

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Cipla, 4 mg, liofilizat do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Liofilizowany proszek o barwie od jasnożółtej do zielonkawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Topotecan w monoterapii jest wskazany do leczenia:

- pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna.
- pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie (patrz punkt 5.1).

Topotecan w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek w stadium IVB zaawansowania choroby. U pacjentek, które wcześniej otrzymały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Topotecan należy stosować tylko w ośrodkach specjalistycznych, prowadzących chemioterapię cytotoksyczną i należy podawać go wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Topotecan musi być rozpuszczony, a następnie rozcieńczony przed użyciem (patrz punkt 6.6).

Dawkowanie

W przypadku stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną, konieczne jest zapoznanie się z treścią pełnej informacji o cisplatynie.

Przed rozpoczęciem pierwszego kursu leczenia topotekaniem liczba granulocytów obojętnochłonnych musi wynosić $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny musi wynosić $> 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $1,5 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała/dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie licząc od pierwszego dnia kursu.

Jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane, może być kontynuowane do czasu progresji choroby (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Kolejne dawki

Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów nie osiągnie wartości $\geq 1 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo podawanie dodatkowych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o $0,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ do dawki $1,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ (lub jeśli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do $1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeżeli liczba płytek spada poniżej $25 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych podawanie topotekanu było przerywane w sytuacji, kiedy zmniejszono dawkę do $1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych.

Rak szyjki macicy

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$, po podaniu topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez sześć kursów, lub do wystąpienia postępu choroby.

Kolejne dawki

Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$), trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 20 % do $0,60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ podczas kolejnych kursów terapii (lub jeśli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do $0,45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie poniżej $25 \times 10^9/l$.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Monoterapia (Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca)

Brak wystarczających danych, pozwalających na określenie zasad doboru dawki topotekanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka

topotekanu w monoterapii raka jajnika lub drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 a 39 ml/min wynosi $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ przez pięć kolejnych dni.

Terapia skojarzona (Rak szyjki macicy)

Podczas badań klinicznych, w których terapię skojarzoną topotekaniem i cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło $\leq 1,5$ mg/dl. Jeśli podczas terapii skojarzonej topotekaniem i cisplatyną stężenie kreatyniny przekroczy wartość 1,5 mg/dl, zaleca się sprawdzenie pełnej informacji dotyczącej cisplatyny, w odniesieniu do zmniejszenia dawki/kontynuacji terapii. Po zaprzestaniu podawania cisplatyny należy mieć na uwadze, że nie ma wystarczających danych, dotyczących kontynuacji monoterapii topotekaniem u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone, dlatego nie jest możliwe określenie zaleceń odnośnie stosowania topotekanu u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Topotecan Cipla jest przeciwwskazany u osób, które

- mają w wywiadzie ciężką nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- karmią piersią (patrz punkt 4.6)
- mają ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestujące się liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologiczne objawy toksyczne są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Tak jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotecan może spowodować ciężką mielosupresję. U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki mielosupresji prowadzącej do posocznicy oraz przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis). W trakcie badań klinicznych topotekanu zgłaszano zgony z powodu zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii.

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease – ILD), niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.8). Czynnikiem ryzyka są: wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w wywiadzie, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie substancji pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na rozwój śródmiąższowej choroby płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie) a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekaniem.

Leczenie topotekaniem w monoterapii lub topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy o tym pamiętać przepisując produkt Topotecan Cipla, np. gdy rozważa się rozpoczęcie terapii u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia związanego z obecnością guza.

Zgodnie z przewidywaniami pacjenci w złym stanie ogólnym (PS>1) słabiej reagują na leczenie i zwiększa się u nich częstość występowania powikłań takich jak gorączka, infekcje i posocznica (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia bardzo ważna jest systematyczna ocena stanu ogólnego pacjenta w celu oceny, czy nie pogorszył się on do PS3.

Dane dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wywołanymi marskością (stężenie bilirubiny w surowicy \geq 10 mg/dl) są niewystarczające. Topotekan nie jest zalecany w tych grupach pacjentów.

