

1. IME ZDRAVILA

Topotekan Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida).

Ena 1 ml viala koncentrata vsebuje 1 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida)

Ena 4 ml viala koncentrata vsebuje 4 mg topotekana (v obliki topotekanijevega klorida)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra rumena raztopina brez vidnih delcev. pH je v razponu 1,5 do 2,5 in osmolarnost je v razponu približno 100 do 40 mOsm/liter.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Samostojno zdravljenje s topotekanom je indicirano pri:

- bolnicah z metastatskim karcinomom jajčnikov, če terapija prve izbire in tudi naslednje terapije niso uspele.
- bolnikih z relapsom drobnoceličnega pljučnega raka, pri katerih ponovno zdravljenje s terapijo prve izbire ni primerno (glejte poglavje 5.1).

Topotekan v kombinaciji s cisplatinom je indiciran pri bolnicah s ponovitvijo karcinoma materničnega vratu po zdravljenju z obsevanjem in bolnicah s stadijem IVB karcinoma materničnega vratu. Pri bolnicah, ki so se predhodno zdravile s cisplatinom mora preteči daljše obdobje brez zdravljenja, da se upraviči zdravljenje s kombinacijo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Topotekan se sme uporabljati le v ustanovah, ki so specializirane za uporabo citotoksičnih kemoterapevtikov. Uporaba zdravila naj vedno poteka pod nadzorom zdravnika z izkušnjami na področju kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

Pri uporabi topotekana v kombinaciji s cisplatinom je treba upoštevati tudi navodila za predpisovanje cisplatina.

Pred prvim ciklom zdravljenja s topotekanom morajo imeti bolniki izhodiščno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in koncentracijo hemoglobina ≥ 9 g/dl (po transfuziji, če je le-ta potrebna).

Karcinom jajčnika in drobnocelični pljučni karcinom

Začetni odmerek

Priporočeni odmerek topotekana je 1,5 mg/m² telesne površine na dan, z intravensko infuzijo, ki traja po 30 minut dnevno, v ciklih po 5 zaporednih dni in s tritedenskimi presledki med začetki vsakega cikla zdravljenja. Če ga bolniki dobro prenašajo, smemo z zdravljenjem nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Nadaljevalni odmerki

Pred naslednjo uporabo topotekana mora biti število nevtrofilcev $\geq 1 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, vrednost hemoglobina pa ≥ 9 g/dl (po transfuziji, če je le-ta potrebna).

Standardna onkološka praksa za obvladovanje nevtropenije je bodisi uporaba topotekana z drugimi zdravili (npr. G-CSF) bodisi zmanjšanje odmerka za ohranitev števila nevtrofilcev.

Če izberete zmanjšanje odmerka pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja 7 ali več dni, ali s hudo nevtropenijo z zvišano telesno temperaturo ali okužbo, ali pri bolnikih, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, morate odmerek zmanjšati za 0,25 mg/m²/dan, na 1,25 mg/m²/dan (ali ga po potrebi še dodatno zmanjšati do 1,0 mg/m²/dan).

Podobno je treba zmanjšati odmerke, če pade število trombocitov pod $25 \times 10^9/l$. Med kliničnimi študijami so topotekan prenehali uporabljati, če je bil odmerek že zmanjšán na 1,0 mg/m²/dan in bi ga bilo treba zaradi neželenih učinkov še dodatno zmanjšati.

Karcinom materničnega vratu

Začetni odmerek

Priporočeni odmerek topotekana je 0,75 mg/m²/dan. Bolnica ga 1., 2. in 3. dan prejme v obliki 30-minutne intravenske infuzije enkrat na dan. 1. dan po prejemu odmerka topotekana bolnica prejme še intravensko infuzijo cisplatina v odmerku 50 mg/m²/dan. Takšna shema zdravljenja se ponavlja vsakih 21 dni, 6 ciklov ali dokler bolezen ne napreduje.

Nadaljevalni odmerki

Bolnica topotekana ne sme prejeti, če je število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina ≥ 9 g/dl (po transfuziji, če je le-ta potrebna).

Standardna onkološka praksa za obvladovanje nevtropenije je bodisi uporaba topotekana z drugimi zdravili (npr. G-CSF) bodisi zmanjšanje odmerka za ohranitev števila nevtrofilcev.

Če izberete zmanjšanje odmerka pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja 7 ali več dni, ali s hudo nevtropenijo z zvišano telesno temperaturo ali okužbo, ali pri bolnikih, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, morate odmerek pri naslednjih ciklih zmanjšati za 20 %, na 0,60 mg/m²/dan (ali po potrebi še dodatno zmanjšati na 0,45 mg/m²/dan).

