

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топотекан Акорд 1mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Topotecan Accord 1 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1 mg топотекан (*topotecan*) като хидрохлорид.

Всеки флакон от 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан (*topotecan*) като хидрохлорид.
Всеки флакон от 4 ml концентрат съдържа 4 mg топотекан (*topotecan*) като хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, жълт разтвор, без видими чужди частици. pH в диапазона от 1,5 до 2,5 и осмоларитет в обхвата от около 100 до 40 mOsm/L.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапия с Топотекан Акорд е показана за лечение на:

- Пациенти с метастазирал карцином на яйчника след неуспех на лечението от първа линия или последваща терапия.
- Пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), при които повторното приложение на лечението от първа линия не се приема за подходящо (вж. точка 5.1).

Топотекан Акорд в комбинация с цисплатин е показан при пациенти с рецидивирал цервикален карцином след лъчетерапия и при пациенти стадий IVB на заболяването. При пациенти, лекувани с цисплатин е необходим продължителен период без прием на лекарства, за да се назначи терапия с комбинацията (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на топотекан трябва да бъде ограничена до специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия. Топотекан трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (вж. точка 6.6).

Дозировка

При приложение на топотекан в комбинация с цисплатин е необходимо да се вземе предвид пълната лекарствена информация за цисплатин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2012/0329
Разрешение №	BG/MA/MP - 63224 / 01-08-2023
Одобрение №	/



Преди началото на първия курс с топотекан, пациентите трябва да имат изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и ниво на хемоглобина $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином:

Начална доза

Препоръчителната доза топотекан е $1,5 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност дневно, под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно за пет последователни дни с интервал от три седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи до прогресия на заболяването. (вж. точки 4.8 и 5.1).

Последващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само ако броят на неутрофилите е $\geq 1 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарствени продукти (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намалява с $0,25 \text{ mg/m}^2$ на ден до $1,25 \text{ mg/m}^2$ на ден (която впоследствие да бъде намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин, ако броят на тромбоцитите падне под $25 \times 10^9/l$. В клинични изпитвания, когато дозата е била намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с топотекан е било преустановено.

Цервикален карцином

Първоначална доза

Препоръчваната доза топотекан е $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на 1-ви, 2-ри и 3-ти ден. Цисплатин се прилага под формата на интравенозна инфузия през 1-вия ден в доза $50 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ и след прилагане на дозата топотекан. Тази схема на лечение се повтаря на всеки 21 дни за шест курса или до прогресиране на заболяването.

Последващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само ако броят на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е по-високо или равно на 9 g/dl (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарствени продукти (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за 7 или повече дни или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с 20% до $0,60 \text{ mg/m}^2$ на ден за следващите курсове (която впоследствие да бъде намалена до $0,45 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин, ако броят на тромбоцитите падне под $25 \times 10^9/l$.



Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Монотерапия (карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином)

Опитът с приложение на топотекан при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$), е недостатъчен. Употребата на топотекан в тази група пациенти не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Ограничени данни показват, че дозата трябва да се намали при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчителната доза при монотерапия с топотекан, при пациенти с карцином на яйчника или дребноклетъчен белодробен карцином и с креатининов клирънс между 20 и 39 ml/min , е $0,75 \text{ mg/m}^2$ на ден за пет последователни дни.

Комбинирана терапия (цервикален карцином)

В клинични проучвания с топотекан в комбинация с цисплатин за лечение на цервикален карцином е било иницирано лечение само при пациенти със серумен креатинин по-нисък или равен на $1,5 \text{ mg/dl}$. Ако по време на комбинираната терапия с топотекан/цисплатин серумният креатинин превиши $1,5 \text{ mg/dl}$, се препоръчва да се вземе предвид пълната лекарствена информация за намаляване/продължаване на дозата цисплатин. Ако се преустанови приемът на цисплатин, има недостатъчно данни относно продължаване с монотерапия с топотекан при пациенти с цервикален карцином.

