

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOPOXİN 4 mg i.v. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon;

Topotekan ..... 4 mg (4,35 mg topotekan hidroklorür olarak)

#### Yardımcı maddeler:

Mannitol ..... 48.0 mg

Sodyum hidroksit ..... 5 ml/L (uygun pH'ı ayarlamak için)

Diğer yardımcı maddeler için (bkz. 6.1)

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Sarı toz görünümündedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TOPOXİN aşağıdaki tedaviler için endikedir.

- Metastatik over kanserinde ilk basamak tedavisi veya izleyen kemoterapinin başarısız olduğu hastalıkta.
- Primer kemoterapinin başarısız olduğu küçük hücreli akciğer kanserine duyarlı hastalıkta. Bu endikasyonun onaylanması için sunulan klinik çalışmalarda ilaca duyarlı hastalık, kemoterapiye yanıt veren ancak kemoterapinin tamamlanmasını takiben en az 60 gün (Faz 3 çalışmasında) veya en az 90 gün sonra (Faz 2 çalışmalarında) relaps yapan hastalık olarak tanımlanmıştır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TOPOXİN'in ilk kürünün uygulamasından önce, hastaların başlangıç nötrofil sayısı  $>1500$  hücre/mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısı  $>100,000$  hücre/mm<sup>3</sup> olmalıdır. TOPOXİN'in (topotekan hidroklorür) önerilen dozu, 21 günlük kürün birinci günü başlamak üzere 5 gün süreyle, 30 dakikada intravenöz infüzyon yolu ile verilen günlük doz 1.5 mg/m<sup>2</sup>'dir. Tümör ilerlemesi bulunmadığında, tümör yanıtı gecikebileceğinden dolayı minimum dört kür önerilmektedir. Over kanserine ait klinik çalışmalarda yanıtın ortaya çıkmasının ortalama süresi 9-12 hafta ve küçük hücreli akciğer kanserine ait yapılan dört çalışmada ise yanıtın ortaya çıkmasının ortalama süresi 5-7 haftadır. Herhangi bir kür sırasında ciddi bir nötropeni vakasına rastlanılırsa, ilerleyen kürlerde günlük doz 0.25 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmelidir. Şiddetli nötropeni vakasında, sonraki kürü takiben (doz indirimine gitmeden önce) alternatif olarak G-CSF uygulanabilir. Buna kürün 6. gününde başlanır (topotekan uygulamasının tamamlanmasından 24 saat sonra).

**Uygulama şekli:**

Her bir flakon, 4 ml enjeksiyonluk steril su ile kullanıma hazır hale getirilir. Kullanıma hazır hale getirilen çözeltinin gerekli miktarı, intravenöz %0.9 sodyum klorür infüzyonu ya da intravenöz %5 dekstroz infüzyonu içinde uygulamadan önce seyreltilir. Liyofilize formu antibakteriyel koruyucu içermediğinden, hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (plazma bilirubin  $>1.5$  -  $<10$  mg/dL). Karaciğer yetmezliği olan hastalar 5 gün süreyle üç haftalık  $1.5 \text{ mg/m}^2$  günlük dozunu tolere edebilirler.

Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$  40-60 mL/dk) doz ayarlaması gerekmemektedir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (20-39 mL/dk) günlük dozun  $0.75 \text{ mg/m}^2$ 'ye ayarlanması önerilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara verebilmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Veriler sınırlı olduğu için çocuklarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

65 yaş üstü hastalar ve daha genç hastalar arasında etkinlik yönünden önemli bir farklılık bulunmamaktadır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

TOPOXİN, topotekan veya bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir. TOPOXİN hamilelerde, süt veren annelerde veya ciddi kemik iliği depresyonu olan kişilerde (nötrofil sayısı  $1.5 \times 10^9/l$  'den az ve/veya trombosit sayısı  $100 \times 10^9/l$ ) kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Enjektabl TOPOXİN (topotekan hidroklorür) kanser kemoterapi ajanlarının kullanımında deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır. TOPOXİN sitotoksik bir anti-kanser ilaçtır. TOPOXİN diğer potansiyel toksik bileşiklerde olduğu gibi eldiven ve koruyucu elbise giyerek dikey laminar akım olan davlumbaz altında hazırlanmalıdır. Eğer TOPOXİN çözeltisi deriye temas ederse, cilt hemen sabun ve su ile yıkanmalıdır. TOPOXİN eğer mukoz membranlara temas ederse hemen su ile yıkanmalıdır.