Podobno je odmerke potrebno zmanjšati, če število trombocitov pade pod $25 \times 10^9/l$.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Samostojno zdravljenje (karcinom jajčnika in drobnocelični pljučni karcinom)

Za uporabo topotekana pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) je na voljo premalo izkušenj. Uporaba topotekana pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4.).

Omejena količina podatkov, ki je na voljo, kaže, da je treba pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro odmerek zmanjšati. Priporočeni odmerek topotekana kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnic s karcinomom jajčnika in bolnikov z drobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki imajo očistek kreatinina med 20 in 39 ml/min, je 0,75 mg/m² na dan, 5 zaporednih dni.

Kombinirano zdravljenje (karcinom materničnega vratu)

Med kliničnimi študijami zdravljenja raka materničnega vratu je bilo zdravljenje s topotekanom v kombinaciji s cisplatinom uvedeno le pri bolnicah, ki so imele vrednost serumskega kreatinina manjšo ali enako 1,5 mg/dl. Če med zdravljenjem s kombinacijo topotekan/cisplatin vrednost serumskega kreatinina preseže 1,5 mg/dl, je priporočljivo pregledati navodila za predpisovanje cisplatina glede kakršnegakoli zmanjšanja odmerka cisplatina ali nadaljevanja zdravljenja. Če se pri bolnicah z rakom materničnega vratu zdravljenje s cisplatinom ukine, za nadaljevanje zdravljenja samo s topotekanom ni zadostnih podatkov.

Bolniki z jetrno okvaro

Manjše število bolnikov z jetrno okvaro (vrednosti serumskega bilirubina med 1,5 in 10 mg/dl) je vsake tri tedne pet dni prejelo intravenski odmerek topotekana 1,5 mg/m²/dan. Opazili so zmanjšan očistek topotekana. Vseeno za sedaj nimamo na voljo zadostne količine podatkov, da bi priporočili odmerek za to skupino bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Za uporabo topotekana pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter (vrednosti serumskega bilirubina \geq 10 mg/dl) je zaradi ciroze na voljo premalo izkušenj. Uporaba topotekana pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, a priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Pred uporabo je treba topotekan nadalje razredčiti (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- huda preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov;
- dojenje (glejte poglavje 4.6);
- huda depresija kostnega mozga že pred začetkom prvega cikla, kar je razvidno iz izhodiščnega števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost je odvisna od odmerka, zato je treba bolnikom redno nadzorovati celotno krvno sliko, vključno s trombociti (glejte poglavje 4.2).

Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan povzroči hudo mielosupresijo. Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o mielosupresiji, ki je povzročila sepso in smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.8).

S topotekanom povzročena nevtropenija lahko povzroči nevtropenični kolitis. Med kliničnimi študijami s topotekanom so poročali o smrtnih izidih zaradi nevtropeničnega kolitisa. Pri bolnikih s povišano telesno temperaturo, nevtropenijo in odgovarjajočo obliko bolečine v trebuhu je treba pomisliti na možnost nevtropeničnega kolitisa.

Med uporabo topotekana so bili opisani primeri intersticijske bolezni pljuč (IBP), nekateri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Med osnovnimi dejavniki tveganja so anamneza intersticijske bolezni pljuč, pljučna fibroza, rak pljuč, izpostavljenost prsnega koša obsevanju in uporaba pnevmotoksičnih snovi in/ali kolonije stimulirajočih faktorjev. Bolnike je treba kontrolirati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IBP (npr. kašelj, zvišana telesna temperatura, dispneja in/ali hipoksija); če je diagnoza intersticijske bolezni pljuč potrjena, je treba zdravljenje s topotekanom prekiniti.

Uporaba samega topotekana in topotekana v kombinaciji s cisplatinom je pogosto povezana s pojavom klinično pomembne trombocitopenije. To je treba upoštevati pri predpisovanju topotekana npr. pri zdravljenju bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za pojav krvavitve tumorja.

Kot je bilo pričakovati, se bolniki v slabšem telesnem stanju (*performance status* – PS; PS>1) slabše odzivajo na zdravilo in pri njih tudi pogosteje opazimo zaplete, kot so zvišana telesna temperatura, okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da se bolnikov PS ob začetku zdravljenja natančno oceni in zagotovi, da se ne poslabša na 3.

Z uporabo topotekana za zdravljenje bolnikov s hudimi motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) ali s hudo okvaro jetrne funkcije, ki je posledica ciroze (serumski bilirubin ≥ 10 mg/dl), ni dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri teh skupinah bolnikov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Le manjše število bolnikov z jetrno okvaro (vrednost serumskega bilirubina med 1,5 in 10 mg/dl) je prejelo intravenski odmerek 1,5 mg/m²/dan po 5 dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili zmanjšan očistek topotekana. Vseeno za sedaj nimamo na voljo zadostne količine podatkov, da bi priporočili odmerek za to skupino bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Topotekan Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Vendar v primeru, da se za razredčitev zdravila Topotekan Accord pred aplikacijo uporabi fiziološko raztopino (0,9-odstotno m/v raztopino natrijevega klorida), je odmerek natrija, ki ga bolnik prejme, večji.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične študije medsebojnega delovanja zdravila z drugimi zdravili *in vivo* pri ljudeh niso bile izvedene.

