I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 1 mg topotekāna (*Topotecan)* (hidrohlorīda veidā).
Katrs 4 ml flakons ar koncentrātu satur 4 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, dzeltens līdz dzeltenīgi zaļš šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Topotekāns monoterapijā ir indicēts:
- pacientēm ar metastatisku olnīcu vēzi, ja pirmās izvēles terapija vai tai sekojoša terapija bijusi nesekmīga;
- pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēža (SŠPV) recidīvu, kuriem atkārtota ārstēšana ar pirmās izvēles līdzekļiem nav uzskatāma par lietderīgu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Pirms lietošanas topotekāns jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas

Ja topotekāns tiek lietots kopā kombinācijā ar cisplatīnu, jāiepazīstas ar pilnu cisplatīna zāļu aprakstu.

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

Olnīcu un sīkšūnu plaušu vēzis

Sākumdeva
Ieteicamā topotekāna deva ir 1,5 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 4.8.

un 5.1. apakšpunktu).

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

Onkoloģijā neitropēnijas ārstēšanas standarta prakse ir vai nu nozīmēt topotekānu kopā ar citām zālēm (piem., G-CSF), vai arī samazināt topotekāna devu, lai saglabātu neitrofilo leikocītu skaitu.

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

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

Dzemdes kakla vēzis

Sākumdeva
Ieteicamā topotekāna deva ir 0,75 mg/m^2/dienā, ko ievada 1., 2. un 3. dienā intravenozā infūzijā 30 minūšu laikā. Cisplatīnu intravenozā infūzijā 50 mg/m^2 dienā ievada 1. dienā pēc topotekāna devas ievadīšanas. Šo ārstēšanas shēmu atkārto ik pēc 21 dienas līdz veikti seši kursi vai līdz slimības progresēšanai.

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

Onkoloģijā neitropēnijas ārstēšanas standarta prakse ir vai nu nozīmēt topotekānu kopā ar citām zālēm (piem., G-CSF), vai arī samazināt topotekāna devu, lai saglabātu neitrofilo leikocītu skaitu.

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

Līdzīgi devas jāsamazina, ja trombocītu skaits samazinās vairāk par 25 x 10^9/l.

Īpašas populācijas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Monoterapija (olnīcu un sīkšūnu plaušu vēzis)
Dati, lai ieteiktu zāļu lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <20 ml/min), nav pietiekami.Topotekāna lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ierobežoti dati liecina, ka pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas ir jāsamazina. Ieteicamā topotekāna deva monoterapijā pacientiem ar olnīcu vai sīkšūnu plaušu vēzi un kreatinīna klīrensu no 20 līdz 39 ml/min ir 0,75 mg/m^2/dienā piecas dienas pēc kārtas.

Kombinētā terapija (dzemdes kakla vēzis)
Klīniskajos pētījumos, lietojot topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu dzemdes kakla vēža ārstēšanai, terapija tika uzsākta tikai pacientēm, kurām kreatinīna līmenis serumā bija mazāks vai vienāds ar

1,5 mg/dl. Ja topotekāna/cisplatīna kombinētās terapijas laikā kreatinīna līmenis serumā pārsniedz 1,5 mg/dl, ieteicams iepazīties ar pilnu zāļu aprakstu, lai saņemtu ieteikumus par cisplatīna devas samazināšanu/lietošanas turpināšanu. Ja cisplatīna lietošana tiek pārtraukta, nav pietiekamas informācijas par topotekāna monoterapijas turpināšanu pacientēm ar dzemdes kakla vēzi.

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

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

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

Lietošanas veids

Pirms lietošanas topotekāns ir jāizšķīdina un pēc tam jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta pacientiem:
- ar smagu paaugstinātas jutības reakciju pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām anamnēzē;
- sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- ar jau esošu smagu kaulu smadzeņu nomākumu pirms pirmā terapijas kursa uzsākšanas, ko apliecina neitrofilo leikocītu skaits <1,5x10^9/l un/vai trombocītu skaits <100 x 10^9/l.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

Topotekāns ir saistīts ar ziņojumiem par intersticiālu plaušu slimību (IPS), kas dažkārt bijusi letāla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatā esošie riska faktori ietver IPS, plaušu fibrozi, plaušu vēzi, krūškurvja apstarošanu anamnēzē un pneimotoksisku vielu 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 Topotecan Hospira, piemēram, gadījumos, kad tiek apsvērta terapija pacientiem ar paaugstinātu audzēja asiņošanas risku.

