

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan Accord 1 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml infúzneho koncentráту obsahuje 1 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).

Každá 1 ml injekčná liekovka koncentráту obsahuje 1 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).

Každá 4 ml injekčná liekovka koncentráту obsahuje 4 mg topotekánu (vo forme hydrochloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry žltý roztok bez viditeľných cudzorodých častí s pH v rozsahu od 1,5 do 2,5 a osmolaritou v rozsahu približne 100 až 40 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Topotekán v monoterapii je indikovaný na liečbu:

- Pacientiek s metastázujúcim karcinómom ovária po zlyhaní prvolíniovej alebo následnej terapie.
- Pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc [SCLC], u ktorých sa opakovaná liečba prvolíniovým režimom nepokladá za vhodnú (pozri časť 5.1).

Topotekán v kombinácii s cisplatinou je indikovaný pre pacientky s karcinómom cervixu recidivujúcim po rádioterapii a pre pacientky s ochorením stupňa IVB. U pacientiek s predošlou expozíciou cisplatinou je potrebné dlhotrvajúce obdobie bez liečby na odôvodnenie liečby touto kombináciou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Topotekán sa má používať len na pracoviskách špecializovaných na podávanie cytotoxickej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Pri použití topotekánu v kombinácii s cisplatinou sa majú preštudovať kompletne preskripčné informácie pre cisplatinu.

Pred začiatkom prvého cyklu liečby topotekánom musia mať pacienti bazálnu hodnotu počtu neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladinu hemoglobínu ≥ 9 g/dl (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je 1,5 mg/m² telesného povrchu/deň podávaná v intravenózne infúzii po dobu vyše 30 minút denne počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Časový odstup od začiatku každej kúry má byť 3 týždne. V liečbe, pokiaľ je dobre znášaná, sa môže pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časť 4.8 a 5.1).

Následné dávky

Topotekán sa nesmie podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liečivými prípravkami (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca 7 alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka sa má znížiť o 0,25 mg/m²/deň na 1,25 mg/m²/deň (alebo následne znížiť až na 1,0 mg/m²/deň, pokiaľ je to nevyhnutné).

Dávky sa musia taktiež redukovať, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách sa podávanie topotekánu prerušilo, ak bola dávka redukovaná na 1,0 mg/m²/deň a vzhľadom na nežiaduce účinky bolo potrebné jej ďalšie zníženie.

Karcinóm cervixu

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je 0,75 mg/m²/deň podávaná formou 30-minútovej intravenózne infúzie v 1., 2. a 3. deň. Cisplatina sa podáva formou intravenózne infúzie v 1. deň v dávke 50 mg/m²/deň a po dávke topotekánu. Táto liečebná schéma sa opakuje každých 21 dní počas 6 cyklov alebo až do progresie ochorenia.

Následné dávky

Topotekán sa nesmie podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca 7 alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, v následných cykloch sa má dávka znížiť o 20 % na 0,60 mg/m²/deň (alebo následne znížiť až na 0,45 mg/m²/deň, pokiaľ je to nevyhnutné).

Dávky sa majú znížiť podobným spôsobom, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$.

Špeciálne populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Monoterapia (karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc)

Nie sú dostatočné skúsenosti s použitím topotekánu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $< 20 \text{ ml/min}$). Podávanie topotekánu v týchto skupinách pacientov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Obmedzené informácie udávajú, že u pacientov so stredne ťažko poškodenou funkciou obličiek sa dávka musí redukovať. Odporúčaná dávka topotekánu v monoterapii u pacientiek s karcinómom ovária alebo u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc a s klírensom kreatinínu medzi 20 až 39 ml/min je 0,75 mg/m²/deň počas 5 po sebe nasledujúcich dní.

Kombinovaná liečba (karcinóm cervixu)

V klinických štúdiách s topotekánom v kombinácii s cisplatinou na liečbu karcinómu cervixu sa liečba začala len u pacientiek so sérovým kreatinínom nižším ako alebo rovnajúcim sa 1,5 mg/dl. Ak, počas kombinovanej liečby topotekánom/cisplatinou sérový kreatinín prekročí 1,5 mg/dl, odporúča sa preštudovať kompletne preskripčné informácie týkajúce sa redukcie dávky cisplatiny/pokračovania v podávaní cisplatiny. Ak sa cisplatina vysadí, neexistujú dostatočné údaje týkajúce sa pokračovania v monoterapii topotekánom u pacientiek s karcinómom cervixu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (hodnota sérového bilirubínu medzi 1,5 a 10 mg/dl) sa podávala dávka 1,5 mg/m² počas piatich dní každé tri týždne. Pozorovalo sa zníženie klírens topotekánu, nie sú však k dispozícii dostatočné údaje, aby bolo možné stanoviť odporúčanú dávku pre túto skupinu pacientov (pozri časť 4.4).