Topotekan ne zavira encimov človeškega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). V populacijski študiji po intravenski aplikaciji niso zasledili, da bi sočasno dajanje granisetrona, ondansetrona, morfina ali kortikosteroidov pomembneje vplivalo na farmakokinetiko celokupnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pri sočasni uporabi topotekana z drugimi kemoterapevtiki bo morda zaradi boljšega prenašanja potrebno zmanjšati odmerek vsakega zdravila. Pri sočasni uporabi s platinovimi spojinami pride do izrazite interakcije, ki je odvisna od zaporedja dajanja zdravil, in sicer od tega ali damo pripravek s platino na 1. ali 5. dan dajanja topotekana. Če dajemo cisplatin ali karboplatin na 1. dan dajanja topotekana, je potrebno zaradi boljšega prenašanja zmanjšati odmerek teh zdravil v primerjavi z odmerki, ki jih lahko dajemo, kadar damo platinove spojine na 5. dan uporabe topotekana.

Pri dajanju topotekana (0,75 mg/m²/dan 5 zaporednih dni) in cisplatina (60 mg/m²/dan na 1. dan) 13 bolnicam z rakom jajčnika so 5. dan opazili rahlo povečanje vrednosti AUC (12 %, n = 9) in C_{max} (23 %, n = 11). Verjetnost, da bi to povečanje imelo klinični pomen, je majhna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Predklinične raziskave so pokazale, da topotekan povzroča smrt in deformacije zarodka oziroma ploda (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan škoduje plodu, zato je ženskam v rodni dobi treba svetovati, da med zdravljenjem s topotekanom ne smejo zanositi.

Kot velja za vsako citotoksično kemoterapijo, morate svetovati uporabo učinkovite kontracepcijske zaščite, če se kateri od partnerjev zdravi s topotekanom.

Nosečnost

Če bolnica uporablja topotekan med nosečnostjo ali če zanosi med zdravljenjem s topotekanom, je treba bolnico opozoriti na možne nevarnosti za plod.

Dojenje

Topotekan je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Čeprav ni znano, ali se topotekan izloča v materino mleko, morajo matere ob začetku zdravljenja s topotekanom prenehati dojiti.

Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso ugotovili učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3). Ker pa je topotekan – tako kot druga citotoksična zdravila – genotoksičen, ni mogoče izključiti učinkov na plodnost, vključno s plodnostjo samcev.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in uporabe strojev niso opravili. Če utrujenost in astenija ne mineta, je pri vožnji ali upravljanju s stroji potrebna previdnost

4.8 Neželeni učinki

Med študijami za določitev ustreznega odmerka, v katere je bilo vključenih 523 bolnic z relapsom raka na jajčniku in 631 bolnikov z relapsom drobnoceličnega pljučnega raka, so ugotovili, da pri zdravljenju s topotekanom kot samostojnim zdravilom odmerek omejuje hematološka toksičnost. Toksičnost je bila predvidljiva in reverzibilna. Znakov kumulativne hematološke ali nehematološke toksičnosti niso ugotovili.

Pri kombiniranem zdravljenju raka materničnega vratu s cisplatinom med kliničnimi študijami je bil varnostni profil topotekana enak kot pri samostojnem zdravljenju s topotekanom. Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom v kombinaciji s cisplatinom, je bila celotna hematološka toksičnost manjša kot pri samostojnem zdravljenju s topotekanom, vendar večja kot pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom.

Pri dajanju topotekana v kombinaciji s cisplatinom so opazili dodatne neželene učinke, vendar pa so bili ti neželeni učinki opaženi tudi pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom in jih niso pripisali topotekanu. Za celoten seznam neželenih učinkov, povezanih s cisplatinom, glejte podatke za predpisovanje cisplatina.

V nadaljevanju navajamo povzetek podatkov o varnosti topotekana kot samostojnega zdravila.