W małej grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano topotekan dożylnie w dawce 1,5 mg/m² pc., przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu. Jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań interakcji farmakokinetycznych *in vivo* u ludzi.

Topotekan nie hamuje enzymów cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 5.2). W badaniu populacyjnym po podaniu dożylnym, jednoczesne podawanie granisetronu, ondansetronu, morfiny lub kortykosteroidów nie wpływało znacząco na farmakokinetykę całkowitego topotekanu (postaci czynnej i nieczynnej).

W trakcie skojarzonej chemioterapii z użyciem topotekanu i innych leków, może być konieczne zmniejszenie dawki każdego produktu leczniczego w celu poprawienia tolerancji leczenia. W trakcie leczenia skojarzonego z produktami zawierającymi związki platyny występuje zmienna interakcja uzależniona od tego, czy związek platyny jest podawany w dniu 1. czy 5. stosowania topotekanu. Jeżeli cisplatyna lub karboplatyna jest podawana w dniu 1. stosowania topotekanu, to aby poprawić tolerancję, należy podawać mniejsze dawki obu leków w porównaniu do dawek, które można zastosować w przypadku podawania produktu zawierającego związek platyny w dniu 5. stosowania topotekanu.

Podczas stosowania topotekanu (0,75 mg/m² pc./dobę przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny (60 mg/m² pc./dobę w dniu 1.) w grupie 13 pacjentek z rakiem jajnika, w 5. dniu terapii stwierdzono niewielkie zwiększenie wartości AUC (12%, n=9) i C_{max} (23%, n=11). Uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało istotne znaczenie kliniczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podobnie jak w przypadku każdej chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych, konieczne jest zalecenie skutecznych metod antykoncepcji, jeśli którykolwiek z partnerów jest leczony topotekaniem.

Kobiety w wieku rozrodczym

W badaniach nieklinicznych topotekan wykazywał działanie letalne na zarodek i płód oraz powodował wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może powodować uszkodzenie płodu i dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę podczas leczenia topotekaniem.

Ciąża

Jeśli topotekan jest stosowany w czasie ciąży, lub w przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia topotekaniem, pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Stosowanie topotekanu jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Chociaż nie wiadomo czy topotekan przenika do mleka matki, należy przerwać karmienie piersią w przypadku rozpoczęcia leczenia topotekaniem.

Płodność

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic (patrz punkt 5.3). Jednakże, podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze,

topotekan wykazuje działanie genotoksyczne i nie można wykluczyć jego wpływu na płodność, również u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wymagana jest jednak ostrożność w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli utrzymuje się osłabienie i zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach określających wielkość dawki przeprowadzonych z udziałem 523 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika i 631 pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca stwierdzono, że toksycznością ograniczającą dawkę topotekanu stosowanego w monoterapii, jest toksyczność hematologiczna. Toksyczność ta była przewidywalna i odwracalna. Nie stwierdzono kumulowania się toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Profil działań niepożądanych topotekanu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną w badaniach dotyczących leczenia raka szyjki macicy jest zgodny z profilem działań niepożądanych tego leku, stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna podczas leczenia skojarzonego z cisplatyną jest mniejsza, niż podczas monoterapii topotekaniem, lecz większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które obserwowano także podczas monoterapii cisplatyną; działania te jednak nie wiążą się ze stosowaniem topotekanu. Pełna lista działań niepożądanych cisplatyny znajduje się w informacji o produkcie, z którą należy się zapoznać.

Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii są przedstawione poniżej.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane w zależności od narządów i bezwzględnej częstości występowania (wszystkie zgłoszone zdarzenia). Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie.

Często: posocznica¹.

U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: gorączka neutropeniczna, neutropenia (patrz Zaburzenia żołądka i jelit), małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia.

Często: pancytopenia.

Częstość nieznana: ciężkie krwawienie (związane z małopłytkowością).