Kā sagaidāms, pacientiem ar sliktāku vispārējo stāvokli (*Performance Status* jeb PS>1) ir vājāka reakcija uz terapiju un palielināta komplikāciju sastopamība, piemēram, drudža, infekcijas un sepses (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā rūpīgi jānovērtē pacienta vispārējais stāvoklis (PS), lai pārliecinātos, ka tas nepasliktinās līdz PS 3.

Pieredze par topotekāna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <20 ml/min) vai cirozes izraisītiem smagiem aknu darbības traucējumiem (seruma bilirubīns ≥10 mg/dl) gadījumā nav pietiekama. Šīm pacientu grupām topotekāna lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nelielam skaitam pacientu ar aknu darbības traucējumiem (seruma bilirubīns no 1,5 līdz 10 mg/dl) topotekāns tika ievadīts intravenozi 1,5 mg/m^2 piecas dienas katru trešo nedēļu. Tika novērota topotekāna klīrensa mazināšanās, taču dati nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām šai pacientu grupai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Informācija par palīgvielām

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas". Tomēr, ja Topotecan Hospira atšķaidīšanai pirms ievadīšanas tiek izmantots sāls šķīdums (0,9% sv./tilp. nātrija hlorīda šķīduma), saņemtā nātrija deva būs lielāka.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi cilvēkiem *in vivo* nav veikti.

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

Kombinējot topotekānu ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, panesamības uzlabošanai var būt nepieciešama visu šo zāļu devas samazināšana. Tomēr, kombinējot ar platīnu saturošiem līdzekļiem, pastāv noteikta, no secības atkarīga mijiedarbība, kas atšķiras, ordinējot platīnu saturošas zāles topotekāna lietošanas 1. vai 5. dienā. Ja cisplatīns vai karboplatīns tiek ordinēts topotekāna lietošanas 1. dienā, panesamības uzlabošanai jāordinē mazāka zāļu deva nekā tad, ja platīnu saturošu zāļu lietošanu uzsāk topotekāna lietošanas 5. dienā.

13 pacientēm ar olnīcu vēzi, kurām ievadīja topotekānu (0,75 mg/ m^2 dienā 5 dienas pēc kārtas) un cisplatīnu (60 mg/m^2 dienā 1. dienā), 5. dienā novēroja nelielu AUC (12%, n = 9) un C_{max} (23%, n = 11) paaugstināšanos. Šī paaugstināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes / kontracepcija vīriešiem un sievietēm
Preklīniskie pētījumi pierāda, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti un malformācijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var kaitēt auglim, tādēļ sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības topotekāna terapijas laikā.

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

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar topotekānu laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Vīriešiem topotekāna lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neradīt bērnu.

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

Barošana ar krūti
Topotekāns ir kontrindicēts, barojot bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lai gan nav zināms, vai topotekāns izdalās cilvēka pienā, uzsākot terapiju, bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. 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 sīkšūnu plaušu vēža recidīvu, devu ierobežojošais faktors topotekāna monoterapijā bija hematoloģiskā toksicitāte. Tas bija paredzams un atgriezenisks. Nenovēroja nekādas kumulatīvas hematoloģiskās vai nehematoloģiskās toksicitātes pazīmes.

Topotekāna drošuma 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.

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

Apvienotie drošuma dati par topotekānu monoterapijā sniegti zemāk.