V nadaljevanju navajamo neželene učinke, razvrščene v razrede po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužba
Pogosti	sepsa ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	nevtropenija s sočasno povišano telesno temperaturo, nevtropenija (glejte Bolezni prebavil), trombocitopenija, anemija, levkopenija
Pogosti	pancitopenija

Neznana pogostnost	hude krvavitve (povezane s trombocitopenijo)
Bolezni imunskega sistema	
Pogosti	preobčutljivostna reakcija, vključno z izpuščajem
Redki	anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	anoreksija (ki je lahko huda)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Redki	intersticijska bolezen pljuč (nekateri primeri s smrtnim izidom)
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	navzea, bruhanje in driska (vse lahko v hudi obliki), zaprtje, abdominalna bolečina ² , mukozitis
Neznana pogostnost	perforacije prebavil
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	alopecija
Pogosti	pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	pireksija, astenija, utrujenost
Pogosti	splošno slabo počutje
Zelo redki	ekstravazacija ³
Neznana pogostnost	vnetje sluznic
<p>¹ Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.4).</p> <p>² Poročali so o pojavu nevtropeničnega kolitisa, vključno z usodnim nevtropeničnim kolitisom, kot zapletu s topotekanom povzročene nevtropenije (glejte poglavje 4.4).</p> <p>³ Reakcije so bile blage, specifično zdravljenje pa običajno ni bilo potrebno.</p>	

Zgoraj navedeni neželeni dogodki se lahko pojavijo pogosteje pri bolnikih s slabšim telesnim stanjem (glejte poglavje 4.4).

V nadaljevanju navedena pogostnost hematoloških in nehematoloških neželenih dogodkov se nanaša na poročila o neželenih dogodkih, ki so bili ali bi lahko bili povezani z zdravljenjem s topotekanom.

Hematološki

Nevtropenija: Med prvim ciklom zdravljenja je imelo 55 % bolnikov hudo obliko nevtropenije (število nevtrofilcev $<0,5 \times 10^9/l$), ki je pri 20 % bolnikov trajala ≥ 7 dni, med celotnim obdobjem zdravljenja pa se je huda nevtropenija pojavila pri 77 % bolnikov (39 % ciklov zdravljenja). Ob hudi nevtropeniji so med prvim ciklom zdravljenja pri 16 % bolnikov opazili zvišano telesno temperaturo ali različne okužbe, med celotnim obdobjem zdravljenja pa je imelo takšne neželene učinke 23 % bolnikov (6 % ciklov zdravljenja). Mediana časa do začetka hude nevtropenije je bila 9 dni, mediana trajanja nevtropenije pa 7 dni. Huda nevtropenija je pri 11 % vseh ciklov zdravljenja trajala več kot 7 dni. 11 % vseh bolnikov (4 % ciklov zdravljenja), ki so se zdravili v kliničnih preskušanjih (vključno z bolniki s hudo nevtropenijo in s tistimi, pri katerih se nevtropenija ni pojavila), je imelo zvišano telesno temperaturo, pri 26 % (9 % ciklov zdravljenja) pa so se pojavile okužbe. Poleg tega je pri 5 % vseh zdravljenih bolnikov (1 % ciklov zdravljenja) prišlo do sepse (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija: Huda oblika (število trombocitov $< 25 \times 10^9/l$) pri 25 % bolnikov (8 % ciklov zdravljenja); zmerna (število trombocitov med $25,0$ in $50,0 \times 10^9/l$) pa pri 25 % bolnikov (15 % ciklov zdravljenja). Mediana časa do pojava hude trombocitopenije je bila 15. dan, mediana trajanja trombocitopenije pa 5 dni. V 4 % ciklov zdravljenja so bile uporabljene transfuzije trombocitov. Poročila o resnih zapletih, povezanih s trombocitopenijo, vključno s smrtnimi primeri in krvavitvami tumorjev, so bila redka.

Anemija: Zmerna do huda ($Hb \leq 8,0$ g/dl) pri 37 % bolnikov (14 % ciklov zdravljenja). 52 % bolnikov je prejelo transfuzijo eritrocitov (21 % ciklov zdravljenja).

Nehematološki

Pogosti nehematološki učinki, o katerih so poročali, so bile gastrointestinalne težave, kot so navzea (52 %), bruhanje (32 %), driska (18 %), zaprtje (9 %) in mukozitis (14 %). Pojavnost hudih oblik (3. ali 4. stopnje) so ugotavljali v naslednjih odstotkih: navzea 4 %, bruhanje 3 %, driska 2 %, mukozitis 1 %.

4 % bolnikov je imelo blage bolečine v trebuhu.

Med zdravljenjem s topotekanom so pri približno 25 % bolnikov opazili utrujenost, pri 16 % pa astenijo. Pojavnost tako hude oblike utrujenosti kot astenije (3. ali 4. stopnje) je bila 3 %.

Popolna ali izrazita alopecija se je pojavila pri 30 % bolnikov, delna pa pri 15 % bolnikov

Drugi hudi učinki, ki so jih ocenili kot posledico ali možno posledico zdravljenja s topotekanom, so bili anoreksija (12 %), splošno slabo počutje (3 %) in hiperbilirubinemija (1 %).