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje nadwrażliwości, włącznie z wysypką

Rzadko: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: jadłowstręt (który może być ciężki).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: śródmiąższowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty i biegunka (z których wszystkie mogą być ciężkie), zaparcia, bóle brzucha¹ i zapalenie błon śluzowych.

¹Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie.

Często: świąd.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka, osłabienie, zmęczenie.

Często: złe samopoczucie.

Bardzo rzadko: wynacznienie³

³Wynacznienie było zgłaszane bardzo rzadko, miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj specyficznego leczenia.

Działania niepożądane opisane powyżej mogą występować z większą częstością u pacjentów w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych, uznanych za związane lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu.

Hematologiczne

Neutropenia: Ciężką neutropenię (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) podczas pierwszego kursu obserwowano u 55 % pacjentów, a trwającą \geq siedem dni u 20 % pacjentów, ogółem u 77 % pacjentów (39 % kursów). Gorączka lub infekcja towarzysząca ciężkiej neutropenii występowała u 16 % pacjentów podczas pierwszego kursu, a ogólnie u 23 % pacjentów (6 % kursów). Środkowa czasu do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniosła dziewięć dni, a średnia czasu trwania siedem dni. Ciężką neutropenię trwającą powyżej siedmiu dni obserwowano w 11 % wszystkich kursów. Wśród wszystkich osób leczonych w ramach badań klinicznych (uwzględniając te z ciężką neutropenią, jak i te, w których ona nie wystąpiła) u 11 % (4 % kursów) wystąpiła gorączka, a w 26 % (9 % kursów) wystąpiła infekcja. Ponadto u 5 % wszystkich pacjentów (1 % kursów) wystąpiła posocznica (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość: Ciężką małopłytkowość (liczba płytek mniej niż $25 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy $25,0$ a $50,0 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (15 % kursów). Środkowa czasu do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wynosiła 15 dni, średnia czasu trwania pięć dni. Masa płytkowa podana była w 4 % kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z małopłytkowością, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były niezbyt częste.

Niedokrwistość: Umiarkowaną niedokrwistość do ciężkiej ($Hb \leq 8,0$ g/dl) obserwowano u 37 % pacjentów (14 % kursów). Masę erytrocytarną otrzymało 52 % pacjentów (21 % kursów).

Niehematologiczne

Częstymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności (52 %), wymioty (32 %), biegunka (18 %), zaparcie (9 %) i

zapalenie śluzówek (14 %). Częstość występowania ciężkich (3 lub 4 stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia śluzówek wyniosła odpowiednio 4, 3, 2, i 1 %.

Niewielki ból brzucha odnotowano u 4 % pacjentów.

Zmęczenie obserwowano u około 25 % pacjentów, zaś osłabienie u 16 % pacjentów otrzymujących topotekan. Częstość występowania ciężkiego (3 lub 4 stopień) zmęczenia i osłabienia wyniosła odpowiednio 3 % i 3 %.

Całkowite lub wyraźne wyłysienie obserwowano u 30 % pacjentów, a częściowe wyłysienie u 15 % pacjentów.

Inne ciężkie objawy niepożądane, które wystąpiły u pacjentów, opisywane jako związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem topotekaniem, to jadłowstręt (12 %), złe samopoczucie (3 %) i hiperbilirubinemia (1 %).

Reakcje nadwrażliwości obejmujące wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne opisywane były rzadko. W badaniach klinicznych wysypka była opisywana u 4 % pacjentów, a świąd u 1,5 % pacjentów.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania topotekanu. Zakłada się, że podstawowym przewidywanym powikłaniem przedawkowania jest zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX17.

Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy-I – enzymu uczestniczącego w replikacji DNA poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widełkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I poprzez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoizomerazy-I przez topotekan jest wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

Nawrotowy rak jajnika

W badaniach klinicznych porównujących topotekan i paklitaksel u pacjentek leczonych wcześniej z powodu raka jajnika chemioterapią z użyciem platyny (odpowiednio n=112 i 114) odsetek reakcji na leczenie (95 % CI) wyniósł 20,5 % (13 %, 28 %) w porównaniu do 14 % (8 %, 20 %), a środkowa czasu do progresji wyniosła 19 tygodni w porównaniu do 15 tygodni (współczynnik ryzyka 0,7 [0,6; 1,0]) odpowiednio dla topotekanu i paklitakselu. Śródkowa okresu przeżycia wyniosła 62 tygodnie dla topotekanu i 53 tygodnie dla paklitakselu (współczynnik ryzyka 0,9 [0,6; 1,3]).

Odsetek reakcji na leczenie w całym programie leczenia raka jajnika (n=392, wszystkie pacjentki leczone wcześniej cisplatyną lub cisplatyną z paklitakselem) wyniósł 16 %. Śródkowa czasu do wystąpienia reakcji w badaniach klinicznych wyniosła 7,6-11,6 tygodni. U pacjentek z guzem opornym na leczenie, lub u których wystąpiła wznowa w ciągu 3 miesięcy po leczeniu cisplatyną (n=186), odsetek odpowiedzi wyniósł 10 %.

Dane te należy oceniać w kontekście całościowego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego, a przede wszystkim toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.8).

Dodatkową retrospektywną analizą objęto 523 pacjentki, u których wystąpiła wznowa raka jajnika. Ogółem obserwowano 87 całkowitych lub częściowych reakcji na leczenie, spośród których 13 wystąpiło podczas 5. i 6. kursu, a 3 wystąpiły później. Spośród pacjentek, które otrzymały więcej niż 6 kursów chemioterapii, 91 % ukończyło badanie zgodnie z planem lub było leczonych do czasu progresji choroby, tylko u 3 % przerwano leczenie z powodu objawów niepożądanych.

Nawrotowy rak drobnokomórkowy płuca

W badaniu III fazy (badanie 478) oceniano skuteczność leczenia topotekaniem podawanym doustnie i stosowanej jednocześnie najlepszej terapii wspomagającej (ang. Best Supportive Care BSC) (n=71) w porównaniu do stosowania jedynie BSC (n=70), u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu pierwszego rzutu (średnia czasu do nawrotu od leczenia pierwszego rzutu: 84 dni w grupie pacjentów otrzymujących doustnie topotekan + BSC, 90 dni w grupie BSC), u których ponowne leczenie chemioterapią stosowaną dożylnie uznano za nieodpowiednie. W grupie pacjentów, u których stosowano topotekan doustnie + BSC stwierdzono statystycznie istotną poprawę w zakresie czasu przeżycia (ang. overall survival) w porównaniu do grupy BSC (test log-rank p=0,0104). Nieskorygowany współczynnik ryzyka w grupie pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC w porównaniu do grupy BSC wynosił 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Średnia czasu przeżycia w grupie pacjentów leczonych topotekaniem + BSC wyniosła 25,9 tygodni (95 % CI, 18,3 i 31,6), natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC - 13,9 tygodni (95% CI, 11,1 i 18,6) (p=0,0104).

Samodzielne rejestrowanie objawów dokonywane przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, uwidocznilo zgodną tendencję w zakresie złagodzenia objawów u pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC.

Przeprowadzono jedno badanie fazy 2. (badanie 065) i jedno badanie fazy 3. (badanie 396) oceniające skuteczność topotekanu podawanego doustnie w porównaniu do topotekanu podawanego dożylnie u pacjentów z nawrotem choroby ≥ 90 dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, w obydwu badaniach wykazano, że zarówno doustne jak i dożylne stosowanie topotekanu związane było z podobnym zmniejszeniem nasilenia objawów u pacjentów z wrażliwym na topotekan rakiem drobnokomórkowym płuca.

Tabela 1. Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia, odsetka odpowiedzi i czasu do progresji u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca leczonych topotekaniem podawanym doustnie lub dożylnie.

	Badanie 065		Badanie 396	
	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediana czasu przeżycia (tygodnie) (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)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
współczynnik odpowiedzi (%) (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)
Różnica współczynników odpowiedzi (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediana czasu do progresji (tygodnie) (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)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N=Całkowita liczba leczonych pacjentów.