Hematolojik toksisite doza bağlıdır ve trombosit dahil tam kan hücresi sayımı düzenli olarak izlenmelidir.

Komplikasyonlar yalnızca uygun teşhis ve tedavi imkanlarının hazır olduğu durumlarda gerektiği şekilde tedavi edilebilir. Başlangıç nötrofil sayısı  $1500 \text{ hücre/mm}^3$ 'den daha düşük olan hastalara TOPOXİN uygulanmamalıdır.

Kemik iliği baskılanması, özellikle de ciddi olabilen enfeksiyon ve ölüme yol açabilen nötropeni gelişimini takip etmek için TOPOXİN uygulanan tüm hastalarda sık olarak periferik kan hücresi sayımları yapılmalıdır.

Diğer sitotoksik ilaçlar gibi, TOPOXİN de ciddi miyelosupresyona neden olabilir. Topotekan ile tedavi gören hastalarda miyelosupresyona bağlı sepsis vakaları rapor edilmiştir. (bkz: İstenmeyen etkiler)

**Kemik İliği Fonksiyonunun İzlenmesi:** TOPOXİN, sadece kemik iliği rezervi uygun olan, başlangıç nötrofil sayısı en az 1,500 hücre/mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısı en az 100,000/mm<sup>3</sup> olan hastalara uygulanır. TOPOXİN ile tedavi süresince sık olarak periferik kan hücresi sayımları yapılmalıdır. Nötrofil sayımı >1,000 hücre/mm<sup>3</sup>, trombosit sayımı >100,000 hücre/mm<sup>3</sup> ve hemoglobin seviyesi 9.0 g/dL değerine düzelinceye kadar (gerekirse transfüzyonla) hastalara tekrar TOPOXİN uygulanmamalıdır. Topotekan, sisplatin ile birlikte kullanıldığında ciddi miyelotoksisite rapor edilmiştir.

**Başlıca doz sınırlayan toksisite kemik iliği supresyonudur (özellikle nötropeni):** Nötropeni zamanla birikim göstermez. Topotekanın neden olduğu miyelosupresyona ait aşağıdaki veriler, metastatik over kanseri veya küçük hücreli akciğer kanseri olan 879 hastanın toplu deneyimine dayanır.

Topotekana bağlı nötropeni nötropenik kolitlere neden olabilir. Topotekanla yapılan klinik çalışmalarda nötropenik kolitler rapor edilmiştir. Hastalarda ateşin eşlik ettiği, nötropeni, karın ağrısı, nötropenik kolit ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

4. derece nötropeni (<500 hücre/mm<sup>3</sup>) tedavinin 1. küründe sık görülür (hastaların % 60'ında) ve 7 günlük ortalama sürede bütün kürlerin % 39'unda meydana gelir. En düşük nötrofil sayımı ortalama 12 günde görülür. Tedaviye bağlı sepsis ve fibril nötropeni hastaların %23'ünde meydana gelir ve sepsis %1'inde ölümle sonuçlanır.

Topotekanın bazıları ölümcül olan interstisyel akciğer hastalığı (ILD) ile ilişkilendirilmiş raporları bulunmaktadır (bkz: İstenmeyen etkiler). Altta yatan risk faktörleri,ILD hikayesi, pulmoner fibrozis, akciğer kanseri, toraksın radyasyona maruz kalması, ve pnömotoksik ilaç ve/veya kolon stimüle faktör kullanımını içerir. Hastalar ILD'nin baş gösteren pulmoner semptomları (örn; öksürük, ateş, dispne ve/veya hipoksi) yönünden gözetim altında tutulmalıdırlar ve eğer ILD'nin yeni bir tanısı teyit edilmişse, topotekan kullanımından vazgeçilmelidir.

