3 mg/ml topotekāna, kura koncentrācija ir lielāka nekā citās topotekānu saturošās zālēs intravenozai infūzijai.

Lietotājam ir jāziņo par jebkādu kļūdainu zāļu lietošanu.

Tālāk sniegtā devu tabula jāizmanto kā atsauce.

Norādījumi par sagatavošanu intravenozai ievadišanai sīkšūnu plaušu vēža gadījumā

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamai devai 1,5 mg/m ²		Samazinātai devai 1,25 mg/m ²		Samazinātai devai 1,0 mg/m ²	
	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Zāles vairs nav reģistrētas

Norādījumi par sagatavošanu intravenozai ievadišanai sīkšūnu plaušu vēža gadījumā

Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Ieteicamai devai 0,75 mg/m ²		Samazinātai devai 0,60 mg/m ²		Samazinātai devai 0,45 mg/m ²	
	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)	Nepieciešamais šķīduma tilpums (ml)	Kopējā deva (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Nepieciešama tālākā Topotecan Eagle atšķaidīšana ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9% w/v) šķīduma injekcijām vai glikozes 50 mg/ml (5% w/v) šķīduma injekcijām, lai iegūtu galīgo topotekāna koncentrāciju no 25 µg/ml līdz 50 µg/ml pacientiem paredzētā šķīduma infūzijām. Atšķaidīšana jāveic stingros aseptiskos apstākļos (piem., laminārās plūsmas skapī).

Atšķaidītā šķīduma uzglabāšana

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 no 20 °C līdz 25 °C un apkārtējā apgaismojuma apstākļos.

Flakons pēc pirmās atvēršanas reizes

Ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte ir uzrādīta 14 dienas pie temperatūras no 20 °C līdz 25 °C, ja tas tiek uzglabāts ārējā kartona iepakojumā, kas aizsargāts no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja flakons ir atvērts, to drīkst uzglabāt maksimāli 14 dienas pie temperatūras no 20 °C līdz 25 °C. Par citu uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs zāļu lietotājs.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.