CI=Przedział ufności.

W kolejnym randomizowanym badaniu III fazy, porównującym skuteczność topotekanu podawanego dożylnie z cyklofosfamidem, produktem Adriamycin (doksorubicyną) i winkrystyną (CAV) u pacjentów z nawrotowym, wrażliwym na chemioterapię drobnokomórkowym rakiem płuca, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 24,3 % w grupie topotekanu w porównaniu do 18,3 % w grupie CAV. Średnia czasu do wystąpienia progresji była podobna w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodnia i 12,3 tygodni). Średnia czasu przeżycia w obu grupach wyniosła odpowiednio 25,0 i 24,7 tygodnia. Współczynnik ryzyka dla przeżycia grup pacjentów po podaniu dożylnym topotekanu względem CAV wyniósł 1,04 (95 % CI 0,78-1,40).

Łączny odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem w badaniach u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, wrażliwym na chemioterapię pierwszego rzutu (n=480) wyniósł 20,2 %. Mediana czasu przeżycia wyniosła 30,3 tygodnia (95 % CI, 27,6 i 33,4).

W populacji pacjentów z opornym na leczenie rakiem drobnokomórkowym płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem wynosił 4,0 %.

Rak szyjki macicy

Podczas randomizowanego badania porównawczego III fazy, prowadzonego przez Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), porównywano wyniki terapii skojarzonej topotekaniem z cisplatyną (n=147) z samą cisplatyną (n=146) u pacjentek z histologicznie potwierdzonym przetrwałym, nawrotowym, lub będącym w stadium zaawansowania IVB rakiem szyjki macicy, którego leczenie chirurgiczne i (lub) radioterapią uznano za niewłaściwe. Po dostosowaniu wyników z analizy pośredniej dokonanej w trakcie badania okazało się, że leczenie topotekaniem z cisplatyną w sposób istotny statystycznie poprawia ogólne przeżycie, w porównaniu z monoterapią cisplatyną (test log-rank, p=0,033).

Tabela 2. Wyniki badania GOG-0179

Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat - ITT)		
	Cisplatyna 50 mg/m² d. 1 q21 d.	Cisplatyna 50 mg/m² d. 1 + Topotekan 0,75mg/m² dx3 q21
Przeżycie (miesiące)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank test; wartość p	0,033	
Pacjentki nie leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią		
	Cisplatyna	Topotekan/Cisplatyna
Przeżycie (miesiące)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacjentki leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią		
	Cisplatyna	Topotekan/Cisplatyna
Przeżycie (miesiące)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacjentek z nawrotem w okresie do 180 dni (n=39) po leczeniu cisplatyną i radioterapią, mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 4,6 miesiąca (95 % CI: 2,6; 6,1), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 4,5 miesiąca (95 % CI: 2,9; 9,6) z współczynnikiem ryzyka 1,15 (0,59; 2,23). U pacjentek z nawrotem po upływie 180 dni (n=102) mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 9,9 miesiąca (95 % CI: 7; 12,6), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 6,3 miesiąca (95 % CI: 4,9; 9,5) z współczynnikiem ryzyka 0,75 (0,49; 1,16).

Dzieci i młodzież

Topotekan oceniano również w populacji dzieci i młodzieży, jednakże istnieją jedynie ograniczone dane, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie pacjentów.