Nevēlamās blakusparādības zemāk esošajā tabulā ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma (visi ziņotie gadījumi). Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1000 līdz <1/100); reti (≥1/10000 līdz <1/1000); ļoti reti (<1/10000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži Bieži	Infekcija Sepse[1]
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Febrilā neitropēnija, neitropēnija (skatīt Kuņģa – zarnu trakta traucējumi), trombocitopēnija, anēmija, leikopēnija
Bieži	Pancitopēnija
Nav zināmi	Smaga asiņošana (saistībā ar trombocitopēniju)
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipersensitivitātes reakcija, ieskaitot izsitumus
Reti	Anafilaktiska reakcija, angioedēma, nātrene
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija (kas var būt smaga)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Reti	Intersticiāla plaušu slimība (dažos gadījumos ar letālu iznākumu)

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana un caureja (visas šīs izpausmes var būt smagas), aizcietējums, sāpes vēderā[2], mukozīts
Nav zināmi	Kuņģa-zarnu trakta perforācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Alopēcija
Bieži	Nieze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Pireksija, astēnija, nespēks
Bieži Ļoti reti	Savārgums Ekstravazācija[3]
Nav zināmi	Gļotādas iekaisums

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

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

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

Hematoloģiskās

Neitropēnija
Smaga (neitrofilo leikocītu skaits <0,5x10^9/l), pirmā kursa laikā novērota 55% pacientu, ar ilgumu ≥septiņas dienas - 20% pacientu un kopumā 77% pacientu (39% ārstēšanas kursu). Saistībā ar smagu neitropēniju drudzis un infekcijas attīstījās 16% pacientu pirmā kursa laikā un kopumā 23% pacientu (6% no ārstēšanas kursiem). Mediānais laiks līdz smagas neitropēnijas sākumam bija deviņas dienas un mediānais ilgums - septiņas dienas. Smaga neitropēnija, kas ilga vairāk nekā septiņas dienas, novērota kopumā 11% ārstēšanas kursu. No visiem klīniskajos pētījumos ārstētajiem pacientiem (ieskaitot gan ar smagu neitropēniju, gan tos, 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 4.4. apakšpunktu).

Trombocitopēnija
Smaga (trombocītu skaits mazāk par 25x10^9/l) 25% pacientu (8% kursu); vidēji smaga (trombocītu skaits no 25,0 līdz 50,0 x10^9/l) 25% pacientu (15% kursu). Mediānais laiks līdz smagas trombocitopēnijas sākumam bija 15 dienas un mediānais ilgums – piecas dienas. Trombocītu masas pārliešanas izdarītas 4% kursu. Ziņojumi par nopietnām sekām saistībā ar trombocitopēniju, tai skaitā letāliem iznākumiem audzēja asiņošanas rezultātā, ir saņemti reti.

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

Nehematoloģiskās

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

4% pacientu novēroja vieglas sāpes vēderā.

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

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.

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

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

Topotekāna pretvēža iedarbība ietver topoizomerāzes-1 (enzīms, kas cieši saistīts ar DNS replikāciju, jo tas 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 topotekāna topoizomerāzes-1 inhibīcijas sekas ir ar proteīniem saistītās vienpavediena DNS pārtrūkšana.

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

Atbildes reakcijas rādītājs visā olnīcu vēža terapijas programmā (n = 392, visas iepriekš ārstētas ar cisplatīnu vai cisplatīnu un paklitakselu) bija 16%. Vidējais laiks līdz atbildes reakcijai klīniskajos pētījumos bija 7,6 – 11,6 nedēļas. Pacientēm, kas bija refraktāras pret cisplatīna terapiju vai kurām recidīvs parādījās trīs mēnešu laikā pēc cisplatīna terapijas (n = 186), atbildes reakcijas rādītājs bija 10%.

Šie dati jāvērtē kontekstā ar zāļu kopējo drošuma raksturojumu, sevišķi nozīmīgo hematoloģisko toksicitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Papildu retrospektīvs pētījums tika veikts 523 recidivējoša olnīcu vēža pacientēm. Kopumā tika novērotas 87 pilnīgas un daļējas atbildes reakcijas, no kurām 13 sākās piektajā un sestajā ciklā un trīs sākās vēlāk. No pacientēm, kas saņēma vairāk nekā sešus terapijas ciklus, 91% pabeidza pētījumu kā plānots vai arī tika ārstētas, līdz tika panākta slimības stāvokļa uzlabošanās; tikai 3% pārtrauca ārstēšanos blakusparādību dēļ.