Пациенти с чернодробно увреждане

При малък брой пациенти с нарушена чернодробна функция (серумен билирубин между $1,5$ и 10 mg/dl) е прилаган интравенозен топотекан в доза $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, в продължение на пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Въпреки това, няма достатъчно данни за препоръки за дозиране в тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Няма достатъчно опит с употребата на топотекан при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (серумен билирубин $\geq 10 \text{ mg/dl}$), дължаща се на цироза. Не се препоръчва употребата на топотекан в тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1 и 5.2, но не могат да се дадат препоръки за дозиране.

Начин на приложение

Топотекан Акорд трябва допълнително да бъде разреден преди употреба (вж. точка 6.6),.

4.3 Противопоказания

- Тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Кърмене (вж. точка 4.6)
- Тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, което се определя от изходния брой на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ и/или броя на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/\text{l}$.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологичната токсичност е свързана с дозата и затова пълната кръвна картина, включително броят на тромбоцитите, трябва да се изследват редовно (вж. точка 4.2).

Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини тежка миелосупресия. При пациенти, лекувани с топотекан е съобщавана миелосупресия, водеща до сепсис и смърт поради сепсис (вж. точка 4.8).



Топотекан-индуцирана неутропения може да бъде причина за неутропеничен колит. В клинични изпитвания с топотекан са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на неутропеничен колит. При пациенти с повишена температура, неутропения и съпътстваща коремна болка трябва да се има предвид възможността за неутропеничен колит.

Топотекан е свързан със съобщения за интерстициална белодробна болест (ИББ), някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Основните рискови фактори включват анамнеза за ИББ, белодробна фиброза, белодробен рак, торакално излагане на радиация и употреба на пневмотоксични субстанции и/или колониостимулиращи фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, насочващи към ИББ (напр. кашлица, повишена температура, диспнея и/или хипоксия) и лечението с топотекан трябва да се прекрати, ако се потвърди нова диагноза ИББ.

Монотерапията с топотекан и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид, когато се предписва топотекан, напр. ако се обмисля терапия при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи.

Както би могло да се очаква, при пациентите в лошо общо състояние ($PS > 1$) се наблюдава по-слаб отговор и повече случаи с усложнения като повишена температура, инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не са се влошили до $PS \geq 3$.

Липсва достатъчно опит за употребата на топотекан при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$) или със силно увредена чернодробна функция (серумен билирубин $\geq 10 \text{ mg/dl}$) поради цироза. Употребата на топотекан при тези групи пациенти не се препоръчва.

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) е бил прилаган топотекан интравенозно 1,5 $\text{mg/m}^2/\text{ден}$ за пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Наличните данни обаче са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозиране при тази група пациенти (вж. точка 4.2).

Топотекан Акорд 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа натрий. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий. Ако обаче за разреждането на Топотекан Акорд 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор се използва разтвор на готварска сол (0,9% w/v разтвор на натриев хлорид), получената доза натрий ще бъде по-висока.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* изпитвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.

Топотекан не инхибира човешките ензими P450 (вж. точка 5.2). В популационно изпитване с интравенозно приложение, едновременно прилагане на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна и неактивна форма).

Когато топотекан се комбинира с други химиотерапевтични средства, за подобряване на поносимостта може да се изисква намаляване на дозата на всеки от лекарствените продукти. Обаче, когато се комбинира с продукти, съдържащи платина, се наблюдава отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 1-вия или 5-ия ден от приема на топотекан. Ако на 1-вия ден от приема на топотекан е приложен цисплатин или карбоплатина за подобряване на поносимостта, е необходимо дозите



на всяко от лекарствата да бъдат намалени в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-ия ден от приема на топотекан.

При приложение на топотекан ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ за пет последователни дни) и цисплатин ($60 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ през 1-вия ден) при 13 пациенти с карцином на яйчника е установено слабо повишаване на AUC (12%, $n = 9$) и C_{max} (23%, $n = 11$) през 5-тия ден. Смята се, че това повишение е малко вероятно да бъде от клинично значение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

В предклинични изпитвания е установено, че топотекан води до ембриофетален леталитет и малформации (вж. точка 5.3). Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини увреждане на фетуса и по тази причина жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечението с топотекан.