Diğer sitotoksik ilaçlarla kombinasyon şeklinde uygulanacaksa doz ayarlaması gerekli olabilir. (bkz: Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

**Trombositopeni :** 4. derece trombositopeni (<25,000/mm<sup>3</sup>), hastaların %27'sinde ve kürlerin %9'unda, 5 günlük ortalama sürede meydana gelir. En düşük trombosit sayımı ortalama 15 günde görülür. Kürlerin %4'ündeki hastaların %15'ine trombosit transfüzyonları verilmiştir.

**Anemi :** 3/4 derece anemi (<8 g/dL) hastaların % 37'sinde ve kürlerin %14'ünde meydana gelmiştir. En düşük ortalama 15. gündedir. Kürlerin % 22'sindeki hastaların %52'sine transfüzyon gerekmiştir. Toplam tedaviye bağlı ölüm oranı over kanserinde %1 olmuştur. Küçük hücreli akciğer kanserindeki karşılaştırmalı çalışmada Topotekan tedavisine bağlı ölüm oranı %5 ve CAV'e bağlı oran ise %4 olmuştur.

TOPOXİN, her 4 mg'lık dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağılı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

TOPOXİN, her dozunda 48 mg mannitol içermektedir. Ancak uygulama yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer miyelosupresif sitotoksik ajanlarda olduğu gibi, diğer sitotoksik ajanlarla (örn; paklitaksel, etoposide) kombinasyon halinde kullanıldığında olası miyelosupresyon görülme ihtimali daha fazladır, bu nedenle dozun azaltılması gerekmektedir. Bununla birlikte, platin ajanları (örn: sisplatin, karboplatin) ile birlikte kullanımında, günde 1 veya 5 doz topotekan dozunun verilip verilmediğine bağılı olarak sekans-ilişkili bir etkileşim olduğu katidir. Eğer platin ajanı ile birlikte günde 1 topotekan dozu verilirse, günde 5 kez verilen topotekan dozlarına nazaran her iki ilacın daha düşük dozlarının verilmesi gerekmektedir.

Over kanserli 13 hastada i.v. olarak topotekan (birbirini izleyen 5 gün için 0.75 mg/m<sup>2</sup>/gün) ve sisplatin (1 günde 60 mg/m<sup>2</sup>/gün) birlikte uygulandığında, 5 gündeki ortalama topotekan plazma klerensi bir gündeki değerine nazaran hafif olarak azalmıştır. Sonuç olarak, total topotekana sistemik maruziyet, EAA ve Cmaks değerleri olarak, sırasıyla 5 günde %12 artmış (95% CI; 2%, 24%) ve %23 (95% CI; -7%, 63%) artmıştır. Servikal kanserli hastalarda sisplatin (1 günde 50 mg/m<sup>2</sup>/gün) ve topotekan (birbirini takip eden 3 gün için 0.75 mg/m<sup>2</sup>/gün) ilgili farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Sisplatin ile kombine oral topotekan verilen, yayılmış ve daha önceden kemoterapi almamış küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda yapılan randomize bir faz 3 çalışmada, oral topotekan rejimi (5 gün süreyle 1.7 mg/m<sup>2</sup>/gün) ve i.v. sisplatin (5. günde 60 mg/m<sup>2</sup>) seçilmiştir.

Topotekan insan sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez. Popülasyon çalışmalarında, granisetron, ondasetron, morfin veya kortikosteroidlerin ortak uygulamalarında (farklı yollarla) topotekanın i.v. uygulamasının farmakokinetiğinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Topotekan, ABCG2 (BCRP) ve ABCB1 (P-glycoprotein)'in her ikisi içinde bir substrattır. ABCB1 ve ABCG2 (örn. elacridar)'in inhibitörlerinin oral topotekan ile birlikte uygulanmasında, topotekana maruziyet artmıştır. İ.V. topotekanın farmakokinetiğine elacridarın etkisi, oral topotekana etkisinden daha düşüktür.