Recidivējošs SŠPV
III fāzes pētījumā (pētījums 478) tika salīdzināts iekšķīgi lietojamais topotekāns kopā ar labāko uzturošo aprūpi [BSC – *Basic Supportive Care*] (n = 71) un BSC viena pati (n = 70) pacientiem, kuriem pēc pirmās izvēles terapijas saņemšanas attīstījās recidīvs (mediānais laiks līdz slimības progresēšanai [TTP] kopš pirmās izvēles terapijas: 84 dienas iekšķīgi lietojama topotekāna + BSC saņēmējiem, 90 dienas - BSC saņēmējiem), un kuriem atkārtota intravenoza ķīmijterapija netika uzskatīta par lietderīgu. Pacientiem iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, 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). Mediānā 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 II fāzes pētījums (Pētījums 065) un viens III fāzes pētījums (Pētījums 396) (skatīt 1. tabulu). Pacientu pašu ziņojumos pēc nemaskētu simptomu skalas vērtējuma abos šajos pētījumos gan iekšķīgi lietojamais, gan intravenozi ievadāmais topotekāns bija saistīts ar līdzīgu simptomu samazināšanos pacientiem ar recidivējošu, jutīgu SŠPV.

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

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

	Pētījums 065		Pētījums 396	
	Iekšķīgi lietots topotekāns	**Intravenozi ievadīts** topotekāns	**Iekšķīgi lietots** topotekāns	**Intravenozi ievadīts** topotekāns
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Atbildes reakcijas rādītāja starpība (95% TI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediānais laiks līdz slimības progresēšanai (nedēļas) (95% TI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = kopējais ārstēto pacientu skaits
TI = ticamības intervāls

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

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

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

Dzemdes kakla vēzis
Randomizētā, salīdzinošā III fāzes pētījumā, ko veica *Gynaecological Oncology Group* (GOG 0179), topotekāns ar cisplatīnu (n = 147) tika salīdzināts ar cisplatīna monoterapiju (n = 146) histoloģiski apstiprināta persistējoša, recidivējoša vai IVB stadijas dzemdes kakla vēža ārstēšanā, ja 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 1. dienā ik pēc 21 dienas	**Cisplatīns 50 mg/m^2 1. dienā + topotekāns 0,75 mg/m^2 1.-3. dienā ik pēc 21 dienas**
Dzīvildze (mēneši)	**(n = 146)**	**(n = 147)**
Mediāna (95% TI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank testa p-vērtība	0,033	
Pacienti bez iepriekšējas ķīmijterapijas ar cisplatīnu un staru terapijas		
	Cisplatīns	**Topotekāns/cisplatīns**
Dzīvildze (mēneši)	**(n = 46)**	**(n = 44)**

TP populācija		
	Cisplatīns 50 mg/m^2 1. dienā ik pēc 21 dienas	**Cisplatīns 50 mg/m^2 1. dienā + topotekāns 0,75 mg/m^2 1.-3. dienā ik pēc 21 dienas**
Mediāna (95% TI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacienti ar iepriekšēju cisplatīna ķīmijterapiju		
	Cisplatīns	**Topotekāns/cisplatīns**
Dzīvildze (mēneši)	**(n = 72)**	**(n = 69)**
Mediāna (95% TI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

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

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Pēc intravenozas topotekāna ievadīšanas devās no 0,5 līdz 1,5 mg/m^2 30 minūtes ilgā infūzijā 5 dienas katru dienu, konstatēja augstu plazmas klīrensu – 62 l/stundā (SD 22), kas atbilst apmēram 2/3 asins plūsmas aknās. Topotekānam ir arī liels izkliedes tilpums, apmēram 132 litri (SD 57) un relatīvi īss eliminācijas pusperiods (2-3 stundas). Farmakokinētikas rādītāju salīdzināšana neuzrādīja pārmaiņas 5 dienu terapijas kursā. Laukums zem līknes (AUC) palielinājās aptuveni proporcionāli devas palielināšanai. Pēc atkārtotas devas ievadīšanas ik dienas novērota niecīga topotekāna uzkrāšanās vai tās nav bijis vispār, un nav pierādījumu par farmakokinētikas izmaiņām pēc vairākām topotekāna devām. Preklīniskie pētījumi liecina, ka topotekāna piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir zema (35%) un sadalījums starp asins šūnām un plazmu gandrīz vienāds.