Nie sú dostatočné skúsenosti s použitím topotekánu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (hodnota sérového bilirubínu $\geq$ 10 mg/dl) spôsobenou cirhózou. Podávanie topotekánu v týchto skupinách pacientov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podania

Topotekán sa musí pred použitím ďalej zriediť (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- dojčenie (pozri časť 4.6),
- ťažký útlm kostnej drene už pred začatím prvého cyklu, čoho dôkazom je bazálny počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita je závislá od dávky a pravidelne sa musí vyšetrovať kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov (pozri časť 4.2).

Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť ťažkú myelosupresiu. U pacientov liečených topotekánom bola hlásená myelosupresia vedúca k sepe a prípadom úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.8).

Topotekánom vyvolaná neutropénia môže spôsobiť neutropenicкую kolitídu. V klinických štúdiách s topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku neutropenickej kolitídy. U pacientov, u ktorých sa prejavuje horúčka, neutropénia a zodpovedajúci typ bolesti brucha, sa má zvážiť možnosť neutropenickej kolitídy.

V súvislosti s liečbou topotekánom boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (ILD), pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Základné rizikové faktory zahŕňajú anamnézu ILD, pľúcnej fibrózy, karcinómu pľúc, ožarovania hrudníka a používanie pneumotoxických látok alebo rastových faktorov. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcny symptomom svedčiacim o ILD (napr. kašeľ, horúčka, dyspnoe a/alebo hypoxia) a podávanie topotekánu sa má prerušiť, ak sa potvrdí novodiagnostikovaná ILD.

Topotekán v monoterapii a topotekán v kombinácii s cisplatinou je často spojený s klinicky významnou trombocytopéniou. Toto sa má vziať do úvahy pri predpisovaní topotecanu, napr. keď sa uvažuje o liečbe pacientov vystavených zvýšenému riziku krvácania z nádoru.

U pacientov so slabým výkonnostným stavom ($VS > 1$) je možné očakávať nižší stupeň odpovede a vyšší výskyt komplikácií, ako napríklad horúčka, infekcia a sepsa (pozri časť 4.8). Je dôležité presne zhodnotiť výkonnostný stav v čase podávania liečby, aby sa zabezpečilo, že u pacientov nedošlo k zhoršeniu na VS 3.

Nie sú dostatočné skúsenosti s použitím topotekánu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene (hodnota sérového bilirubínu ≥ 10 mg/dl) spôsobenou cirhózou. Podávanie topotekánu v týchto skupinách pacientov sa neodporúča (pozri časť 4.2). Pre tieto skupiny pacientov sa preto podanie topotekánu neodporúča.

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (hodnota sérového bilirubínu medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) sa podával intravenózne topotekán v dávke 1,5 mg/m² denne počas piatich dní každé tri týždne. Pozorovalo sa zníženie klírensu topotekánu. Avšak nie sú však k dispozícii dostatočné údaje, aby bolo možné stanoviť odporúčanú dávku pre túto skupinu pacientov (pozri časť 4.2).

Topotecan Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa však použije roztok kuchynskej soli (0,09 % w/v roztoku chloridu sodného) na zriedenie lieku Topotecan Accord pred jeho podaním, bude dávka podaného sodíka vyššia.

4.5 Liekové a iné interakcie

U ľudí sa neuskutočnili žiadne štúdie farmakokinetických interakcií *in vivo*.

Topotekán neinhibuje humánne enzýmy P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii s intravenóznym podávaním sa nepreukázalo, že by súbežné podávanie granisetronu, ondansetrónu, morfínu alebo kortikosteroidov malo významný vplyv na farmakokinetiku celkového topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Ak sa topotekán kombinuje s inými chemoterapeutikami, môže byť potrebné znížiť dávkovanie každého z liekov, aby bola zabezpečená ich vzájomná znášanlivosť. V kombinácii s platinovými preparátmi však existuje interakcia závislá od poradia, a to, či sa platinový prípravok podáva v 1. alebo 5. deň podávania topotekánu. Ak sa cisplatina alebo karboplatina podáva v 1. deň aplikácie topotekánu, sú potrebné nižšie dávky každého jednotlivého lieku, aby sa zabezpečila ich znášanlivosť, na rozdiel od podania platinových prípravkov v 5. deň aplikácie topotekánu.