W badaniu otwartym z udziałem dzieci (n=108, zakres wiekowy: od niemowlęctwa do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi guzami litymi, podawano topotekan w dawce początkowej 2,0 mg/m² pc. w 30-minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzonej odpowiedzi na leczenie. Leczone typy guzów obejmowały mięsaka Ewinga/prymitywny guz neurektodermalny (PNET), nerwiaka płodowego (neuroblastoma), kostniaka zarodkowego (osteoblastoma) i mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (rhabdomyosarcoma). Działanie przeciwnowotworowe wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym. Toksyczności topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u osób dorosłych. W omawianym badaniu 46 pacjentów (43 %) otrzymywało G-CSF w czasie 192 kursów terapii (42,1 %), u 65 pacjentów (60 %) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 kursów terapii (30,5 %), zaś u 50 pacjentów (46 %) przetaczano koncentrat płytkowy w czasie 159 kursów terapii (34,9 %). Na podstawie danych dotyczących mielosupresji, będącej działaniem toksycznym ograniczającym wielkość dawki, ocenianej podczas badania farmakokinetycznego u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi ustalono, że maksymalna tolerowana dawka leku (MTD) wynosi 2,0 mg/m² pc./dobę podczas stosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m² pc./dobę bez stosowania G-CFS (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach 0,5 do 1,5 mg/m² pc. w 30 minutowym wlewie, codziennie przez 5 dni, topotekan wykazywał wysoki klirens osoczowy 62 l/h (SD 22) odpowiadający w przybliżeniu 2/3 przepływu wątrobowego. Topotekan wykazywał również dużą objętość dystrybucji, około 132 l (SD 57) i stosunkowo krótki okres półtrwania 2-3 godziny. Porównanie parametrów farmakokinetycznych nie wykazało żadnych zmian w farmakokinetyce podczas podawania topotekanu przez 5 dni. Pole pod krzywą zwiększało się proporcjonalnie do zwiększania dawki. Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych kumulacja topotekanu jest niewielka lub nie następuje. Nie stwierdzono również zmiany farmakokinetyki topotekanu po podaniu wielokrotnym. W badaniach nieklinicznych wykazano, że wiązanie topotekanu z białkami osocza jest małe (35 %) a dystrybucja pomiędzy komórkami krwi i osoczem jest prawie jednorodna.

Wydalenie topotekanu było tylko częściowo badane u ludzi. Głównym mechanizmem eliminacji jest hydroliza pierścienia laktonowego do pochodnej karboksylowej o otwartym pierścieniu.

Metabolizm stanowi mniej niż 10 % eliminacji topotekanu. Obecność N-demetylowej pochodnej, której aktywność wykazana w badaniach na komórkach jest podobna lub mniejsza od związku macierzystego, stwierdzana była w moczu, osoczu i kale. Stosunek wielkości pola powierzchni pod krzywą związku macierzystego: główny metabolit był mniejszy niż 10 % zarówno dla całkowitego topotekanu jak i laktonu. Zarówno metabolit O-glukuronidacji topotekanu jak i N-demetylowa pochodna topotekanu zostały wykryte w moczu.

Całkowity odzysk substancji pochodzących z produktu po podaniu pięciu dobowych dawek topotekanu wynosił 71 do 76 % dawki podanej dożylnie. Około 51 % było wydalane z moczem jako całkowity topotekan a 3 % jako N-demetylowa pochodna topotekanu. Wydalenie całkowitego

topotekanu z kałem wynosiło 18 %, natomiast 1,7 % stanowiła pochodna N-demetylowa topotekanu. Ogólnie, N-demetylowa pochodna topotekanu stanowiła średnio mniej niż 7 % (zakres 4-9 %) wszystkich substancji pochodzących z produktu wykrywanych w moczu i kale. O-glukuronid topotekanu i N-demetyl-Oglukuronid topotekanu w moczu stanowiły mniej niż 2,0 %.

Badania prowadzone *in vitro* na mikrosomach wątroby człowieka wykazały powstawanie niewielkiej ilości pochodnej N-demetylowej topotekanu. *In vitro* topotekan nie hamuje ani ludzkich izoenzymów cytochromu P450 takich, jak: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A lub CYP4A, ani ludzkich enzymów cytoplazmatycznych takich jak dihydropyrimidyna czy oksydaza ksantynowa.

Podczas stosowania w skojarzeniu z cisplatyną (cisplatyna w dniu 1., topotekan w dniach od 1. do 5.), klirens topotekanu w dniu 5., w porównaniu z dniem 1. był zmniejszony (19,1 l/h/m² w porównaniu do 21,3 l/h/m² [n=9]) (patrz punkt 4.5).