Както при всички цитотоксични химиотерапии, пациентките, лекувани с топотекан, трябва да бъдат уведомени, че те или партньорът им трябва да използват ефективен метод за контрацепция.

Бременност

Ако топотекан е прилаган по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с топотекан, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Топотекан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Въпреки че не е установено дали топотекан се екскретира в човешкото мляко, кърменето трябва да се прекъсне при започване на лечението.

Фертилитет

При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3). Все пак, както и други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан е генотоксичен и не може да се изключат ефекти върху фертилитета, включително мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, е необходимо повишено внимание при шофиране или работа с машини, в случай на персистиращи умора и астения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При изпитвания за определяне на дозировката, включващи 523 пациенти с рецидивиращ карцином на яйчника и 631 пациенти с рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином, е установено, че при монотерапия с топотекан лимитираща дозата токсичност е хематологичната. Токсичността е била предвидима и обратима. Не са наблюдавани признаци на кумулативна хематологична или нехематологична токсичност.

Профилът на безопасност на топотекан, приложен в комбинация с цисплатин в клинични изпитвания за цервикален карцином е в съответствие с този, наблюдаван при монотерапия с топотекан. Общата хематологична токсичност е по-ниска при пациенти, лекувани с топотекан в комбинация с цисплатин в сравнение с монотерапия с топотекан, но е по-висока от тази при самостоятелното приложение на цисплатин.



Допълнителни нежелани събития са наблюдавани, когато топотекан е прилаган в комбинация с цисплатин, но тези събития са наблюдавани при монотерапия с цисплатин и не се отнасят за топотекан. За пълния списък от нежелани събития, свързани с употреба на цисплатин трябва да се вземе предвид лекарствената информация за цисплатин.

Обобщените данни за безопасността при монотерапия с топотекан са представени по-долу.

Нежеланите реакции са изредени по-долу по системно-органи класове и абсолютна честота (всички съобщени случаи). Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($1/100$ до $<1/10$); нечести ($1/1\ 000$ до $<1/100$); редки ($1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$); много редки ($1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка честотна група нежеланите лекарствени реакции са представени според тежестта в низходящ ред.

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекция
Чести	Сепсис ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Фебрилна неутропения, неутропения (вж. „Стомашно-чревни нарушения”), тромбоцитопения, анемия, левкопения
Чести	Панцитопения
С неизвестна честота	Тежко кървене (свързано с тромбоцитопения)
Нарушения на имунната система	
Чести	Реакция на свръхчувствителност, включително обрив
Редки	Анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Анорексия (която може да бъде тежка)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Интерстициална белодробна болест (някои случаи могат да бъдат фатални)
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки), запек, коремна болка ² , мукозит
С неизвестна честота	Гастроинтестинална перфорация
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Алоpecia
Чести	Сърбеж
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия, астения, умора



Чести	Неразположение
Много редки	Екстравазация ³

¹ Случаи с фатален изход, дължащи се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4).

² Неутропеничен колит, включително фатален неутропеничен колит, са съобщавани като усложнение на неутропенията, предизвикана от топотекан (вж. точка 4.4).

³ Случаи на екстравазация са съобщавани много рядко. Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специфично лечение.

Посочените по-горе нежелани реакции вероятно възникват с по-висока честота при пациентите в лошо общо състояние (вж. точка 4.4).

Посочените по-долу честоти, свързани с хематологични и нехематологични нежелани реакции, представляват съобщенията за нежеланите реакции, определяни като свързани/вероятно свързани с лечението с топотекан.