O preobčutljivostnih reakcijah, vključno z izpuščajem, urtikarijo, angioedemom in anafilaktičnimi reakcijami, so poročali redko. Med kliničnimi študijami so o izpuščaju poročali pri 4 % bolnikov in o pruritusu pri 1,5 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikih odmerkih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z intravenskim topotekanom (do 10-kratnik priporočenega odmerka) in topotekanom v kapsulah (do 5-kratnik priporočenega odmerka). Znaki in simptomi, ki so jih opazili po prevelikem odmerjanju so bili skladni z znanimi neželenimi dogodki, povezanimi s topotekanom (glejte poglavje 4.8). Glavna zapleta prevelikega odmerjanja sta supresija kostnega mozga in mukozitis. Poleg tega so pri prevelikem odmerku intravenskega topotekana poročali o povišanih jetrnih encimih.

Za preveliko odmerjanje topotekana ne poznamo antidota. Nadaljnja obravnava naj poteka v skladu s kliničnimi indikacijami oz. v skladu s priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, kjer so na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze)
Oznaka ATC: L01CE01

Mehanizem delovanja

Protitumorsko delovanje topotekana vključuje zaviranje encima topoizomeraze I, tesno povezanega s podvojevanjem DNA, saj sprošča torzijsko napetost, ki nastopa pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira delovanje topoizomeraze I, tako da stabilizira kovalentni kompleks tega encima in ene verige DNA, ki je vmesni produkt katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomeraze I je nastanek prekinitev na enojni verigi DNA, vezani na beljakovino.

Klinična učinkovitost in varnost

Ponovitev raka jajčnikov

Opravljen je bila primerjalna študija delovanja topotekana in paklitaksela pri bolnicah z rakom jajčnika, ki so jih pred tem zdravili s kemoterapijo s platinovimi spojinami (n = 112 oziroma 114). Stopnja odzivnosti na zdravljenje (95 % interval zaupanja) je znašala 20,5 % (13 %, 28 %) oziroma 14 % (8 %, 20 %), mediana časa do napredovanja pa 19 tednov za topotekan in 15 tednov za paklitaksel (razmerje tveganja 0,7 [0,6, 1,0]). Mediana časa preživetja je bila 62 tednov pri uporabi topotekana in 53 tednov pri zdravljenju s paklitakselom (razmerje tveganja 0,9 [0,6; 1,3]).

Odzivnost na zdravilo za celoten program študij raka na jajčnikih (n = 392, pri bolnicah, ki so se pred tem zdravile s cisplatinom ali cisplatinom in paklitakselom) je bila 16 %. Mediani odzivni čas je v kliničnih študijah znašal od 7,6 do 11,6 tednov. Pri bolnicah, ki se jim je bolezen kljub zdravljenju s cisplatinom ponovila v roku 3 mesecev, ali ki se niso odzvale na zdravilo (n = 186), pa je bila odzivnost 10 %.

Pri vrednotenju teh podatkov je treba upoštevati vsa dejstva o varnosti zdravila; hematološka toksičnost je še posebej pomembna (glejte poglavje 4.8).

Izvedena je bila še dodatna, retrospektivna analiza podatkov, pridobljenih pri 523 bolnicah, pri katerih se je rak na jajčnikih ponovil. Skupno so zasledili 87 popolnih ali delnih odzivov, od česar se jih je 13 pojavilo med cikloma 5 ali 6, trije pa v poznejših ciklih. Od bolnic, ki so prejele več kot 6 ciklov zdravljenja, jih je 91 % dokončalo študijo kot je bilo predvideno, ali pa so jih zdravili, dokler bolezen ni napredovala. Le 3 % bolnic je udeležbo v študiji prekinilo zaradi neželenih učinkov.

Ponovitev drobnoceličnega pljučnega raka

V študiji III. faze (Študija 478) so primerjali zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo [NPO] [n=71] in NPO samo [n=70]. Študija je bila opravljena pri bolnikih, pri katerih je po zdravljenju s terapijo prve izbire prišlo do ponovitve [mediani čas do napredovanja, ki je minil od zdravljenja s terapijo prve izbire: 84 dni za zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z NPO; 90 dni za zdravljenje z NPO samo] in pri katerih zdravljenje z intravensko obliko kemoterapije ni bilo primerno. Celotno preživetje v skupini, ki je dobivala peroralni topotekan in NPO, je bilo statistično značilno boljše kot v skupni, ki je bila deležna le NPO (log-rank p = 0,0104). Nekorigirano razmerje tveganja med skupino s peroralnim topotekanom in NPO ter skupino s samo NPO je bilo 0,64 (95 % IZ: 0,45, 0,90). Mediani čas preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni s peroralnim topotekanom v kombinaciji z NPO je bil 25,9 tednov [95 % interval zaupanja 18,3; 31,6] pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z NPO samo pa 13,9 tednov [95 % interval zaupanja 11,1; 18,6] [p=0,0104].