Biotransformācija

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

Metabolisma ceļā notiek <10% no topotekāna eliminācijas. N-desmetilmetabolīts, kurš šūnu testā 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-desmetiltopotekānu.

Eliminācija

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

In vitro pētījumu dati, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas norāda, ka veidojas neliels daudzums N-desmetilēta topotekāna. *In vitro* topotekāns neinhibē ne cilvēka P-450 enzīmus CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A vai CYP4A, ne arī cilvēka citosola enzīmus dihidropirimidīna vai ksantīna oksidāzi.
Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu (cisplatīns 1. dienā, topotekāns no 1. līdz 5. dienai), topotekāna klīrenss 5. dienā bija samazinājies, salīdzinot ar 1. dienu (19,1 l/h/ m^2 salīdzinot ar 21,3 l/h/m^2 [n = 9]) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Topotekāna kancerogenitāte nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Vīnskābe (E334)
Sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons
3 gadi

Pēc pirmās atvēršanas
Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundu periodā 25°C temperatūrā parastas gaismas apstākļos, kā arī 2°C-8°C temperatūrā, sargājot no gaismas. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C – 8°C, ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2ºC - 8ºC). Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml ir pieejams caurspīdīga 1. klases caurspīdīgos stikla flakonos, kas aizvākoti ar hlorbutila gumijas aizbāzni, alumīnija vāciņu un plastmasas noraujamo vāku.

Katrs flakons satur 4 ml koncentrāta.

Topotecan Hospira ir pieejams 1 un 5 flakonu pakās. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Topotecan Hospira tiek ražots kā sterils koncentrāts, kas 4 ml šķīdumā satur 4 mg topotekāna (1 mg/ml).

Pirms ievadīšanas parenterālās zāles jāpārbauda vizuāli, vai nav nogulsnes un krāsas izmaiņas. Topotecan Hospira ir dzeltens/dzeltenīgi zaļš šķīdums. Ja ir redzamas nogulsnes, zāles nedrīkst lietot.

Pirms ievadīšanas pacientam nepieciešama tālāka atšķaidīšana līdz galīgai koncentrācijai 25-50 mikrogrami/ml vai nu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, vai ar glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām.

Jāievēro parastās prasības par pareizu rīcību ar pretaudzēju zālēm un to iznīcināšanu, proti:
- personālam jābūt apmācītam zāļu šķīduma pagatavošanā un lietošanā;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- personālam, kas darbojas ar šīm zālēm, jālieto aizsarglīdzekļi, tajā skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi;
- visi tīrīšanai un zāļu ievadīšanai izmantotie līdzekļi, ieskaitot cimdus, jāievieto paaugstinātas bīstamības atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā. Šķidruma atlikums jānoskalo ar lielu daudzumu ūdens;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, tās nekavējoties skalojot ar lielu daudzumu ūdens. Ja saglabājas kairinājums, jākonsultējas ar ārstu;
- neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 10. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 28. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotājs, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Topotecan Hospira 4 mg/ 4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
topotecan

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

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 1 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).
Katrs 4 ml koncentrāta flakons satur 4 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: vīnskābi (E334), ūdeni injekcijām un sālsskābi (E507) vai nātrija hidroksīdu (pH pielāgošanai).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
4 mg/4 ml
1 flakons
5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas atšķaidīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:
Izlietot nekavējoties pēc atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

BRĪDINĀJUMS: Citotoksisks līdzeklis. Ievērot īpašus norādījumus par rīkošanos un iznīcināšanu (skatīt lietošanas instrukciju).

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS<, PLAZMAS FONDA UN PRODUKTA KODS>

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml sterils koncentrāts
topotecan
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas atšķaidīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 mg/4 ml

6. CITA

Pfizer Europe MA EEIG

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
topotecan

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Topotecan Hospira un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Topotecan Hospira lietošanas
3. Kā Topotecan Hospira tiek lietots
4. Iespējamās blakusparādības
5 Kā uzglabāt Topotecan Hospira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Topotecan Hospira un kādam nolūkam to lieto

Topotecan Hospira palīdz iznīcināt audzējus. Slimnīcas ārsts vai medicīnas māsa ievadīs Jums zāles vēnā infūzijas veidā.