Хематологични

Неутропения: Тежка (брой неутрофили $< 0,5 \times 10^9/l$) по време на първия курс при 55% от пациентите с продължителност ≥ 7 дни при 20%, и общо при 77% от пациентите (39% от курсовете). Във връзка с тежката неутропения са наблюдавани повишена температура или инфекция при 16% от пациентите по време на първия курс на лечение и общо при 23% от пациентите (6% от курсовете). Средното време за развитие на тежка неутропения е било 9 дни, а средната продължителност е била 7 дни. Тежката неутропения е продължила повече от 7 дни при общо 11% от курсовете. От всичките пациенти, участвали в клинични изпитвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са развили тежка неутропения), при 11% (4% от курсовете) е наблюдавана повишена температура и при 26% (9% от курсовете) е наблюдавана инфекция. В допълнение на това, 5% от всички лекувани пациенти (1% от курсовете на лечение) са развили сепсис (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения: Тежка (тромбоцити $< 25 \times 10^9/l$) при 25% от пациентите (8% от курсовете), а умерена (тромбоцити между $25,0$ и $50,0 \times 10^9/l$) при 25% от пациентите (15% от курсовете). Средното време за развитие на тежка тромбоцитопения е било на 15-тия ден, а медианата на продължителността е била 5 дни. При 4% от курсовете са правени трансфузии на тромбоцити. Съобщенията за значителни последствия, свързани с тромбоцитопения, включително фатални случаи поради туморни кръвоизливи, са били нечести.

Анемия: Средна до тежка ($Hb \leq 8.0$ g/dl) при 37% от пациентите (14% от курсовете). При 52% от пациентите (21% от курсовете) са направени трансфузии на еритроцитна маса.

Нехематологични

Често съобщавани нехематологични нежелани ефекти са тези от страна на стомашно-чревния тракт като гадене (52%), повръщане (32%) и диария (18%), констипация (9%) и мукозит (14%). Честотите на тежки (степен 3 или 4) гадене, повръщане, диария и мукозит са били съответно 4, 3, 2 и 1%.

При 4% от пациентите е съобщавана и слаба коремна болка.

Умора е наблюдавана при приблизително 25%, а астения при 16% от пациентите на лечение с топотекан. Тежки (степен 3 или 4) умора и астения са наблюдавани и за двете с честота 3%.

Цялостна или ясно изразена алопеция е наблюдавана при 30% от пациентите, а частична алопеция - при 15% от пациентите.



Други тежки събития, регистрирани като свързани или вероятно свързани с лечението с топотекан, са били анорексия (12%), неразположение (3%) и хипербилирубинемия (1%).

Рядко са съобщавани реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции. В клинични изпитвания обрив е съобщаван при 4% от пациентите, а сърбеж при 1,5% от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозиране е съобщавано при пациенти, лекувани с топотекан интравенозно (до 10 пъти по-висока доза от препоръчаната) и топотекан капсули (до 5 пъти по-висока доза от препоръчаната). Наблюдаваните признаци и симптоми след предозиране са съответствали на известните нежелани реакции, свързани с топотекан (вж. точка 4.8). Основните усложнения от предозирането са костно-мозъчна супресия и мукозит. В допълнение, при предозиране с топотекан интравенозно, са съобщавани повишения на чернодробните ензими.

Няма известен антидот при предозиране на топотекан. Контролът на състоянието трябва да се осъществява в зависимост от клиничните показания или в съответствие с препоръките на националните центрове по отравяния.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти
АТС код: L01CE01

Механизъм на действие

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим който участва непосредствено в репликацията на ДНК, като освобождава торзионното напрежение пред движещата се репликационна вилка. Топотекан инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разцепената на две вериги ДНК, който е междинен етап на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво последствието от инхибирането на топоизомераза-I от topotecan е индукцията на протеин-свързани ДНК едноверижни разкъсвания.

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивиращ карцином на яйчника

В сравнително проучване на топотекан и паклитаксел при пациенти, лекувани преди това за карцином на яйчника с химиотерапия с платина (съответно N = 112 и 114), степента на



повлияване (95% CI) е 20,5% (13%, 28%) в сравнение с 14% (8%, 20%) и медианата на времето до прогресия е 19 седмици спрямо 15 седмици (съотношение на риска 0,7 [0,6, 1,0]), съответно за топотекан и паклитаксел. Средната обща преживяемост е 62 седмици при топотекан спрямо 53 седмици за паклитаксел (съотношение на риска 0,9 [0,6, 1,3]).