Neslepljeno ocenjene navedbe bolnikov samih o simptomih so pokazale dosleden trend k boljšemu simptomatskemu stanju v skupini, zdravljeni s peroralnim topotekanom in NPO.

Za oceno učinkovitosti peroralnega topotekana v primerjavi z intravenskim topotekanom pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovitve ≥ 90 dni po koncu ene predhodne sheme kemoterapije, sta bili narejeni ena študija II. faze (študija 065) in ena študija III. faze (študija 396) (glejte tabelo 1). Na podlagi neslepljene ocene lestvice simptomov po navedbi bolnikov samih v obeh teh študijah sta peroralni in intravenski topotekan pri bolnikih z relapsom občutljivega drobnoceličnega pljučnega raka dosegla podobno ublažitev simptomov.

Tabela 1. Povzetek preživetja, deleža odziva in časa do napredovanja pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s peroralnim topotekanom ali intravenskim topotekanom.

	Študija 065		Študija 396	
	Peroralni topotekan	Intravenski topotekan	Peroralni topotekan	Intravenski topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediano preživetje (tedni) (95% IZ)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Razmerje tveganja (95% IZ)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Delež odziva (%) (95% IZ)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Razlika v deležu odziva (95% IZ)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediani čas do napredovanja (tedni) (95% IZ)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Razmerje tveganja (95% IZ)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celotno število zdravljenih bolnikov

IZ = interval zaupanja

V drugi randomizirani študiji III. faze so primerjali intravenski topotekan s ciklofosfamidom, doksorubicinom in vinkristinom (CAV). Pri bolnikih s ponovitvijo dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka je bil celoten odstotek odziva na topotekan 24,3 %, na kombinacijo CAV pa 18,3 %. Mediani čas do napredovanja je bil v obeh skupinah podoben, in sicer pri topotekanu 13,3 tedna, pri kombinaciji CAV pa 12,3 tedna. Mediani čas preživetja bolnikov v skupini, ki je prejela topotekan je bil 25,0 tednov, v skupini, ki je prejela kombinacijo CAV pa 24,7 tedna. Razmerje tveganja za

preživetje z intravenskim topotekanom glede na kombinacijo CAV je bilo 1,04 (95 % interval zaupanja: 0,78 – 1,40).

Odstotek odziva na topotekan pri kombiniranem režimu zdravljenja drobnoceličnega pljučnega raka [n = 480] pri bolnikih z relapsom bolezni, dozetne na zdravljenje s terapijo prve izbire je bil 20,2 %. Mediani čas preživetja je bil 30,3 tednov (95 % IZ: 27,6; 33,4).

V skupini bolnikov z neodzivnim drobnoceličnim pljučnim rakom (tisti, ki se niso odzvali na zdravljenje s terapijo prve izbire) je bil odziv na topotekan 4,0-odstoten.

Karcinom materničnega vratu

Randomizirano primerjalno preskušanje III. faze, ki ga je izvedla ginekološka onkološka skupina (GOG 0179), je primerjalo topotekan in cisplatin (n=147) s cisplatinom samim (n=146) pri zdravljenju histološko potrjenega persistentnega rekurentnega karcinoma materničnega vratu ali karcinoma materničnega vratu v stadiju IVB, kjer kurativno zdravljenje s kirurškim posegom in/ali obsevanjem ni bilo primerno. Pri vmesni analizi je imela kombinacija topotekana in cisplatina statistično pomembno korist na skupno preživetje v primerjavi z zdravljenjem s samim cisplatinom (log-rank p = 0,033).

Preglednica 2: Rezultati študije GOG-0179

Vključene bolnice (ITT populacija)		
	Cisplatin 50 mg/m² 1. dan na 21 dni	Cisplatin 50 mg/m² 1. dan + topotekan 0,75 mg/m² 1.–3. dan na 21 dni
Preživetje (mesece)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana vrednost (95 % IZ)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-vrednost	0,033	
Bolnice brez predhodne kemoterapije s cisplatinom		
	Cisplatin	Topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana vrednost (95 % IZ)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,51 (0,31; 0,82)	
Bolnice s predhodno kemoterapijo s cisplatinom		
	Cisplatin	Topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana vrednost (95 % IZ)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Razmerje tveganja (95 % IZ)	0,85 (0,59; 1,21)	

Pri bolnicah (n = 39) s ponovitvijo v 180 dneh po kemoterapiji s cisplatinom je bila mediana vrednost preživetja v skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 4,6 meseca (95 % IZ: 2,6; 6,1), v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 4,5 meseca (95 % IZ: 2,9; 9,6), razmerje tveganja 1,15 (0,59; 2,23). Pri bolnicah (n = 102) s ponovitvijo po 180 dneh je bila mediana vrednost preživetja v skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 9,9 meseca (95 % IZ: 7; 12,6) v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 6,3 meseca (95 % IZ: 4,9; 9,5), razmerje tveganja 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrična populacija

Topotekan so proučevali tudi pri otrocih, vendar je podatkov o učinkovitosti in varnosti pri tej skupini bolnikov malo.