Siklosporin A (ABCB1, ABCC1 [MRP-1], ve CYP3A4'nin bir inhibitörüdür.) ile oral topotekan verildiğinde, topotekanın EAA'sı artmıştır.

ABCG2 veya ABCB1'i engellediği bilinen bir ilaç ile birlikte oral topotekan verildiğinde, advers etkiler bakımından hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Oral uygulamadan sonra topotekanın farmakokinetiği, ranitidin ortak uygulanması ile genellikle değişmemektedir.

G-CSF ile birlikte kullanımı nötropeni süresini uzatabilir. Eğer G-CSF kullanılacaksa, tedavi programının 6. gününe kadar (yani TOPOXİN tedavisinin bitiminden 24 saat sonra) başlanmamalıdır.

Faz I çalışmalarında, Topotekan sisplatin ile birlikte verildiğinde miyelosupresyon daha şiddetliydi. Bir çalışmada 50 mg/m<sup>2</sup> sisplatin ile birlikte 5 gün 1.25 mg/m<sup>2</sup>/gün Topotekan verilmesi sonucunda, 3 hastanın birinde 12 gün nötropeni görüldüğü, ikinci hastanın ise nötropenik sepsisten öldüğü bildirilmiştir. TOPOXİN ve sisplatin kombinasyonunu güvenli ve etkili bir rejim olarak tanımlayan kesin bir veri bulunmamaktadır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Veri yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi D'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

TOPOXİN'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TOPOXİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Klinik öncesi çalışmalarda topotekanın fetotoksik ve embriyotoksik olduğu görülmüştür. Diğer sitotoksik ilaçlar gibi, hamile kadınlara verildiğinde fetal hasarlara neden olabilirler. Bu nedenle hamilelik süresince kontrendikedir. Topotekan ile tedavi esnasında kadınlar hamile kalmamaları konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer hamilelik gerçekleştiyse acilen doktorun bu durumdan haberdar edilmesi gerekmektedir.

##### **Laktasyon dönemi**

Emzirme süresince topotekanın kullanımı kontrendikedir.

##### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Veri yoktur.

#### **4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Eğer devam eden yorgunluk ve asteni durumu varsa araç ve makine kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Over kanserinin tedavisi için i.v. olarak verilen topotekan çalışmalarında, topotekanın uzatılmış kullanımının (6 kürden daha fazla) hematolojik toksisitenin oranındaki artışla alakalı olmadığı görülmüştür. Topotekanla gözlemlenen, kardiyotoksisite, nörotoksisite veya major organ toksisitesi ile ilgili anlamlı bir kanıt bulunmamaktadır.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın  $\geq 1/10$

Yaygın  $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$

Yaygın olmayan  $\geq 1.000$  ve  $< 1/100$

Seyrek  $\geq 1/10.000$  ve  $< 1/1.000$

Çok seyrek  $\leq 1/10.000$ .

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Topotekanın klinik çalışmaları placebo kolu içermez, bu nedenle sıklık kategorileri tayin edilirken background oranları hesaplanmamıştır. Bu advers etkilerle ilgili raporların hepsi kullanılmıştır.

Endikasyon ve formülasyona göre topotekanın tavsiye edilen standart dozlarında aşağıdaki sıklıklar tespit edilmiştir.

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Enfeksiyon

Yaygın: Sepsis

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Anemi, febril nütropeni, lökopeni, nütropeni, trombositopeni

Yaygın: Pansitopeni

Bilinmiyor: Ciddi kanamalar (trombositopeniyle alakalı)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: aşırı duyarlılık reaksiyonları, döküntü

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Anoreksi (ciddi olabilen)

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma (çoğunlukla ciddi olabilen), \*karın ağrısı, konstipasyon ve stomatit

\* Topotekanla bağlantılı nütropenin bir komplikasyonu olan, ölümcül olan nütropenik kolitlerde dahil nütropenik kolit rapor edilmiştir.