Keď sa topotekán (0,75 mg/m²/deň počas 5 po sebe nasledujúcich dní) a cisplatina (60 mg/m²/deň v 1. deň) podávali 13 pacientkam s karcinómom ovária, v 5. deň sa pozoroval mierny vzostup AUC (12 %, $n = 9$) a C_{max} (23 %, $n = 11$). Tento vzostup pravdepodobne nie je klinicky významný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že topotekán je embryotoxický aj fetotoxický (pozri časť 5.3). Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť poškodenie plodu, a preto sa má ženám vo fertilnom veku odporučiť, aby sa počas liečby topotekánom vyhli otehotneniu.

Tak ako pri každej cytotoxickej chemoterapii, sa pacientom liečeným topotekánom a ich partnerom, musí odporučiť, aby používali účinné metódy antikoncepcie.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby topotekánom a až do 6 mesiacov po liečbe.

Mužom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu a nesplodiť dieťa počas liečby topotekánom a až do 3 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Ak sa topotekán používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby topotekánom, pacientka musí byť upozornená na možné riziká pre plod.

Dojčenie

Topotekán je počas laktácie kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Dojčenie sa má prerušiť na začiatku terapie aj napriek skutočnosti, že nie je známe, či sa topotekán vylučuje do materského mlieka.

Fertilita

V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán je genotoxický a nie je možné vylúčiť jeho vplyv na fertilitu, vrátane mužskej fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas vedenia vozidiel a pri obsluhu strojov sa však má zachovávať opatrnosť najmä pri pretrvávajúcej únave a asténii.

4.8 Nežiaduce účinky

V štúdiách, ktoré sa zaoberali určovaním optimálneho dávkovania a zahrňali 523 pacientiek s recidivujúcim karcinómom ovária a 631 pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc, boli limitujúcim faktorom monoterapie topotekánom prejavy hematologickej toxicity. Táto toxicita bola predvídateľná a reverzibilná. Nezistili sa žiadne príznaky kumulatívnej hematologickej alebo nehematologickej toxicity.

Bezpečnostný profil topotekánu podávaného v kombinácii s cisplatinou v klinických štúdiách karcinómu cervixu sa zhoduje s profilom nežiaducich účinkov pozorovaným pri monoterapii topotekánom. Celková hematologická toxicita je nižšia u pacientiek liečených topotekánom v kombinácii s cisplatinou v porovnaní s monoterapiou topotekánom, ale vyššia ako u samotnej cisplatiny.

Pri podávaní topotekánu v kombinácii s cisplatinou sa pozorovali ďalšie nežiaduce účinky, avšak tieto nežiaduce účinky sa pozorovali aj pri monoterapii cisplatinou a nepripisovali sa topotekánu. Komplexný zoznam nežiaducich účinkov spojených s použitím cisplatiny sa má preštudovať v preskripčných informáciách pre cisplatinu.

Nižšie sú uvedené integrované údaje o bezpečnosti monoterapie topotekánom.

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa orgánových systémov a absolútnej frekvencie (všetky hlásené udalosti). Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Infekcia
Časté	Sepsa ¹

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Febrilná neutropénia, neutropénia (pozri „Poruchy gastrointestinálneho traktu“), trombocytopénia, anémia, leukopénia
Časté	Pancytopenia
Neznáme	Závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopéniou)
Poruchy imunitného systému	
Časté	Hypersenzitívna reakcia zahŕňajúca exantém
Zriedkavé	Anafylaktická reakcia, angioedém, urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Anorexia (ktorá môže byť závažná)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé	Intersticiálna choroba pľúc (niektoré prípady boli smrteľné)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, vracanie a hnačka (všetky tieto nežiaduce udalosti môžu byť závažné), zápcha, bolesť brucha ² , mukozitída
Neznáme	Gastrointestinálna perforácia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Alopécia
Časté	Pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Pyrexia, asténia, únava
Časté	Nevolnosť
Veľmi zriedkavé	Extravazácia ³
Neznáme	Zápal slizníc
¹ U pacientov liečených topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.4). ² Hlásený bol výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácie topotekánom vyvolanej neutropénie (pozri časť 4.4). ³ Reakcie boli mierne a zvyčajne nevyžadovali špecifickú terapiu.	

Vyššie uvedené nežiaduce účinky sa môžu vyskytovať s vyššou frekvenciou u pacientov, ktorí majú slabý výkonnostný stav (pozri časť 4.4).