Med odprto študijo pri otrocih (n = 108, razpon starosti: dojenčki do 16 let) z rekurentnim ali progresivnim solidnim tumorjem so otroci topotekan prejeli v začetnem odmerku 2,0 mg/m² v obliki 30-minutne infuzije 5 dni. Zdravljenje se je ponavljalo vsake 3 tedne in trajalo do 1 leta, odvisno od odziva na zdravljenje. Vključene so bile naslednje vrste tumorjev: Ewingov sarkom/primitivni nevroektodermalni tumor, nevroblastom, osteoblastom in rabdomiosarkom. Protitumorsko delovanje je bilo dokazano predvsem pri bolnikih z nevroblastomom. Pri otrocih z rekurentnimi in neodzivnimi solidnimi tumorji je bila toksičnost topotekana podobna toksičnosti, ki je že bila opažena pri odraslih bolnikih. V tej študiji je šestinštirideset (43 %) bolnikov po 192 (42,1 %) ciklih prejelo G-CSF, petinšestdeset (60 %) bolnikov je po 139 (30,5 %) ciklih prejelo transfuzijo eritrocitov, petdeset (46 %) bolnikov pa po 159 (34,9 %) ciklih transfuzijo trombocitov. Pri otrocih z neodzivnimi solidnimi tumorji je bil v farmakokinetični študiji na osnovi odmerka pogojene toksičnosti za mielosupresijo določen največji odmerek, ki so bolniki še prenašali, 2,0 mg/m²/dan pri uporabi G-CSF in 1,4 mg/m²/dan brez uporabe G-CSF (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev:

Ugotovili so, da je plazemski očistek topotekana po intravenskem infundiranju v odmerku 0,5–1,5 mg/m² 5 zaporednih dni pri času infuzije 30 minut visok, in sicer 62 l/h (SD 22), kar pomeni približno 2/3 pretoka krvi skozi jetra. Topotekan ima tudi velik volumen porazdelitve, približno 132 l (SD 57), in sorazmerno kratko razpolovno dobo, 2-3 ure. Med primerjavo farmakokinetičnih parametrov nismo opazili razlik med farmakokinetičnimi podatki v 5 dneh uporabe topotekana. Površina pod krivuljo je naraščala približno sorazmerno z velikostjo odmerka. Med ponavljajočim se vsakodnevnim odmerjanjem se topotekan kopiči le malo ali sploh ne. Prav tako ni znakov, da bi se farmakokinetika po večkratnem odmerjanju spremenila. Predklinične študije kažejo, da se topotekan le malo veže na beljakovine v plazmi (35 %), precej enakomerno pa se razporedi med krvnimi celicami in plazmo.

Biotransformacija

Izločanje topotekana je pri človeku le delno raziskano. V glavnem se presnavlja s hidrolizo laktonskega obroča do karboksilata z odprtim obročem.

Presnova predstavlja < 10 % izločanja topotekana. Presnovek N-desmetil (za katerega so v celičnem testu dokazali, da ima podobno ali manjšo aktivnost kot izvorna učinkovina) so odkrili v urinu, plazmi in blatu. Tako za skupni topotekan kot topotekan laktan je povprečno razmerje vrednosti AUC presnovek : izvorna učinkovina < 10 %. V urinu so odkrili O-glukuronidacijski presnovek topotekana in N-desmetil topotekan.

Izločanje

Celokupno izločanje s topotekanom povezanih snovi po petih dnevih odmerkih topotekana je bilo od 71 do 76 % intravensko prejetega odmerka. Z urinom se izloči približno 51 % skupnega topotekana in 3 % N-desmetil topotekana. Ocenjeno je, da se z blatom izloči 18 % skupnega topotekana in 1,7 % N-desmetil topotekana. Presnovek N-desmetil predstavlja v povprečju manj kot 7 % (razpon 4-9 %)

skupnih s topotekanom povezanih snovi prisotnih v urinu in blatu. Topotekan-O-glukuronid in N-desmetil topotekan-O-glukuronid sta v urinu v manj kot 2,0 %.

V raziskavi *in vitro*, v kateri so uporabili mikrosome človeških jeter, so opazili nastanek majhne količine N-demetiliranega topotekana. Topotekan *in vitro* pri človeku ni zaviral delovanja encimov P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ali CYP4A). Prav tako ni zaviral citosolskih encimov dihidropirimidin- in ksantin-oksidade pri človeku.