#### **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın: Hiperbilirubinemi

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Alopesi

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Asteni, yorgunluk, ateş

Yaygın: Keyifsizlik

Çok seyrek: Ekstravazasyon

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının beklenen ilk komplikasyonları kemik iliği supresyonu ve stomatitir. TOPOXİN ile doz aşımı için bilinen bir antidot bulunmamaktadır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar  
ATC kodu: L01XX17

TOPOXİN (topotekan hidroklorür) kamptotesinin semi-sentetik bir türevidir ve topoizomeraz I-inhibitör aktivitesi olan anti-tümör bir ilaçtır.

Topoizomeraz I, DNA'da reversibl tek sarmal kırılımlarını indükleyerek DNA'nın eksenine etrafındaki gerilimi ortadan kaldırır. Topotekan, topoizomeraz I-DNA kompleksine bağlanır ve tek sarmal kırılımlarını engeller. Topotekanın sitotoksitesinin, DNA sentezi esnasında topotekan, topoizomeraz I ve DNA tarafından oluşturulan tersiyer kompleks ile replikasyon enzimleri etkileştiğinde meydana gelen çift sarmal DNA hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Memeli hücreleri, bu çift sarmal kırılımlarını yeterli şekilde tamir edememektedirler.

#### 5.2. Farmakokinetik özellikler

##### Genel özellikler

##### Emilim:

İ.V. formları için uygulanabilir değildir.

##### Dağılım:

Topotekan yüksek bir dağılım hacmine sahiptir ki (yaklaşık 132 L) bu değer yaklaşık olarak total vücut sıvısının 3 katı kadardır.

Topotekanın farmakokinetiği, kanser hastalarına 30 dakikalık bir infüzyon halinde 0.5 - 1.5 mg/m<sup>2</sup> dozunda uygulanarak saptanmıştır. Topotekan 2-3 saat olan terminal yarı-ömrü ile multiexponansiyel farmakokinetik gösterir. Eğri altındaki alan (area under the curve – AUC) yaklaşık doz ile orantılıdır. Topotekan plazma proteinlerine yaklaşık % 35 oranında bağlanır. Plazma klerensi ve dağılım hacminin erkeklerde, kadınlardan azda olsa daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, farklılıkların vücut yüzey alanı farklılıkları ile benzer olduğu görülmüştür.

##### Biyotransformasyon:

Topotekan inaktivasyonundaki major yol, pH değerine bağlı ve reversibl olarak inaktif karboksilat formunun halkasının açılmasıdır.

Metabolizma topotekan eliminasyonunun %10 için açıklanır. N- desmetil metaboliti, feçeste, plazmada ve idrarda bulunmuştur. İ.V. uygulamadan sonraki metabolit: ana ilaç EAA oranı, total topotekan ve topotekan laktonun her ikisi de %10 'dan daha azdır. Topotekanın O-glukuronid ve N-desmetil metabolitleri idrarda tespit edilmiştir. İn vitro olarak, topotekan ne insan sitokrom P450 enzimlerini CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, veya CYP4A ne de sitosolik enzimler dihidroprimidine dehidrogenaz veya ksantin oksidazı inhibe etmez.

### Eliminasyon:

İnsanlarda, dozun yaklaşık % 30'u idrarla atılır ve topotekanın atılımını tayinde renal klerens önemli bir yer tutar. (Özel popülasyonlara bakınız.)

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

İ.V. topotekan ile yapılan ve yaş, kilo v.b. faktörleri içeren bir popülasyon çalışmasına göre klerenste anlamlı etki yoktur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Karsinojenez, mutajenez**

Topotekanın karsinojenez potansiyeli üzerine çalışılmamıştır. Diğer sitotoksik ajanların birçoğuyla ortak olarak, ve etki mekanizmasından sonuçla, topotekan in vitro olarak meme hücreleri ve in vivo olarak fare kemik iliği hücreleri üzerine genotoksiktir.