Честотата на повлияване за цялата програма за карцином на яйчника (N = 392, всички предварително лекувани с цисплатин или цисплатин и паклитаксел) е 16%. Средното време на отговор по време на клиничните изпитвания е на 7,6-11,6 седмица. При пациенти, рефрактерни на или с рецидив връщат в рамките на 3 месеца след терапията с цисплатин (N = 186), степента на повлияване е 10%.

Тези данни трябва да бъдат оценени в контекста на общия профил на безопасност на лекарствения продукт, по-специално на сигнификантната хематологична токсичност (вж. точка 4.8).

Проведен е допълнителен ретроспективен анализ на данни от 523 пациенти с рецидив на карцином на яйчниците. Като цяло са наблюдавани 87 пълни и частични отговори, като 13 от тях са настъпили по време на циклите 5 и 6 и 3, настъпили по-късно. От пациентите, които са били подложени на повече от 6 цикъла на лечение, 91% са завършили проучването, както е планирано, или са били лекувани до прогресия на заболяването с едва 3%, които са се оттеглили поради нежелани събития.

Рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином

Изпитване във фаза III (Изпитване 478) сравнява топотекан, приет перорално, плюс най-добрата поддържаща терапия (BSC) (n = 71) с BSC самостоятелно (n = 70) при пациенти с рецидив след лечение от първа линия (медиана на времето до прогресия (TTP) при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан + BSC, 90 дни за BSC самостоятелно) и при които повторно лечение с интравенозна химиотерапия не се счита за подходящо. В групата на перорален топотекан плюс BSC е имало статистически значимо подобрене в общата преживяемост в сравнение с групата само на BSC (Log-rank p = 0,0104). Некоригираният коефициент на риск в групата на пероралния топотекан плюс BSC, в сравнение с групата само на BSC, е бил 0,64 (95% CI: 0,45 0,90). Средната преживяемост при пациентите, лекувани с перорален топотекан + BSC, е била 25,9 седмици (95% C.I. 18,3; 31,6), в сравнение с 13,9 седмици (95% C.I. 11,1; 18,6) при пациентите, приемащи само BSC (p = 0,0104).

Съобщенията на самите пациенти за симптомите при използване на открит метод за оценяване показват последователна тенденция на облекчаване на симптомите при топотекан, приложен перорално + BSC.

Проведени са едно изпитване фаза II (изпитване 065) и едно изпитване фаза III (изпитване 396) за оценка на ефикасността на топотекан, приложен перорално, спрямо топотекан, приложен интравенозно, при пациенти, които са имали рецидив 90 дни след завършването на една предхождаща схема на химиотерапия (вж. таблица 1). Топотекан, приложен перорално и топотекан, приложен интравенозно, са били свързани със сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивиращ чувствителен дребноклетъчен белодробен карцином при съобщенията на самите пациенти по откритата скала за оценка на симптомите във всяко от тези две проучвания.



Таблица 1. Обобщение на преживяемостта, степента на повлияване и времето до прогресия при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином, лекувани с, перорално или интравенозно приложен топотекан

	Изпитване 065		Изпитване 396	
	Перорален топотекан	Интравенозен топотекан	Перорален топотекан	Интравенозен топотекан
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Средна преживяемост (седмици) (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)
Коефициент на риск (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Степен на повлияване (%) (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)
Разлика в степента на повлияване (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Средно време до прогресия (седмици) (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)
Коефициент на риск (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = общ брой лекувани пациенти

CI = Доверителен интервал

В друго рандомизирано изпитване във фаза III, сравняващо интравенозно (IV) приложен топотекан с циклофосфамид, доксорубицин и винкристин (CAV) при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином, общото ниво на отговор е 24,3% за групата на топотекан, сравнено с 18,3% за групата на CAV. Средното време до прогресия е сходно в двете групи (13,3 седмици и съответно 12,3 седмици). Средната преживяемост за двете групи е съответно 25,0 и 24,7 седмици. Съотношението на риска за преживяемост с интравенозен топотекан спрямо CAV е 1,04 (95% CI 0,78 – 1,40).