Nižšie uvedené frekvencie spojené s hematologickými a nehematologickými nežiaducimi účinkami predstavujú hlásenia nežiaducich účinkov považované za súvisiace/možno súvisiace s liečbou topotekánom.

Hematologické

Neutropénia: Závažná neutropénia (počet neutrofilov $<0,5 \times 10^9/l$) počas 1. cyklu u 55 % pacientov, z toho u 20 % pretrvávala ≥ 7 dní a celkovo u 77 % pacientov (v 39 % cyklov). V súvislosti so závažnou neutropéniou sa objavila horúčka alebo infekcia u 16 % pacientov počas prvého cyklu a celkovo u 23 % pacientov (v 6 % cyklov). Priemerná doba nástupu závažnej neutropénie bola 9 dní a priemerná doba trvania 7 dní. Závažná neutropénia trvajúca dlhšie ako 7 dní sa objavila celkovo v 11 % cyklov. V skupine všetkých pacientov liečených v klinických štúdiách (vrátane pacientov so závažnou neutropéniou a tých, u ktorých sa závažná neutropénia nevyvinula) sa u 11 % pacientov (v 4 % cyklov) vyskytla horúčka a u 26 % pacientov (v 9 % cyklov) sa vyskytli infekcie. Okrem toho u 5 % všetkých liečených pacientov (v 1 % cyklov) došlo k rozvoju sepsy (pozri časť 4.4).

Trombocytopénia: Závažná trombocytopénia (počet trombocytov $< 25 \times 10^9/l$) sa objavila u 25 % pacientov (v 8 % cyklov), stredne závažná (počet trombocytov medzi $25,0$ až $50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientov (v 15 % cyklov). Priemerný čas nástupu závažnej trombocytopénie bol 15. deň, priemerná doba trvania bola 5 dní. Transfúzia trombocytov sa podala v 4 % cyklov. V súvislosti s výskytom trombocytopénie boli významné následky zahŕňajúce úmrtia v dôsledku krvácania z nádoru hlásené menej často.

Anémia: Stredne závažná až závažná anémia ($Hb \leq 8,0$ g/dl) sa vyskytla u 37 % pacientov (v 14 % cyklov). Transfúzia erytrocytov sa podávala u 52 % pacientov (v 21 % cyklov).

Nehematologické

Najčastejšie zaznamenané nehematologické nežiaduce účinky boli gastrointestinálne, ako napr. nauzea (52 %), vracanie (32 %), hnačka (18 %), zápcha (9 %) a mukozitída (14 %). Výskyt ťažkých prejavov (3. alebo 4. stupňa) nauzey, vracania, hnačky a mukozitídy bol 4, 3, 2 a 1 %.

U 4 % pacientov bola hlásená mierna bolesť brucha.

Únava bola pozorovaná asi u 25 % pacientov, asténia u 16 % pacientov liečených topotekánom. Závažné prejavy únavy (3. a 4. stupňa) a asténie sa vyskytli u 3 % pacientov. Celková alebo výrazná alopecia bola pozorovaná u 30 % pacientov a čiastočná alopecia u 15 % pacientov.

Ďalšie závažné nežiaduce účinky, ktoré boli zaznamenané ako súvisiace alebo možno súvisiace s liečbou topotekánom, boli anorexia (12 %), nevoľnosť (3 %) a hyperbilirubinémia (1 %).

Hypersenzitívne reakcie zahŕňajúce exantém, urtikáriu, angioedém a anafylaktické reakcie boli hlásené zriedkavo. V klinických štúdiách bol exantém zaznamenaný u 4 % pacientov a pruritus u 1,5 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie bolo zaznamenané u pacientov liečených intravenóznym topotekánom (až do 10-násobku odporúčanej dáky) a topotekánovými kapsulami (až do 5-násobku odporúčanej dávky). Prejavy a symptómy pozorované po predávkovaní sa zhodovali so známymi nežiaducimi účinkami spájajúcimi sa s topotekánom (pozri časť 4.8). Primárnymi komplikáciami predávkovania sú útlm kostnej drene a mukozitída. Okrem toho pri predávkovaní intravenóznym topotekánom boli zaznamenané zvýšené pečeňové enzýmy.

Antidotum použiteľné pri predávkovaní topotekánom nie je známe. Ďalší manažment by mal byť klinicky indikovaný alebo odporúčaný národným toxikologickým centrom tam, kde je to k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá. ATC kód: L01CE01.

Mechanizmus účinku

Protinádorová aktivita topotekánu zahŕňa inhibíciu enzýmu topoizomerázy I, enzýmu, ktorý je priamo zapojený do replikácie DNA tým, že uvoľňuje torzné napätie vznikajúce bezprostredne pred začiatkom replikácie. Topotekán inhibuje topoizomerázu I tým, že stabilizuje kovalentný komplex medzi enzýmom a štiepeným vláknom DNA, ktorý je sprostredkovateľom katalytického mechanizmu. Inhibícia topoizomerázy I topotekánom vedie v bunke k indukcii s proteínmi spojených jednovláknových zlomov DNA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Recidivujúci karcinóm ovária

V porovnávacej štúdii topotekánu (n = 112) a paclitaxelu (n = 114) u pacientiek s karcinómom ovária, ktoré boli pôvodne liečené chemoterapiou založenou na platine, bol stupeň terapeutických odpovedí (interval spoľahlivosti je 95 %) u topotekánu a paclitaxelu 20,5 % (13 %, 28 %) ku 14 % (8 %, 20 %) a priemerná doba do progresie ochorenia 19 týždňov oproti 15 týždňom (pomer rizík 0,7 [0,6; 1,0]). Stredná doba prežívania bola u topotekánu 62 týždňov, u paclitaxelu 53 týždňov (pomer rizík 0,9 [0,6; 1,3]).

Stupeň terapeutických odpovedí v celom programe zameranom na karcinóm ovária (n = 392, všetky pacientky pôvodne liečené cisplatinou alebo cisplatinou a paclitaxelom) bol 16 %. Priemerná doba odpovede na liečbu v klinických štúdiách sa rovnala 7,6 – 11,6 týždňom. U pacientiek nereagujúcich na terapiu cisplatinou alebo u ktorých došlo v priebehu 3 mesiacov po liečbe cisplatinou k recidíve (n = 186), bol stupeň terapeutických odpovedí 10 %.

Tieto údaje sa majú hodnotiť v súvislosti s celkovým bezpečnostným profilom lieku, obzvlášť vo vzťahu k významnej hematologickej toxicite (pozri časť 4.8).

Uskutočnila sa doplnková retrospektívna analýza údajov 523 pacientiek s recidivujúcim karcinómom ovária. Celkom bolo pozorovaných 87 úplných a čiastočných odpovedí, z toho u 13 pacientiek počas piateho a šiesteho cyklu a u 3 pacientiek neskôr. Z pacientiek, ktoré boli liečené viac než šiestimi cyklami terapie, 91 % buď dokončilo liečbu podľa plánu, alebo bolo liečených až do progresie ochorenia, a len u 3 % pacientiek bola liečba predčasne ukončená z dôvodu nežiaducich účinkov.

Recidivujúci SCLC

Štúdia fázy III (štúdia 478) porovnala perorálny topotekán plus najlepšiu podpornú starostlivosť (Best Supportive Care, BSC) [n = 71] so samotnou BSC [n = 70] u pacientov s recidívou po prvolíniovej terapii [priemerný čas do progresie ochorenia [TTP] od prvolíniovej terapie: 84 dní u perorálneho topotekánu + BSC, 90 dní u samotnej BSC], a u ktorých sa opakovaná liečba i.v. chemoterapiou nepokladala za vhodnú. U skupiny s perorálnym topotekánom plus BSC bolo zaznamenané štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní v porovnaní so skupinou so samotnou BSC (Log-rankp = 0,0104). Neupravený pomer rizík pre skupinu s perorálnym topotekánom + BSC oproti skupine so samotnou BSC bolo 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Medián prežívania u pacientov liečených perorálnym topotekánom + BSC bol 25,9 týždňa [interval spoľahlivosti (CI) je 95 %: 18,3; 31,6] oproti 13,9

týždňa [95 % CI: 11,1; 18,6] u pacientov liečených samotnou BSC [$p = 0,0104$].

Hlásenia príznakov zo strany pacientov s použitím odslepeného hodnotenia ukázali konzistentný trend v prínose perorálneho topotekánu + BSC vzhľadom k príznakom.

Bola vykonaná jedna štúdia fázy II (štúdia 065) a jedna štúdia fázy III (štúdia 396), ktoré boli zamerané na hodnotenie účinnosti perorálneho topotekánu oproti intravenóznemu topotekánu u pacientov s recidívou po ≥ 90 dňoch po dokončení jedného predchádzajúceho chemoterapeutického režimu (pozri tabuľku 1). Perorálny a intravenózný topotekán bol spojený s podobným zmiernením príznakov u pacientov s recidivujúcim senzitívnym SCLC v hláseniach príznakov zo strany pacientov na odslepenej hodnotiacej škále v oboch týchto štúdiách.

Tabuľka 1. Súhrnné údaje o prežívaní, miere odpovede a čase do progresie ochorenia u pacientov so SCLC liečených perorálnym topotekánom alebo intravenóznym topotekánom

	Štúdia 065		Štúdia 396	
	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Priemerný čas prežívania (týždne) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Pomer rizík (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Miera odpovede (%) (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdiel v miere odpovede (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Priemerný čas do progresie ochorenia (týždne) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Pomer rizík (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet liečených pacientov.

CI = Interval spoľahlivosti.

V ďalšej randomizovanej štúdii fázy III, ktorá porovnávala intravenózný (i.v.) topotekán s cyklofosfamidom, doxorubicínom a vinkristínom (CAV) u pacientov s recidivujúcim senzitívnym SCLC, bol celkový stupeň terapeutických odpovedí 24,3 % u topotekánu oproti 18,3 % u skupiny CAV. Priemerná doba do progresie ochorenia bola v oboch skupinách podobná (13,3 týždňa a 12,3 týždňa). Stredná doba prežívania bola 25,0 týždňov u topotekánu a 24,7 týždňov u skupiny CAV. Pomer rizík pre prežívanie s i.v. topotekánom oproti CAV bol 1,04 (95 % CI: 0,78; 1,40).

Stupeň terapeutických odpovedí na topotekán v kombinovanom programe zameranom na malobunkový karcinóm pľúc [$n = 480$] u pacientov s recidivujúcim ochorením senzitívnym na prvolíniovú terapiu bol 20,2 %. Priemerná doba prežívania bola 30,3 týždňa (95 % CI: 27,6; 33,4).

U populácie pacientov s SCLC nereagujúcim na terapiu (pacienti, ktorí nereagovali na prvolíniovú liečbu) bol stupeň terapeutických odpovedí na topotekán 4,0 %.

Karcinóm cervixu

V randomizovanej porovnávacej štúdii fázy III vykonanej Gynekologickou onkologickou skupinou („Gynaecological Oncology Group“, GOG 0179) bol topotekán plus cisplatina ($n = 147$) porovnaný so samotnou cisplatinou ($n = 146$) na liečbu histologicky potvrdeného perzistujúceho, recidivujúceho karcinómu cervixu alebo karcinómu cervixu stupňa IVB v prípade, keď sa kuratívna liečba chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou nepokladala za vhodnú. Topotekán plus cisplatina mali štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní v porovnaní s monoterapiou cisplatinou po úprave na priebežné analýzy (Log-rank $p = 0,033$).

Tabuľka 2: Výsledky zo štúdie GOG-0179

Populácia všetkých randomizovaných pacientiek (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m ² v 1. deň každých 21 dní	Cisplatina 50 mg/m ² v 1. deň + Topotekán 0,75 mg/m ² v 1. – 3. deň každých 21 dní
Prežívanie (mesiace)	(n = 146)	(n = 147)
Priemerný čas (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Pomer rizík (95 % CI)	0,76 (0,59 – 0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez predošlej chemorádioterapie založenej na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 46)	(n = 44)
Priemerný čas (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Pomer rizík (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky s predošlou chemorádioterapiou založenou na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 72)	(n = 69)
Priemerný čas (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Pomer rizík (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientiek (n = 39) s recidívou do 180 dní po chemorádioterapii založenej na cisplatine bola priemerná doba prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 4,6 mesiaca (95 % CI: 2,6; 6,1) oproti 4,5 mesiaca (95 % CI: 2,9; 9,6) v skupine s cisplatinou a hodnotou pomer rizík 1,15 (0,59; 2,23). U týchto pacientiek (n = 102) s recidívou po 180 dňoch bola priemerná doba prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 9,9 mesiaca (95 % CI: 7; 12,6) oproti 6,3 mesiaca (95 % CI: 4,9; 9,5) v skupine s cisplatinou a hodnotou pomer rizík 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrická populácia

Topotekán bol hodnotený aj v pediatrickej populácii; sú však dostupné len obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

V otvorenej štúdii zahŕňajúcej deti (n = 108, vekové rozmedzie: od dojčenského veku do 16 rokov) s recidivujúcimi alebo progresívnymi solídnymi nádormi bol topotekán podávaný v počiatočnej dávke 2,0 mg/m² formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní, a to opakovane každé 3 týždne počas doby až jedného roka v závislosti od odpovede na liečbu. Typy nádorov zahŕňali Ewingov sarkóm/primitívny neuroektodermálny nádor, neuroblastóm, osteoblastóm a rabdomyosarkóm. Protinádorová aktivita sa preukázala predovšetkým u pacientov s neuroblastómom. Toxické účinky topotekánu u pediatrických pacientov s recidivujúcimi a refraktérnymi solídnymi nádormi boli podobné ako účinky historicky pozorované u dospelých pacientov. V tejto štúdii dostávalo štyridsaťšesť (43 %) pacientov G-CSF počas viac ako 192 (42,1 %) cyklov; šesťdesiatpäť (60 %) dostávalo transfúzie erytrocytového koncentráту počas viac ako 139 cyklov (30,5 %) a päťdesiat (46 %) dostávalo trombocyty počas viac ako 159 cyklov (34,9 %). Vo farmakokinetickej štúdii u pediatrických pacientov s refraktérnymi solídnymi nádormi (pozri časť 5.2) sa na základe toxicity limitujúcej dávku prejavujúcej sa vo forme myelosupresie stanovila maximálna tolerovaná dávka (MTD) 2,0 mg/m²/deň spolu s G-CSF a 1,4 mg/m²/deň bez G-CSF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenóznom podaní topotekánu v denných dávkach 0,5 až 1,5 mg/m² v 30-minútovej infúzii po dobu 5 dní topotekán preukázal vysoký plazmatický klírens 62 l/hod (SD 22), čo zodpovedá približne 2/3 prietoku krvi pečeňou. Topotekán mal taktiež veľký distribučný objem, okolo 132 l (SD 57) a relatívne krátky polčas, asi 2 až 3 hodiny. Porovnanie farmakokinetických parametrov nepreukázalo žiadnu zmenu vo farmakokinetike počas podávania po dobu 5 dní. Plocha pod krivkou rástla približne proporcionálne so zvyšujúcou sa dávkou. Po opakovanom každodennom podávaní sa topotekán kumuluje v malej miere alebo sa nekumuluje vôbec a po opakovaných dávkach sa nepreukázala zmena jeho farmakokinetiky. Predklinické štúdie svedčia o tom, že viazanie topotekánu na plazmatické bielkoviny je nízke (35 %) a distribúcia medzi krvnými bunkami a plazmou bola výrazne homogénna.

Biotransformácia

Eliminácia topotekánu u človeka bola preskúmaná len čiastočne. Hlavnou cestou klírensu topotekánu bola hydrolýza laktónového kruhu za vzniku karboxylátu s otvoreným kruhom.

Metabolizmus je zodpovedný za < 10 % elimináciu topotekánu. N-demetylovaný metabolit, u ktorého sa v bunkovej analýze dokázala podobná alebo nižšia účinnosť ako u pôvodnej zložky, sa zistil v moči, plazme a stolici. Priemerný pomer AUC medzi metabolitom a pôvodnou zložkou bol < 10 % u celkového topotekánu aj topotekánu vo forme laktónového kruhu. V moči bol zistený metabolit topotekánu vznikajúci O-glukuronidáciou a N-demetylovaný topotekán.

Eliminácia

Celkové vylúčené množstvo látky súvisiacej s topotekánom po piatich denných dávkach topotekánu bolo 71 až 76 % podanej i.v. dávky. V moči sa vylúčilo približne 51 % vo forme celkového topotekánu a 3 % sa vylúčili vo forme N-demetylovaného topotekánu. Eliminácia celkového topotekánu stolicou predstavovala 18 %, zatiaľ čo eliminácia N-demetylovaného topotekánu stolicou bola 1,7 %. Celkovo sa N-demetylovaný metabolit podieľal na celkovej látke súvisiacej s topotekánom vylúčenej v moči a stolici v priemere menej ako 7 % (rozsah 4 až 9 %). Topotekán-O-glukuronid a N-demetylovaný topotekán-O-glukuronid v moči predstavovali menej ako 2,0 %.

Údaje zo štúdií *in vitro*, v ktorých boli použité ľudské pečeňové mikrozómy naznačujú tvorbu menších množstiev N-demetylovaného topotekánu. In vitro topotekán neinhiboval humánne P450 enzýmy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A alebo CYP4A, neinhiboval humánne cytozolové enzýmy, a to ani dihydropyrimidín alebo xantínoxidázu.

Pri podávaní v kombinácii s cisplatinou (cisplatina v 1. deň, topotekán v 1. až 5. deň) sa klírens topotekánu v 5. deň znížil v porovnaní s 1. dňom (19,1 l/h/m² v porovnaní s 21,3 l/h/m² [n = 9] (pozri časť 4.5).

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) sa v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil asi o 67 %. Polčas topotekánu sa predĺžil asi o 30 %, nedokázal sa však rozdiel v jeho distribučnom objeme. Plazmatický klírens topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy) sa u pacientov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil len asi o 10 %.

Porucha funkcie obličiek

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 41 až 60 ml/min) sa znížil asi o 67 % v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov. Distribučný objem sa mierne znížil

a polčas sa zvýšil len o 14 %. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa plazmatický klírens topotekánu znížil na 34 % hodnoty kontrolnej skupiny. Priemerný polčas vzrástol z 1,9 hodiny na 4,9 hodiny.

Vek/telesná hmotnosť

Niekoľko faktorov vrátane veku, telesnej hmotnosti a prítomnosti ascitu nemalo v populačnej štúdií žiadny signifikantný vplyv na celkový klírens topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika topotekánu podávaného formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní sa hodnotila v dvoch štúdiách. Jedna štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od 1,4 mg/m² do 2,4 mg/m² u detí (vo veku 2 až 12 rokov, n = 18), dospievajúcich (vo veku 12 až 16 rokov, n = 9) a mladých dospelých (vo veku 16 až 21 rokov, n = 9) s refraktérnymi solídnyimi nádormi. Druhá štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od 2,0 mg/m² do 5,2 mg/m² u detí (n = 8), mladistvých (n = 3) a mladých dospelých (n = 3) s leukémiou. V týchto štúdiách neboli žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetike topotekánu medzi deťmi, dospievajúcimi a mladými dospelými pacientmi so solídnyimi nádormi alebo leukémiou, ale údaje sú príliš obmedzené na vyvodenie jednoznačných záverov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe svojho mechanizmu účinku pôsobí topotekán genotoxicky *in vitro* na bunky cicavcov (bunky lymfómu myši a ľudské lymfocyty) a *in vivo* na bunky kostnej drene myši. Topotekán spôsobil u potkanov a u králikov taktiež embryofetálnu letalitu.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s topotekánom podávaným potkanom sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu; u samíc však bola pozorovaná superovulácia a mierne zvýšený výskyt predimplantačných strát.

Karcinogénny účinok topotekánu sa nezistoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina vínna (E334)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E507)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

3 roky.

Nariedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita roztokov bola preukázaná po dobu 30 dní pri teplote 25 °C pri normálnom svetle a 2 až 8 °C na mieste chránenom pred svetlom. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania zodpovedá používateľ. Liek sa môže uchovávať pri teplote 2 až 8 °C nie dlhšie ako 24 hodín pred podaním, pokiaľ roztok nebol nariedený za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

„Uchovávajúte pri teplote do 25 °C“. Uchovávajúte injekčnú liekovku v škatuli na ochranu pred svetlom. Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Topotecan 1 mg/ml (1 ml) sa dodáva v 2 ml sklenenej liekovke jantárovej farby typu I uzatvorenej 13 mm flurotekovou gumovou zátkou a zapečatenej 13 mm hliníkovou plombou s modrým označením.

Topotecan 1 mg/ml (4 ml) sa dodáva v 5 ml sklenenej liekovke jantárovej farby typu I uzatvorenej 13 mm flurotekovou gumovou zátkou a zapečatenej 13 mm hliníkovou plombou s modrým označením.

Topotecan infúzny roztok je k dispozícii v škatuliach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 5 injekčných liekoviek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Topotecan sa poskytuje ako sterilný koncentrát s obsahom 1 mg topotekánu v 1 ml roztoku a 4 mg topotekánu v 4 ml roztoku.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či sa v nich nevyskytujú častice alebo či nedošlo k zmene farby. Tento liek je číry žltý roztok. Ak v ňom spozorujete viditeľné čiastočky, liek sa nemá podávať. Na získanie finálnej koncentrácie 25 až 50 mikrogramov/ml pred podávaním pacientovi sa vyžaduje ďalšie riedenie 0,9% injekčným roztokom chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5% injekčným roztokom glukózy (50 mg/ml).

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre zaobchádzanie s antikancerogénnymi liekmi a ich likvidáciu, predovšetkým:

- Rekonštitúciu lieku musí robiť len školený personál.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s týmto liekom počas rekonštitúcie musí používať ochranný odev vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení vrátane rukavíc sa musia uložiť do vysokorizikových odpadových vriec určených na spálenie pri vysokej teplote.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody. Ak podráždenie pretrváva, poraďte sa s lekárom.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0418/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. septembra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

September 2025