**Karsinojenez, Mutajenez, Fertilitenin Bozulması:** Topotekanın karsinojenite testi yapılmamıştır. Ancak topotekanın memeli hücreleri için genotoksik olduğu bilinmektedir ve olası karsinojeniktir. Topotekan, L5178Y sıçan lenfoma hücrelerine mutajenik ve metabolik aktivasyonu olan veya olmayan insan lenfosit kültürlerine klastojeniktir. Aynı zamanda sıçan kemik iliğine de klastojenik olmuştur. Topotekan bakteri hücrelerinde mutasyona sebep olmamıştır.

#### **Üreme toksikolojisi**

Diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi, insanlara i.v. olarak verilen dozdan(1.5 mg/m<sup>2</sup>/gün) daha az dozlarda verildiğinde sıçanlara (0.59 mg/m<sup>2</sup>/gün) ve tavşanlara (1.25 mg/m<sup>2</sup>/gün) topotekanın fetal-embriyo toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir. 0.59 mg/m<sup>2</sup>/gün'lük bir doz sıçanlarda teratojeniktir (genelde etkiler göz, beyin, kafatası ve vertebra üzerinedir).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol

Tartarik asit

Sodyum hidroksit

\*Hidroklorik asit

\*\*Enjeksiyonluk su

\*Gerektiği takdirde hidroklorik asit kullanılır.

\*\*Enjeksiyonluk su, müstahzar içerisinde yalnızca proseten kaynaklanan artık su olarak bulunmaktadır (en fazla %3.5)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinmemektedir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay



#### 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

TOPOXİN, 25°C altında ışıktan uzak bir yerde orijinal ambalajında saklandığı takdirde ambalaj üzerinde belirtilen tarihe kadar stabildir. Flakonlar koruyucu ihtiva etmediği için, kullanıma hazır hale getirildikten sonra içerikler hemen kullanılmalıdır.

Sulandırma ve seyreltme aseptik koşullarda yapıldığı takdirde ürün, flakonun ilk açılmasından sonra 2-8°C sıcaklıklarda 24 saat veya oda sıcaklığında 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. Konsantre, enjeksiyonluk %0.9 (9 mg/ml) sodyum klorür çözeltisi veya infüzyonluk %5 (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi ile **seyreltildikten sonra** elde edilen çözeltinin kimyasal ve fiziksel stabilitesinin normal ışık koşullarında 25±2°C’de 4 saat süreyle korunduğu gösterilmiştir.

Işıktan uzak bir yerde orijinal ambalajında, 25°C’nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

#### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz cam, tip I, 8 mL dolum kapasiteli flakon ve bromobutilik lastik tıpa, ayaklı, tip I kapak ve açık mavi polipropilen diskli, alüminyum metalik kapak

#### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### *Hazırlanması*

Kullanılmadan önce hızlı bir şekilde dilüe edilmelidir.

Topotekan 4 mg’lık flakonlar 4 ml steril enjeksiyonluk su ile kullanıma hazırlanmalıdır. Kullanıma hazır hale getirilen çözeltinin gerekli miktarı, intravenöz %0.9 sodyum klorür infüzyonu ya da intravenöz %5 dekstroz infüzyonu içinde uygulamadan önce seyreltilir ve final konsantrasyonları 25-50 mikrogram/ml arasında olan infüzyonların elde edilmesi istenir. Antikanser ilaçlarının uygun bir şekilde hazırlanması ve imha edilmesi için;

- İlaçların hazırlanması için personellerin yetiştirilmesi,
- Hamile olan personellerin bu ilaçla çalışmanın dışında bırakılması,
- İlacı hazırlayan personelin koruyucu kıyafet giymesi (maske, eldiven, gözlük)
- Uygulama veya imha için gerekli tüm malzemelerin hazır bulunması
- Kazara deri veya gözlerle temas halinde acilen bol miktarda suyla tedavi edilmesi gerekmektedir.

#### 7. RUHSAT SAHİBİ

Actavis İlaçları A.Ş.  
Gültepe Mah. Polat İş Merkezi Levent/İstanbul  
Tel: 212 316 67 00  
Fax: 212 264 42 68

#### 8. RUHSAT NUMARASI

132-24

#### 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 04.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-