Честотата на повлияване при топотекан в комбинираната програма за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином (n = 480) при пациенти с рецидив на болестта, чувствителни на лечението от първа линия, е 20,2%. Средната преживяемост е била 30,3 седмици (95% CI: 27,6 33,4).

В популация от пациенти с рефрактерен дребноклетъчен белодробен карцином (такива, които не отговарят на лечение от първа линия), честотата на повлияване от топотекан е била 4,0%.

Цервикален карцином

В рандомизирано, сравнително проучване фаза III, проведено при Гинекологична Онкологична Група (GOG 0179) топотекан плюс цисплатин (n = 147) е сравнен с цисплатин самостоятелно (n = 146) за лечение на хистологично потвърден, персистиращ, рецидивирал или стадий IVB цервикален карцином, където хирургично лечение и/или лъчетерапия не са били подходящи. Режимът топотекан плюс цисплатин е показал статистически значимо превъзходство спрямо монотерапията с цисплатин по отношение на общата преживяемост след коригиране за междинен анализ (Log-rank p = 0,033).



Таблица 2. Резултати от проучване GOG-0179

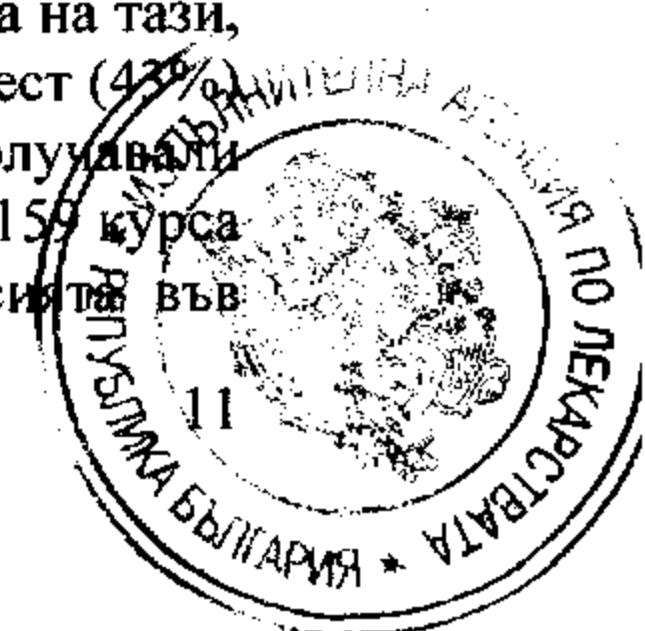
ITT популация		
	Цисплатин 50 mg/m ² на ден 1, всеки 21 дни	Цисплатин 50mg/m ² на ден 1 +Топотекан 0,75mg/m ² на ден 1-3, всеки 21 дни
Преживяемост (месеци)	(n = 146)	(n = 147)
Средна (95% C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Коефициент на риск (95% C.I.)	0,76 (0,59, - 0,98)	
Log rank p-стойност	0,033	
Пациенти, които не са лекувани с Цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 46)	(n = 44)
Средна (95% C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Коефициент на риск (95% C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Пациенти, лекувани с Цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 72)	(n = 69)
Средна (95% C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Коефициент на риск (95% C.I.)	0,85 (0,59, 1,21)	

При пациенти (n = 39) с рецидив в рамките на 180 дни след химиолъчетерапия с цисплатин средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 4,6 месеца (95% C.I.: 2,6; 6,1) спрямо 4,5 месеца (95% C.I.: 2,9; 9,6) за рамото цисплатин при коефициент на риска 1,15 (0,59; 2,23). При пациенти (n = 102) с рецидив след 180 дни средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 9,9 месеца (95% C.I.: 7; 12,6) спрямо 6,3 месеца (95% C.I.: 4,9; 9,5) за рамото цисплатин при коефициент на риска 0,75 (0,49; 1,16).