Topotecan Hospira lieto, lai ārstētu:
- **olnīcu vēzi vai sīkšūnu plaušu vēzi**, kas atkārtojas pēc ķīmijterapijas;
- **progresējošu dzemdes kakla vēzi**, ja ķirurģiska vai staru terapija nav iespējama. Dzemdes kakla vēža ārstēšanai Topotecan Hospira lieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par cisplatīnu.

Jūsu ārsts izlems kopā ar Jums, vai ārstēšana ar Topotecan Hospira ir labāka nekā turpmāka ārstēšana ar sākotnējo ķīmijterapiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Topotecan Hospira lietošanas

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms sākat lietot šīs zāles Jūsu ārstam jāzina:
- ja Jums ir kādas nieru vai aknu saslimšanas. Jums paredzētā Topotecan Hospira deva var būt jāpielāgo;
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Skatiet sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti";
- ja Jūs plānojat kļūt par bērna tēvu. Skatiet sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti".

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

Citas zāles un Topotecan Hospira
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkurus augu preparātus vai zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Neaizmirstiet pastāstīt savam ārstam, ja sākat lietot kādas citas zāles Topotecan Hospira terapijas laikā.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Topotekāna lietošana nav ieteicama grūtniecēm. Tas var kaitēt bērnam, kas ieņemts pirms ārstēšanas, tās laikā vai drīz pēc tās. Ārstēšanas ar topotekānu laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Lūdziet padomu ārstam. Nemēģiniet palikt stāvoklī, kamēr ārsts Jums nav teicis, ka tas ir droši.

Vīriešiem topotekāna lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neradīt bērnu. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jālūdz ārstam padoms par ģimenes plānošanu vai terapiju. Ja ārstēšanas laikā Jūsu partnerei iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja Jūs ārstē ar topotekānu. Neatsāciet bērna barošanu ar krūti, kamēr ārsts Jums nepasaka, ka to darīt ir droši.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Topotekāns cilvēkam var izraisīt nogurumu. Ja jūtaties noguris vai Jums ir nespēks, nevadiet transportlīdzekli vai neapkalpojiet mehānismus.

Topotecan Hospira satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas". Ja ārsts Topotecan Hospira atšķaidīšanai izmanto sāls šķīdumu, saņemtā nātrija deva būs lielāka.

3. Kā lietot Topotecan Hospira

Topotekāna devas lielumu, ko Jūs saņemsiet, noteiks Jūsu ārsts, pamatojoties uz:
- Jūsu ķermeņa lielumu (ķermeņa virsmas laukums kvadrātmetros (m^2));
- Jūsu asins analīžu rezultātiem (analīzes izdarīs pirms ārstēšanas uzsākšanas);
- slimību, kuru Jums ārstē.

Parastā deva
- **Olnīcu un sīkšūnu plaušu vēža gadījumā**: 1,5 mg uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma dienā. Jūs saņemsiet ārstēšanu reizi dienā piecas dienas. Parasti šo ārstēšanas kursu atkārto ik pēc 3 nedēļām.
- **Dzemdes kakla vēža gadījumā**: 0,75 mg uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma dienā. Jūs saņemsiet ārstēšanu reizi dienā trīs dienas. Parasti šo ārstēšanas kursu atkārto ik pēc 3 nedēļām.
  Dzemdes kakla vēža ārstēšanā Topotecan Hospira kombinē ar citām zālēm, ko sauc par cisplatīnu. Jūsu ārsts noteiks Jums pareizu cisplatīna devu.

Ārstēšana var atšķirties atkarībā no Jūsu regulāri veikto asins analīžu rezultātiem.

Kā Topotecan Hospira lieto
Ārsts vai medicīnas māsa ievadīs topotekāna devu infūzijas (pilienu) veidā Jūsu rokā, kas ilgst apmēram 30 minūtes.