Pri dajanju v kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan od 1. do 5. dne) je bil 5. dan očistek topotekana v primerjavi s 1. dnem manjši (19,1 l/uro/m² v primerjavi s 21,3 l/uro/m² [n = 9]) (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z jetrno okvaro

Plazemski očistek pri bolnikih z jetrno okvaro (serumski bilirubin med 1,5 in 10 mg/dl) se je v primerjavi s kontrolno skupino znižal na približno 67 %. Razpolovna doba topotekana se je podaljšala za 30 %, volumen porazdelitve pa se ni bistveno spremenil. Plazemski očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike) se je pri teh bolnikih v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal le za približno 10 %.

Bolniki z ledvično okvaro

Plazemski očistek pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina 41–60 ml/min) se je v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal na približno 67 %. Volumen porazdelitve je bil malo manjši, zato se je razpolovna doba podaljšala le za 14 %. Pri bolnikih z zmerno hudo ledvično okvaro se je plazemski očistek zmanjšal na 34 % vrednosti pri bolnikih v kontrolni skupini. Povprečna razpolovna doba se je z 1,9 ure podaljšala na 4,9 ur.

Starost/telesna masa

V populacijski študiji številni dejavniki, vključno s starostjo, telesno maso in ascitesom, niso pomembno vplivali na očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pediatrična populacija

Farmakokinetika topotekana, ki so ga dajali v obliki 30-minutne infuzije 5 dni, je bila ovrednotena v dveh študijah. V eni študiji so otroci (stari od 2 do 12 let, n = 18), mladostniki (stari od 12 do 16 let, n = 9) in mlajši odrasli (stari od 16 do 21 let, n = 9) z neodzivnim solidnim tumorjem prejeli odmerek od 1,4 mg/m² do 2,4 mg/m². V drugi študiji so otroci (n = 8), mladostniki (n = 3) in mlajši odrasli (n = 3) z levkemijo prejeli odmerek od 2,0 mg/m² do 5,2 mg/m². V teh študijah ni bilo zaznanih očitnih razlik v farmakokinetiki topotekana pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih s solidnim tumorjem ali levkemijo, vendar pa je podatkov premalo, da bi lahko podali dokončne zaključke.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Topotekan je zaradi svojega mehanizma delovanja genotoksičen za celice sesalcev (celice limfoma pri miših in človeške limfocite) *in vitro*, in celice kostnega mozga pri miših *in vivo*. Raziskave na kuncih in podganah so pokazale, da topotekan povzroča smrt zarodka oziroma ploda.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah topotekan ni vplival na plodnost samcev ali samic; so pa pri samicah opazili superovulacijo in rahel porast predimplantacijskih izgub.

Kancerogeni potencial topotekana ni raziskan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vinska kislina (E334)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial:
36 mesecev.

Razredčena raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 30 dni pri 25 °C v običajnih svetlobnih razmerah in pri 2–8 °C ob zaščiti pred svetlobo. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in običajno ne smejo presežati 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Topotekan Accord 1 mg/ml, z 1 ml koncentrata, je na voljo v 2 ml viali iz stekla tipa I jantarjeve barve, zaprti s 13 mm gumijastim zamaškom iz fluroteka in zatesnjeni s 13 mm aluminijasto modro zaporko na poteg (flip off).

Zdravilo Topotekan Accord 1 mg/ml, s 4 ml koncentrata, je na voljo v 5 ml viali iz stekla tipa I jantarjeve barve, zaprti s 13 mm gumijastim zamaškom iz fluroteka in zatesnjeni s 13 mm aluminijasto modro zaporko na poteg (flip off).

Zdravilo Topotekan Accord je pakirano v škatlah s po 1 vialo in s po 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Topotekan Accord je na voljo kot sterilni koncentrat, ki vsebuje 1 mg topotekana v 1 ml raztopine in 4 mg topotekana v 4 ml raztopine.

Pred uporabo je treba parenteralna zdravila vizualno pregledati glede delcev in obarvanja. To zdravilo je bistra rumena raztopina. Če opazite vidne delce, zdravila ne uporabite. Zdravilo morate razredčiti z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za injiciranje ali s 5-odstotno raztopino glukoze za injiciranje (50 mg/ml), da nastane končni pripravek s koncentracijo med 25 in 50 mikrogramov/ml.

Pri tem morate upoštevati običajne postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje, in sicer:

- Osebe mora biti ustrezno izurjeno za pripravo zdravila.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebe, ki pripravlja in daje zdravilo, mora med pripravo nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah.
- Če zdravilo po nesreči pride v stik s kožo ali z očmi, jih morate takoj sprati z velikimi količinami vode. Če draženje ne mine, se je treba posvetovati z zdravnikom.
- Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01542/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 7. 2012
Datum zadnjega podaljśanja: 25. 3. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 5. 2023