Педиатрична популация

Топотекан е оценяван също и при педиатрична популация, но са налице само ограничени данни за ефикасност и безопасност.

В отворено изпитване, включващо деца (n = 108, възраст: дете до 16 години) с рецидивирали или прогресирали масивни тумори, топотекан е бил прилаган като начална доза от 2,0 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия за пет дни с повторение на всеки три седмици до една година в зависимост от отговора към терапията. Туморните типове са включвали сарком на Ewing/ранен невроектодермален тумор, невробластом, остеобластом и рабдомиосарком. Антитуморна активност е доказана основно при пациенти с невробластом. Токсичността на топотекан при педиатрични пациенти с рецидивирали и неподатливи масивни тумори е била подобна на тази, наблюдавана в миналото при възрастни пациенти. В това проучване, четиридесет и шест (42%) пациенти са приемали фактор G-CSF за 192 (42,1%) курса; шестдесет и пет (60%) са получавали преливане на еритроцитна маса и петдесет (46%) на тромбоцити за 139 и съответно за 159 курса (30,5% и 34,9%). На основата на доза-лимитиращата токсичност на миелосупресията във



фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти с неподатливи масивни тумори е била установена максимална поносима доза (MTD) 2,0 mg/m²/ден с фактор G-CSF и 1,4 mg/m²/ден без фактор G-CSF (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

След интравенозно приложение в дози от 0,5 до 1,5 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия на ден за пет дни, топотекан показва висок плазмен клирънс от 62 l/h (SD 22), съответстващ приблизително на 2/3 от кръвотока през черния дроб. Също така топотекан има голям обем на разпределение, приблизително 132 l, (SD 57) и относително кратък елиминационен полуживот от 2-3 часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри не предполага промяна във фармакокинетиката при 5-дневен период на приложение. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на повишаването на дозата. При многократно прилагане на дневната доза има малка или няма кумулация на топотекан и няма данни за промяна на фармакокинетиката след многократно прилагане. Предклиничните изпитвания показват, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35%) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

Биотрансформация

При човека елиминирането на топотекан е изследвано само частично. Основният път на елиминиране на топотекан е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен.

Чрез метаболизъм се елиминират < 10% от топотекан. N-десметил метаболитът, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчни проби, е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното съотношение на AUC на метаболит основно вещество е <10%, както за общия топотекан, така и за топотекан лактон. В урината са открити метаболит на топотекан от O-глюкуронидирането и N-десметил топотекан.

Елиминиране

Общото елиминиране на топотекан-свързания материал след 5-дневно приложение на топотекан е 71 до 76% от интравенозно приложената доза. Приблизително 51% е екскретиран като общ топотекан, а 3% е екскретиран под формата на N-десметил топотекан в урината. Елиминирането на общия топотекан с фецеса е 18%, докато елиминирането на N-десметил топотекан с фецеса е 1,7%. Като цяло, N-десметил метаболитът представлява средно по-малко от 7% (в рамките на 4-9%) от общото количество топотекан-свързан материал, който се екскретира с урината и фецеса. Топотекан-O-глюкуронид и N-десметил топотекан-O-глюкуронид в урината са по-малко от 2,0%.

In vitro данни с използване на човешки чернодробни микrozоми, показват образуването на малки количества N-деметиран топотекан. *In vitro*, топотекан не инхибира човешките P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропиримидин и ксантин оксидаза.

При приложение с цисплатин (цисплатин 1-ви ден, топотекан 1-ви до 5-ти ден) клирънсът на топотекан е намалял през 5-тия ден в сравнение с 1-вия ден (19,1 l/h/m² в сравнение с 21,3 l/h/m² [n = 9]) (вж. точка 4.5).

Специални популации

Чернодробно увреждане

Плазменният клирънс при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,0 и 10 mg/dl) намалява до около 67% в сравнение с контролна група пациенти. Полуживотът на топотекан нараства с около 30%, но не се наблюдава ясна промяна в обема на разпределение.



Плазменият клирънс на общия топотекан (активна и неактивна форма) при пациенти с чернодробно увреждане намалява само с около 10% в сравнение с контролната група пациенти.