Wartości klirensu osoczowego u osób z zaburzeniami czynności wątroby (stężenia bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10,0 mg/dl) były zmniejszone do około 67 % wartości w porównaniu do grupy kontrolnej. Okres półtrwania topotekanu był zwiększony o około 30 %, ale nie obserwowano zmian w objętości dystrybucji. Osoczowy klirens całkowitego topotekanu (aktywnej i nieaktywnej postaci) u osób z zaburzeniami czynności wątroby był zmniejszony tylko o około 10 % w porównaniu do kontrolnej grupy pacjentów.

Wartość klirensu osoczowego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 41- 60 ml/min) zmniejszała się do około 67 % w porównaniu do grupy kontrolnej. Objętość dystrybucji była nieznacznie zmniejszona, a okres półtrwania zwiększał się o 14 %. U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek osoczowy klirens topotekanu był zmniejszony do 34 % wartości w grupie kontrolnej. Średni okres półtrwania zwiększał się z 1,9 do 4,9 godzin.

W badaniu populacyjnym czynniki takie, jak wiek, masa ciała i wodobrzusze nie miały istotnego wpływu na klirens całkowitego topotekanu (w postaci aktywnej i nieaktywnej).

Dzieci i młodzież

Podczas dwóch badań oceniano właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego w 30-minutowym wlewie przez 5 dni. W jednym z tych badań stosowano dawki od 1,4 mg/m² pc. do 2,4 mg/m² pc. u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat; n=18), młodzieży (w wieku od 12 do 16 lat; n=9) oraz u młodych osób dorosłych (w wieku od 16 do 21 lat; n=9) z opornymi na leczenie guzami litymi. W drugim badaniu stosowano dawki od 2,0 mg/m² pc. do 5,2 mg/m² pc. u dzieci (n=8), młodzieży (n=3) oraz u młodych osób dorosłych (n=3) z białaczką. W żadnym z tych badań nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce topotekanu u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych z guzami litymi lub białaczką, tym niemniej dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie formułować jednoznaczne wnioski.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wyniku swojego mechanizmu działania, topotekan jest genotoksyczny w stosunku do komórek ssaków (komórki chłoniaka mysiego i ludzkie limfocyty) *in vitro* i mysich komórek szpiku kostnego *in vivo*. Topotekan wykazywał działanie letalne na zarodki i płody, kiedy był podawany szczurom i królikom.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej topotekanu u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic. Jednakże u samic obserwowano jajczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Potencjalne działanie rakotwórcze topotekanu nie było badane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Kwas winowy

Kwas solny, stężony (do regulacji pH)

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolki przed otwarciem

3 lata.

Roztwór po rozcieńczeniu

Wykazano, że chemiczna i fizyczna stabilność w trakcie używania wynosi 24 godziny w temperaturze 15-25°C i 2-8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 12 godzin jeśli produkt jest przechowywany w temperaturze poniżej 25°C lub 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, pod warunkiem że rekonstrukcja / rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym zamknięciem (typu flip-off tear-off), zawierająca 4 mg topotecanu.

Produkt Topotecan Cipla jest dostępny w opakowaniach po 1 lub 5 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego użytkowania przeciwnowotworowych produktów leczniczych, mianowicie:

- Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rozcieńczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary i rękawice ochronne.
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawice ochronne, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach.
- Płynne odpady mogą być spłukane dużą ilością wody.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

Instrukcja rozcieńczania

Lek Topotecan Cipla, fiołki 4 mg należy rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań. Roztwór jest koloru jasnożółtego i zawiera 1 mg na 1 ml topotekanu. Następnie odpowiednią ilość rozpuszczony roztwór należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9 %) roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych lub 50 mg/ml (5 %) roztworem glukozy do infuzji dożylnych, aby otrzymać stężenie topotekanu pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml roztworu do wstrzykiwań.

Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla (UK) Ltd.
Old Post House
Heath Road
Weybridge
Surrey KT 138TS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO