

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Topotecan medac 1 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 1 mg topotekánu (vo forme chloridu).

Pomocná látka so známym účinkom: sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke (1/2/4 ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry žltkastý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Topotekán v monoterapii je indikovaný na liečbu:

- pacientok s metastázujúcim karcinómom ovária v prípade zlyhania prvolíniovej alebo následnej terapie.
- pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc (small cell lung cancer, 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 pacientok s predošlou expozíciou cisplatinou je na odôvodnenie liečby touto kombináciou potrebné dlhotrvajúce obdobie bez liečby (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Topotekán sa má používať len na pracoviskách určených na podávanie cytotoxickej chemoterapie.

Topotekán sa má podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

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

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

Karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je 1,5 mg/m² plochy povrchu tela/deň, ktorá sa podáva denne formou 30-minútovej intravenózneho infúzie počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Časový odstup od začiatku každého cyklu má byť tri týždne. Ak pacientka liečbu znáša dobre, možno v nej pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časť 4.8 a 5.1).

Následné dávky

Topotekán sa nemá podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu ≥ 9 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 u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých sa liečba odložila kvôli neutropénii, zvolí zníženie dávky, 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 majú znížiť podobným spôsobom, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách sa podávanie topotekánu prerušilo, ak sa dávka znížila 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 intravenózneho infúzie v 1., 2. a 3. deň. Cisplatina sa podáva formou intravenózneho infúzie v 1. deň v dávke 50 mg/m²/deň a po dávke topotekánu. Táto liečebná schéma sa opakuje každých 21 dní počas šiestich 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 ≥ 9 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 u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, prípadne u pacientov, u ktorých sa liečba odložila kvôli neutropénii, zvolí zníženie dávky, 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 $25 \times 10^9/l$.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Monoterapia (karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc):

Nie je dostatok skúseností s podávaním topotekánu pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min). Podanie topotekánu sa u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časť 4.4). Obmedzené informácie udávajú, že u pacientov so stredne ťažko poškodenou funkciou obličiek sa má dávka znížiť. Odporúčaná dávka topotekánu v monoterapii u pacientok s karcinómom ovária alebo u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc a klírensom kreatinínu v rozmedzí 20 – 39 ml/min je 0,75 mg/m²/deň počas piatich 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 pacientok so sérovým kreatinínom ≤ 1,5 mg/dl. Ak počas kombinovanej liečby topotekánom + cisplatinou sérový kreatinín prekročí 1,5 mg/dl, odporúča sa preštudovať kompletné preskripčné informácie týkajúce sa redukcie dávky cisplatiny/pokračovania v podávaní cisplatiny. Ak sa podávanie cisplatiny preruší, neexistujú dostatočné údaje týkajúce sa pokračovania v monoterapii topotekánom u pacientok s karcinómom cervixu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) sa podával intravenózný topotekán v dávke 1,5 mg/m²/deň počas 5 dní každé 3 týždne. Pozorovalo sa zníženie klírensu topotekánu. Avšak pre stanovenie odporúčanej dávky pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii dostatočné údaje (pozri časť 4.4).

Nie sú dostatočné skúsenosti s podávaním topotekánu pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín ≥ 10mg/dl). Podanie topotekánu sa u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Topotekán sa musí pred použitím riediť. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Závažná precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Ťažký útlm kostnej drene pred začiatkom prvého cyklu, potvrdený východiskovým počtom neutrofilov < 1,5 x 10⁹/l a/alebo počtom trombocytov < 100 x 10⁹/l.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita závisí od dávky a kompletný krvný obraz, vrátane počtu trombocytov, sa má pravidelne sledovať (pozri časť 4.2).

Tak ako iné cytotoxické lieky, aj topotekán môže spôsobiť ťažkú myelosupresiu. U pacientov liečených topotekánom boli hlásené: myelosupresia vedúca k sepe a prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.8).

Neutropénia vyvolaná topotekánom môže spôsobiť neutropenickú 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 (interstitial lung disease, ILD), pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Základné rizikové faktory zahŕňajú nasledovné v anamnéze: ILD, pľúcnu fibrózu, karcinóm pľúc, ožarovanie hrudníka a používanie pneumotoxických liečiv a/alebo rastových faktorov. Pacientov je potrebné sledovať kvôli pľúcnym symptómom svedčiacim o ILD (napr. kašeľ, horúčka, dyspnoe a/alebo hypoxia) a v prípade potvrdenia diagnózy ILD sa má podávanie topotekánu prerušiť.

Topotekán v monoterapii a topotekán v kombinácii s cisplatinou sa často spájajú s klinicky významnou trombocytopéniou. Toto sa má vziať do úvahy pri predpisovaní topotekánu napr. v prípade, keď sa liečba zvažuje u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania z nádoru.

Ako by sa dalo očakávať, pacienti so slabým výkonnostným stavom ($VS > 1$) majú 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 výkonnostný stav 3.

Doposiaľ neexistujú dostatočné skúsenosti s podávaním topotekánu pacientom s ťažko poškodenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) alebo s ťažko poškodenou funkciou pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín ≥ 10 mg/dl). Podanie topotekánu sa u týchto skupín pacientov neodporúča (pozri časť 4.2).

Malému počtu pacientov s poškodenou funkciou pečene (sérový bilirubín v rozmedzí 1,5 – 10 mg/dl) sa podával intravenózný topotekán v dávke 1,5 mg/m²/deň počas piatich dní každé tri týždne. Pozorovalo sa zníženie klírensu topotekánu. Avšak pre stanovenie odporúčanej dávky pre túto skupinu pacientov nie sú doposiaľ k dispozícii dostatočné údaje (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne štúdie *in vivo* týkajúce sa farmakokinetických interakcií u človeka.

Topotekán neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii pri intravenóznom podaní sa preukázalo, že by súbežné podávanie granisetronu, ondansetrónu, morfinu alebo kortikosteroidov malo významný vplyv na farmakokinetiku topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Keď sa topotekán kombinuje s inými chemoterapeutikami, môže byť potrebné znížiť dávku každého z liekov, aby sa zabezpečila znášanlivosť. V kombinácii so zlúčeninami platiny však existuje zreteľná interakcia, ktorá závisí od poradia, v akom sa lieky podávajú, t. j. či sa zlúčenina platiny podá 1. alebo 5. deň podávania topotekánu. Ak sa cisplatina alebo karboplatina podáva 1. deň podávania topotekánu, v porovnaní s podaním na 5. deň sa musí z dôvodu zlepšenia znášanlivosti dávka každej zo zlúčenín platiny znížiť.

Keď sa topotekán (0,75 mg/m²/deň počas 5 po sebe nasledujúcich dní) a cisplatina (60 mg/m²/deň 1. deň) podávali 13 pacientkam s karcinómom ovária, na 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 letálny pre embryo a plod a spôsobuje malformácie (pozri časť 5.3). Tak ako iné cytotoxické lieky, aj topotekán môže spôsobiť poškodenie plodu, preto sa má ženám vo fertilnom veku odporučiť, aby sa počas liečby topotekánom vyhli otehotneniu.

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby liekom Topotecan medac a najmenej 6 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné opatrenia. Mužom sa odporúča používať účinné antikoncepčné opatrenia a nesploďiť dieťa počas liečby liekom Topotecan medac a počas 3 mesiacov po ukončení liečby.

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). Topotekán je však, tak ako iné cytotoxické lieky, genotoxický a nie je možné vylúčiť jeho vplyv na fertilitu, vrátane mužskej fertility.

Ak mieni pacient po liečbe topotekánom mať deti, odporúča sa genetická konzultácia.

Muži by mali byť pred začiatkom liečby informovaní o možnosti uchovania spermii.

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 zahŕňali 523 pacientok 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 pozorovaným pri monoterapii topotekánom. Celková hematologická toxicita je nižšia u pacientok 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 udalosti, avšak tieto nežiaduce udalosti sa pozorovali pri monoterapii cisplatinou a nebolo pripísať ich topotekánu. Kompletný 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

spc (SK) Topotecan medac 1 mg/ml concentrate for solution for infusion

National version: 04/2023

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.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia podľa konvencií MedDRA	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	infekcia
	Časté	sepsa ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	febrilná neutropénia, neutropénia (pozri „Poruchy gastrointestinálneho traktu“), trombocytopenia, anémia, leukopénia
	Časté	pancytopénia
	Neznáme	závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopéniou)
Poruchy imunitného systému	Časté	reakcia z precitlivenosti 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 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	malátnosť
	Veľmi zriedkavé	extravazácia ³
	Neznáme	zápal mukózy
¹ U pacientov liečených topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.4). ² Bol hlásený výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácie neutropénie vyvolanej topotekánom (pozri časť 4.4). ³ Reakcie boli mierne a zvyčajne nevyžadovali špecifickú liečbu.		

Vyššie uvedené nežiaduce udalosti 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: Ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) počas 1. cyklu u 55 % pacientov s trvaním $\geq$ sedem dní u 20 % a celkovo u 77 % pacientov (39 % cyklov). V súvislosti s ťažkou

neutropéniou sa objavila teplota alebo infekcia u 16 % pacientov počas prvého cyklu a celkovo u 23 % pacientov (v 6 % cyklov). Priemerný čas nástupu ťažkej neutropénie bol deväť dní a priemerná dĺžka trvania sedem dní. Ťažká neutropénia trvajúca dlhšie ako sedem dní sa objavila celkovo v 11 % cyklov. V skupine všetkých pacientov liečených v klinických štúdiách (vrátane pacientov s ťažkou neutropéniou a tých, u ktorých sa ťažká neutropénia nevyvinula) sa u 11 % pacientov (v 4 % cyklov) vyskytli teploty a u 26 % pacientov (v 9 % cyklov) sa vyskytli infekcie. Okrem toho došlo u 5 % všetkých liečených pacientov (v 1 % cyklov) k rozvoju sepsy (pozri časť 4.4).

Trombocytopenia: Ťažká trombocytopenia (počet trombocytov $< 25 \times 10^9/l$) sa objavila u 25 % pacientov (v 8 % cyklov), stredne ťažká (počet trombocytov medzi $25,0$ a $50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientov (v 15 % cyklov). Priemerný čas nástupu ťažkej trombocytopenie bol 15. deň, priemerná dĺžka trvania bola päť dní. Transfúzia trombocytov sa podala v 4 % cyklov. V súvislosti s výskytom trombocytopenie boli významné následky, zahŕňajúce úmrtia v dôsledku krvácania z nádoru, hlásené menej často.

Anémia: Stredne ťažká až ťažká 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

Často hlásené nehematologické nežiaduce účinky boli gastrointestinálne, ako napr. nauzea (52 %), dávenie (32 %), hnačka (18 %), zápcha (9 %) a mukozitída (14 %). Incidencia ťažkých prejavov (3. alebo 4. stupňa) bola pri nauzei 4 %, vracaní 3 %, hnačke 2 % a mukozitíde 1 %.

U 4 % pacientov bola hlásená ľahká bolesť brucha.

Únava sa pozorovala asi u 25 % pacientov a asténia u 16 % pacientov liečených topotekánom. Incidencia ťažkej únavy a asténie (3. a 4. stupňa) bola v oboch prípadoch 3 %.

Celková alebo výrazná alopecia sa pozorovala u 30 % pacientov a čiastočná alopecia u 15 % pacientov.

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

Reakcie z precitlivenosti, zahŕňajúce exantém, urtikáriu, angioedém a anafylaktické reakcie, boli hlásené zriedkavo. V klinických štúdiách sa exantém zaznamenal 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 (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

U pacientov liečených intravenóznym topotekánom (až do 10-násobku odporúčanej dávky) a kapsulami topotekánu (až do 5-násobku odporúčanej dávky) boli hlásené prípady predávkovania. Prejavy a príznaky pozorované po predávkovaní sa zhodovali so známymi nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s topotekánom (pozri časť 4.8). Primárnymi komplikáciami predávkovania sú útlm kostnej drene a mukozitída. Pri predávkovaní intravenóznym topotekánom boli okrem toho hlásené zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Nie je známe antidotum pri predávkovaní topotekánom. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, ak sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX17.

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 enzýmu a štiepeného vlákna DNA, ktorý je sprostredkovateľom katalytického mechanizmu. Inhibícia topoizomerázy I topotekánom vedie v bunke k indukcii jednovláknových zlomov DNA spojených s proteínmi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Recidivujúci karcinóm ovária

V porovnávacej štúdii topotekánu (n = 112) a paklitaxelu (n = 114) u pacientok s karcinómom ovária, ktoré sa pôvodne liečili chemoterapiou založenou na platine, bola miera odpovede (95 % CI) pre topotekán a paklitaxel 20,5 % (13 – 28 %) ku 14 % (8 – 20 %) a medián času do progresie 19 týždňov oproti 15 týždňom (hazard ratio 0,7 [0,6 – 1,0]). Medián celkového prežívania bol pre topotekán 62 týždňov, pre paklitaxel 53 týždňov (hazard ratio 0,9 [0,6 – 1,3]).

Miera odpovede v celom programe zameranom na karcinóm ovária (n = 392, všetky pacientky pôvodne liečené cisplatinou alebo cisplatinou a paklitaxelom) bol 16 %. Medián času do odpovede v klinických štúdiách bol 7,6 – 11,6 týždňov. U pacientok nereagujúcich na terapiu cisplatinou alebo u ktorých došlo v priebehu 3 mesiacov po liečbe cisplatinou k recidíve (n = 186) bola miera odpovede 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 pacientok s recidivujúcim karcinómom ovária. Celkovo bolo pozorovaných 87 úplných a čiastočných odpovedí, z toho u 13 pacientok počas piateho a šiesteho cyklu a u 3 pacientok neskôr. Z pacientok, ktoré dostali viac než šesť cyklov liečby, 91 % buď dokončilo štúdiu podľa plánu, alebo sa liečených až do progresie ochorenia, a len u 3 % pacientok bola liečba predčasne ukončená pre nežiaduce udalosti.

Recidivujúci SCLC

Štúdia fázy III (štúdia 478) porovnávala kombináciu perorálny topotekán + najlepšia podporná starostlivosť (Best Supportive Care, BSC) (n = 71) so samotnou BSC (n = 70) u pacientov s recidívou

po prvolíniovej terapii (medián času do progresie od prvolíniovej terapie: 84 dní pre perorálny topotekán plus BSC, 90 dní pri samotnej BSC), a u ktorých sa opakovaná liečba intravenóznou chemoterapiou nepokladala za vhodnú. V skupine s perorálnym topotekánom plus BSC sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní v porovnaní so skupinou so samotnou BSC (log-rank $p = 0,0104$). Neupravené hazard ratio pre skupinu s perorálnym topotekánom plus BSC oproti skupine so samotnou BSC bolo 0,64 (95 % CI: 0,45 – 0,90). Medián prežívania u pacientov liečených topotekánom plus BSC bol 25,9 týždňa (95 % CI: 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, čo sa týka príznakov, konzistentný trend v prínose perorálneho topotekánu plus BSC.

Vykonal sa jedna štúdia fázy II (štúdia 065) a jedna štúdia fázy III (štúdia 396), ktoré sa zamerali 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 sa spájali s podobným zmiernením príznakov u pacientov s recidivujúcim, citlivým 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 u pacientov so SCLC liečených perorálnym alebo intravenóznym topotekánom.

	Štúdia 065		Štúdia 396	
	perorálny topotekán	intravenózný topotekán	perorálny topotekán	intravenózný topotekán
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Medián prežívania (týždne)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95 % CI)	(26,3 – 40,9)	(21,1 – 33,0)	(29,1 – 42,4)	(31,0 – 37,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,59 – 1,31)		0,88 (0,7 – 1,11)	
Miera odpovede (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95 % CI)	(11,6 – 34,5)	(5,3 – 24,3)	(12,2 – 24,4)	(15,3 – 28,5)
Rozdiel v miere odpovede (95 % CI)	8,3 (-6,6 – 23,1)		-3,6 (-12,6 – 5,5)	
Medián času do progresie (týždne)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95 % CI)	(8,3 – 21,3)	(11,6 – 18,3)	(9,7 – 14,1)	(13,3 – 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60 – 1,35)		1,21 (0,96 – 1,53)	

n = celkový počet liečených pacientov

CI = confidence interval, interval spoľahlivosti

V ďalšej randomizovanej štúdii fázy III, ktorá porovnávala intravenózný topotekán s cyklofosfamidom, doxorubicínom a vinkristínom (CAV) u pacientov s recidivujúcim, citlivým SCLC, bola miera odpovede pre topotekán 24,3 % oproti 18,3 % pre CAV. Medián času do progresie bol v oboch skupinách podobný (13,3 týždňa a 12,3 týždňa). Medián prežívania bol 25,0 týždňov pre topotekán a 24,7 týždňa pre CAV. Hazard ratio pre prežívanie pre intravenózný topotekán oproti CAV bol 1,04 (95 % CI: 0,78 – 1,40).

Miera odpovede na topotekán v kombinovanom programe zameranom na SCLC (n = 480) u pacientov s recidivujúcim ochorením citlivým na prvolíniovú terapiu bol 20,2 %. Medián prežívania bol 30,3 týždňov (95 % CI: 27,6 – 33,4).

U populácie pacientov s SCLC nereagujúcim na terapiu (pacienti, ktorí nereagovali na prvolíniovú liečbu) bola miera odpovede na topotekán 4,0 %.

Karcinóm cervixu

V randomizovanej, porovnávacej štúdii fázy III vykonanej Gynekologickou onkologickou skupinou („Gynaecological Oncology Group“, GOG 0179) sa kombinácia topotekán + cisplatina (n = 147) porovnávala so samotnou cisplatinou (n = 146) na liečbu histologicky potvrdeného, perzistujúceho, recidivujúceho karcinómu cervixu alebo karcinómu cervixu stupňa IVB v prípade, keď sa liečba chirurgickým zákrokom a/alebo rádioterapiou nepokladala za vhodnú. Kombinácia topotekán + cisplatina mala po úprave na predbežné analýzy (log-rank p = 0,033) štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní v porovnaní s monoterapiou cisplatinou.

Tabuľka 2. Výsledky zo štúdie GOG-0179.

Populácia všetkých randomizovaných pacientok (ITT population)		
	cisplatina 50 mg/m²v 1. deň každých 21 dní	cisplatina 50 mg/m² v 1. deň + topotekán 0,75 mg/m² v prvých 3 dni, každých 21 dní
Prežívanie (mesiace)	(n = 146)	(n = 147)
Medián (95 % CI)	6,5 (5,8 – 8,8)	9,4 (7,9 – 11,9)
Hazard ratio (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)
Medián (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)
Medián (95 % CI)	5,9 (4,7 – 8,8)	7,9 (5,5 – 10,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,85 (0,59 – 1,21)	

U pacientok (n = 39) s recidívou do 180 dní po chemorádioterapii založenej na cisplatine bol medián prežívania v skupine s kombináciou topotekán + cisplatina 4,6 mesiaca (95 % CI: 2,6 – 6,1) v porovnaní s 4,5 mesiaca (95 % CI: 2,9 – 9,6) v skupine s cisplatinou, s hazard ratio 1,15 (0,59 – 2,23). U pacientok (n = 102) s recidívou po 180 dňoch bol medián prežívania v skupine s kombináciou topotekán + cisplatina 9,9 mesiaca (95 % CI: 7 – 12,6) oproti 6,3 mesiaca (95 % CI: 4,9 – 9,5) v skupine s cisplatinou, s hazard ratio 0,75 (0,49 – 1,16).

Pediatrická populácia

Topotekán sa hodnotil aj v populácii detí a dospievajúcich, sú však dostupné len obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

V otvorenej štúdii zahŕňajúcej deti (n = 108, vekové rozmedzie: deti do 16 rokov) s recidivujúcimi alebo progresívnymi solídnymi nádormi sa topotekán podával v počiatočnej dávke 2,0 mg/m² formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní, pričom sa táto liečebná schéma opakovala každé 3 týždne až počas jedného roka v závislosti od odpovede na liečbu. Typy nádorov zahŕňali Ewingov sarkóm/primitívny

neuroektodermálny nádor, neuroblastóm, osteoblastóm a rhabdomyosarkóm. Protinádorová aktivita sa preukázala predovšetkým u pacientov s neuroblastómom. Toxické účinky topotekánu u detských a dospievajúcich pacientov s recidivujúcimi a refraktérnymi solídnyimi nádormi boli podobné ako účinky historicky pozorované u dospelých pacientov. V tejto štúdii sa podával G-CSF štyridsiatimšiestim (43 %) pacientom počas 192 (42,1 %) cyklov, šesťdesiatimpiatim (60 %) sa podávali transfúzie erytrocytového koncentrátu počas 139 cyklov (30,5 %) a päťdesiatim (46 %) sa podávali trombocyty počas 159 cyklov (34,9 %). Vo farmakokinetickej štúdii u detských a dospievajúcich pacientov s refraktérnymi solídnyimi nádormi (pozri časť 5.2) sa na základe toxicity limitujúcej dávku, prejavujúcej sa vo forme myelosupresie, stanovila maximálna tolerovaná dávka (maximum tolerated dose, 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 formou 30-minútovej infúzie počas 5 dní topotekán preukázal vysoký plazmatický klírens 62 l/hod (SD 22), čo zodpovedá približne 2/3 prietoku krvi pečenou. 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 5-dňového podávania. 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 väzba topotekánu na plazmatické bielkoviny je nízka (35 %) a distribúcia medzi krvnými bunkami a plazmou bola výrazne homogénna.

Biotransformácia

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

Metabolizmus má na eliminácii topotekánu < 10 % podiel. N-desmetylm metabolit, u ktorého sa v bunkovej analýze dokázala podobná alebo nižšia aktivita ako u materskej zlúčeniny, sa zistil v moči, plazme a stolici. Priemerný pomer AUC medzi metabolitom a materskou zlúčeninou bol nižší ako 10 % u celkového topotekánu aj topotekánu vo forme laktónového kruhu. V moči sa zistil metabolit topotekánu vznikajúci O-glukuronidáciou a N-desmetyltopotekán.

Eliminácia

Celkové vylúčené množstvo látky súvisiacej s topotekánom po piatich denných dávkach topotekánu bolo 71 – 76 % podanej intravenózne dávky. Močom sa vylúčilo približne 51 % vo forme celkového topotekánu a 3 % sa vylúčilo vo forme N-desmetyltopotekánu. Eliminácia celkového topotekánu stolicou predstavovala 18 %, zatiaľ čo eliminácia N-desmetyltopotekánu stolicou bola 1,7 %. Celkovo sa N-desmetylm metabolit podieľal na celkovom množstve látky súvisiacej s topotekánom vylúčenej v moči a stolicou v priemere menej ako 7 % (rozmedzie 4 – 9 %). Topotekán-O-glukuronid a N-desmetyltopotekán-O-glukuronid v moči predstavovali menej ako 2,0 %.

Údaje zo štúdií *in vitro*, v ktorých sa použili ľudské pečenné mikrozómy, naznačujú tvorbu menších množstiev N-desmetyltopotekánu. Topotekán *in vitro* neinhiboval ľudské enzýmy P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A alebo CYP4A, ani neinhiboval ľudské cytozolové enzýmy: dihydropyrimidín- alebo xantínoxidázu.

Pri podávaní v kombinácii s cisplatinou (cisplatina 1. deň, topotekán 1. – 5. deň) sa klírens topotekánu na 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).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín v rozmedzí 1,5 – 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 asi len o 10 %.

Porucha funkcie obličiek

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 41 – 60 ml/min) sa v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov znížil asi o 67 %. 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 štúdii 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 1,4 – 2,4 mg/m² u detí (vo veku 2 – 12 rokov, n = 18), dospievajúcich (vo veku 12 – 16 rokov, n = 9) a mladých dospelých (vo veku 16 – 21 rokov, n = 9) s refraktérnymi solídnymi nádormi. Druhá štúdia zahŕňala rozmedzie dávky 2,0 – 5,2 mg/m² u detí (n = 8), dospievajúcich (n = 3) a mladých dospelých (n = 3) s leukémiou. V týchto štúdiách neboli vo farmakokinetike topotekánu žiadne zjavné rozdiely medzi deťmi, dospievajúcimi a mladými dospelými pacientmi so solídnymi 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 bol u potkanov a u králikov letálny pre embryo aj plod.

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

Karcinogénny účinok topotekánu sa nezisťoval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekcie

Kyselina chlorovodíková na úpravu pH

Hydroxid sodný na úpravu pH

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky:
3 roky.

Čas použiteľnosti po otvorení vnútorného obalu:

Chemická a fyzikálna stabilita sa dokázala počas 48 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo izbovej teplote. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ metóda otvorenia nezabraňuje riziku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Čas použiteľnosti po príprave infúzneho roztoku pripraveného na použitie:

Chemická a fyzikálna stabilita sa dokázala počas 96 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C a počas 48 hodín pri izbovej teplote. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych podmienok by nemali presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak sa nariadenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Topotecan medac 1 mg/1 ml sa dodáva v injekčných liekovkách typu 2R (2 ml) z bezfarebného skla typu I so zátkou z brómbutylovej gumy obalenou filmom fluóropolyméru a s hliníkovým odklápacím viečkom.

Topotecan medac 1 mg/1 ml je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 5 injekčných liekoviek.

Topotecan medac 2 mg/2 ml sa dodáva v injekčných liekovkách typu 6R-short (6 ml) z bezfarebného skla typu I so zátkou z brómbutylovej gumy obalenou filmom fluóropolyméru a s hliníkovým odklápacím viečkom.

Topotecan medac 2 mg/2 ml je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 5 injekčných liekoviek.

Topotecan medac 4 mg/4 ml sa dodáva v injekčných liekovkách typu 6R (6 ml) z bezfarebného skla typu I so zátkou z brómbutylovej gumy obalenou filmom fluóropolyméru a s hliníkovým odklápacím viečkom.

Topotecan medac 4 mg/4 ml je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na dosiahnutie požadovanej výslednej koncentrácie 25 – 50 mikrogramov/ml je potrebné ďalšie nariadenie príslušného objemu koncentrátu buď pomocou 0,9 % (m/V) intravenózne infúzie chloridu sodného alebo 5 % (m/V) intravenózne infúzie glukózy.

Majú sa dodržiavať bežné postupy pre správne zaobchádzanie s cytostatikami a ich likvidáciu, predovšetkým:

- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s týmto liekom musí počas riedenia používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.

- Všetky pomôcky použité pri podávaní alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vriec na vysokorizikový odpad, ktoré sú určené na spálenie pri vysokej teplote.
- Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

44/0231/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. marec 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. február 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023