4. Iespējamās blakusparādības

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

<u>Smagas blakusparādības: pastāstiet savam ārstam</u>

Šīs ļoti biežās blakusparādības var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem, kas ārstēti ar Topotecan Hospira:
- **Infekcijas pazīmes**

Topotekāns var samazināt balto asins šūnu skaitu Jūsu organismā un padarīt Jūs uzņēmīgāku pret infekcijām. Tas var būt pat dzīvībai bīstami.
Pazīmes ir šādas:
- drudzis,
- vispārējā stāvokļa/veselības būtiska pasliktināšanās,
- lokāli simptomi, piemēram, rīkles iekaisums vai urinācijas traucējumi (piemēram, dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, kas var būt urīnceļu infekciju pazīme).

- Dažreiz stipras sāpes vēderā, drudzis un, iespējams, caureja (retos gadījumos ar asinīm) var būt zarnu iekaisuma (kolīta) pazīmes.

Šī **retā** blakusparādība var rasties **līdz pat 1 no 1 000 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Topotecan Hospira:
• **Plaušu iekaisums** *(intersticiāla plaušu slimība)***:** Jums ir augstāks risks, ja Jums jau ir plaušu slimība, ja Jums ir bijusi staru terapija plaušām vai Jūs iepriekš esat lietojis zāles, kuras izraisa plaušu bojājumu. Pazīmes ir:
- apgrūtināta elpošana,
- klepus,
- drudzis.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm vai kāds no šiem stāvokļiem, jo Jums var būt nepieciešama ārstēšanās slimnīcā.

Ļoti biežas blakusparādības
Tās var rasties **vairāk nekā 1 pacientam no 10**, kas ārstēti ar Topotecan Hospira:
- Vispārējs vājums un nogurums (īslaicīga anēmija). Dažos gadījumos Jums var būt nepieciešama asins pārliešana.
- Neparasti zilumi vai asiņošana, ko izraisa asinsreci nodrošinošo šūnu skaita samazināšanās. Tas var izraisīt stipru asiņošanu no relatīvi neliela ievainojuma, piemēram, sīka iegriezuma. Retos gadījumos tas var izraisīt smagāku asiņošanu (hemorāģiju). Konsultējieties ar ārstu par to, kā samazināt asiņošanas risku.
- Ķermeņa masas samazināšanās un ēstgribas zudums (anoreksija), nogurums, vājums.
- Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes kuņģa apvidū, aizcietējums.
- Mutes dobuma, mēles vai smaganu iekaisums un čūlas.
- Paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis).
- Matu izkrišana.

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 pacientu no 10)
Tās var rasties **līdz pat 1 no 10 cilvēkiem,** kas ārstēti ar Topotecan Hospira:
- Alerģija vai paaugstinātas jutības reakcijas (arī izsitumi).
- Dzeltena āda.
- Slikta pašsajūta.
- Niezes sajūta.

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 pacientu no 1000)
Tās var rasties **līdz 1 no 1 000 cilvēkiem,** kas ārstēti ar Topotecan Hospira:
- Smagas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas.
- Pietūkums, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās (angioedēma).
- Nelielas sāpes un iekaisums injekcijas vietā.
- Niezoši izsitumi (jeb nātrene).

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms
Dažām blakusparādībām sastopamības biežums nav zināms (gadījumi no spontāniem ziņojumiem un sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- stipras sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana ar asinīm, melni vai asiņaini izkārnījumi (iespējamie kuņģa-zarnu trakta perforācijas simptomi);
- čūlas mutē, apgrūtināta rīšana, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja, asiņaini izkārnījumi (iespējamās mutes, kuņģa un/vai zarnu iekšējās sieniņas iekaisuma [gļotādas

iekaisums] pazīmes un simptomi).

Ja Jums tiek ārstēts dzemdes kakla vēzis, Jums var rasties blakusparādības, ko izraisījušas otras zāles (cisplatīns), kuras Jūs lietojat reizē ar Topotecan Hospira. Šīs blakusparādības ir aprakstītas cisplatīna lietošanas instrukcijā.

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

5. Kā uzglabāt Topotecan Hospira

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc "Derīgs līdz".

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles it tikai vienreizējai lietošanai. Pēc atvēršanas lietot nekavējoties. Ja nelieto nekavējoties, Topotecan Hospira var lietot 24 stundu laikā, ja uzglabā ledusskapī (sargājot no gaismas) vai istabas temperatūrā (parastā dienasgaismā).

Zāles nedrīkst lietot, ja ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Topotecan Hospira satur
Topotecan Hospira aktīvā viela ir topotekāns (hidrohlorīda veidā). 1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 1 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā). Katrs 4 ml flakons ar koncentrātu satur 4 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir: vīnskābe (E334), ūdens injekcijām un sālsskābe (E507) vai nātrija hidroksīds (šķīduma pH līmeņa pielāgošanai).

Topotecan Hospira ārējais izskats un iepakojums
Topotecan Hospira ir dzidrs, dzeltens vai dzeltenīgi zaļš koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai caurspīdīgā stikla flakonā, katrā flakonā ir 4 ml koncentrāta. Topotecan Hospira pieejams divu lielumu iepakojumos, pa 1 vai 5 flakoniem katrā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Beļģija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +_356 2134 4610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem

Topotecan Hospira uzglabāšana, lietošana, sagatavošana lietošanai un iznīcināšana

Uzglabāšana
Neatvērts flakons: uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Lietošana
Pilnu informāciju skatīt zāļu aprakstā.

Pirms ievadīšanas pacientam Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida līdz galīgai koncentrācijai 25-50 mikrogrami/ml. Apstiprinātais koncentrāta atšķaidītājs ir nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām un glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdums injekcijām. Jebkuru tālāku infūziju šķīduma atšķaidīšanu laikā izmantojiet aseptisku tehniku.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet parenterālās zāles, vai nav nogulsnes un krāsas izmaiņas. Topotecan Hospira ir dzeltens/dzeltenīgi zaļš šķīdums.

Pirms pirmā topotekāna kursa ievadīšanas pacienta neitrofilo leikocītu skaitam sākumstāvoklī jābūt $\geq 1,5 \times 10^9$/l, trombocītu skaitam $\geq 100 \times 10^9$/l un hemoglobīna līmenim $\geq$ 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja tāda nepieciešama). Jākontrolē neitropēnija un trombocitopēnija. Sīkāku informāciju skatīt zāļu aprakstā.

Devas: olnīcu un sīkšūnu plaušu vēzis
Sākumdeva: 1,5 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma dienā, ko ievada 30 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā 5 dienas pēc kārtas ar 3 nedēļu intervālu starp kursu sākumiem.

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

Devas: dzemdes kakla vēzis
Sākumdeva: 0,75 mg/m^2/dienā 30 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā 1., 2. un 3. dienā. Cisplatīna devu 50 mg/m^2/dienā ievada intravenozā infūzijā 1. dienā pēc topotekāna devas. Šādu ārstēšanas shēmu atkārto katru 21 dienu 6 kursu ilgumā vai kamēr slimība progresē.

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

Devas: pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Ierobežoti dati uzrāda, ka pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas ir jāsamazina. Sīkāku informāciju skatīt zāļu aprakstā.

Devas: pediatriskā populācija
Pieejami ierobežoti dati. Lietošana nav ieteicama.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundu periodā 25° C temperatūrā parastas gaismas apstākļos, kā arī 2°C-8°C temperatūrā, sargājot no gaismas. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja zāles nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C līdz 8°C, ja vien šķīdināšana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Sagatavošana lietošanai un iznīcināšana
Jāievēro parastās prasības par pareizu rīkošanos ar pretaudzēju zālēm un to iznīcināšanu. proti:
- personālam jābūt pareizi apmācītam citotoksisku zāļu pagatavošanā, lietošanā un iznīcināšanā;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- personālam, kas darbojas ar šīm zālēm, jālieto pareizi aizsarglīdzekļi, tajā skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi;
- visi tīrīšanai un zāļu ievadīšanai izmantotie līdzekļi, ieskaitot cimdus, jāievieto paaugstinātas bīstamības atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā. Šķidruma atlikums jānoskalo ar lielu daudzumu ūdens;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, tās nekavējoties skalojot ar lielu daudzumu ūdens. Ja saglabājas kairinājums, jākonsultējas ar ārstu;
- neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.