Бъбречно увреждане

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 41-60 ml/min) намалява до около 67% в сравнение с контролна група пациенти. Обемът на разпределение намалява слабо и по този начин полуживотът се удължава само с 14%. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане плазменият клирънс на топотекан намалява до 34% от стойността при контролната група пациенти. Средният полуживот се удължава от 1,9 до 4,9 часа.

Възраст/тегло

При популационно проучване, голям брой фактори, включващи възраст, тегло и асцит не оказват значим ефект върху клирънса на общия топотекан (активна и неактивна форма).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на топотекан, приложен под формата на 30-минутна инфузия за пет дни е проучена в две изпитвания. Първото изпитване включва дози от 1,4 mg/m² до 2,4 mg/m² при деца (на възраст от 2 до 12 години, n = 18), юноши (на възраст от 12 до 16 години, n = 9) и млади хора (на възраст от 16 до 21 години, n = 9) с неподатливи масивни тумори. Второто изпитване включва дози от 2,0 mg/m² до 5,2 mg/m² при деца (n = 8), юноши (n = 3) и млади хора (n = 3) с левкемия. В тези изпитвания не е имало забележителни разлики във фармакокинетиката на топотекан при деца, юноши и млади пациенти с масивни тумори или левкемия, но данните са твърде ограничени, за да се направят определени изводи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради механизма на действието си топотекан е генотоксичен за клетките на бозайници (клетки от миши лимфом и човешки лимфоцити) при условия *in vitro* и за клетки от костен мозък на мишка при условия *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, топотекан води до ембрио-фетален леталитет.

При проучвания за репродуктивна токсичност с топотекан при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжките или женските индивиди. Все пак при женските индивиди са наблюдавани свръховулация и слабо повишаване на загубите преди имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Винена киселина (E334)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH) (E507)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони



36 месеца

Разреден разтвор

Химическата и физическа стабилност при употреба е била демонстрирана в продължение на 30 дни при 25°C, при нормални условия на осветеност и при 2-8°C, когато е защитен от светлина. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани антисептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Топотекан Акорд 1 mg/ml, 1 ml се предлага в 2 ml стъклени флакони с кехлибарен цвят от тип I, затворени със 13 mm гумена запушалка и запечатани с 13 mm алуминиева обкатка и капачка, оцветена в кралско синьо.

Топотекан Акорд 1 mg/ml, 4 ml се предлага в 5 ml стъклени флакони с кехлибарен цвят от тип I, затворени със 13 mm гумена запушалка и запечатани с 13 mm алуминиева обкатка и капачка, оцветена в кралско синьо.

Топотекан Акорд се предлага в картонени кутии, съдържащи 1 флакон и 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Топотекан Акорд се предоставя под формата на стерилен концентрат, съдържащ 1 mg топотекан в 1 ml разтвор и 4 mg топотекан в 4 ml разтвор.

Преди употреба парентералните продукти трябва да се огледат внимателно за видими частици и промяна в цвета. Лекарственият продукт е бистър жълт разтвор. Ако се наблюдават видими частици, продуктът не трябва да се прилага. Изсква се допълнително разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или разтвор за инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), за получаване на крайна концентрация между 25 и 50 микрограма/ml преди прилагане върху пациента.

Необходимо е да се спазват стандартни процедури за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти, а именно:

- Персоналът трябва да бъде обучен за разреждане на лекарствения продукт.
- Бременните жени от персонала трябва да бъдат изключени от работа с този лекарствен продукт.
- Персоналът, работещ с лекарствения продукт по време на разреждането, трябва да носи защитно облекло, включително, маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да бъдат поставени в специални торби за високорискови отпадъци за изгаряне при висока температура.
- При случаен контакт с кожата или очите участъците трябва да бъдат незабавно третирани с обилно количество вода. Ако дразненето продължи, е необходима лекарска консултация.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.№ 20120329

**9. ДАТА АТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27.06.2012 г.
Дата на последно подновяване: 18.12.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2023 г.

