

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Topotekan Alpha-Medical 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

1 ml rekonstituiranog koncentrata za otopinu sadrži 1 mg topotekana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Svijetlo žuti do zelenkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Topotekan u monoterapiji indiciran je za liječenje:

- bolesnica s metastatskim karcinomom jajnika nakon neuspjeha prve i naknadnih linija liječenja
- bolesnika s recidivom karcinoma pluća malih stanica (SCLC, od engl. *small cell lung cancer*) koji nisu pogodni za ponovno uvođenje prve linije liječenja (vidjeti dio 5.1.).

Topotekan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za liječenje bolesnica s recidivom karcinoma vrata maternice nakon provedene radioterapije i za liječenje bolesnica u stadiju IVB bolesti. U bolesnica koje su prethodno liječene cisplatinom potrebna je dulja pauza kako bi se navedena kombinacija mogla primijeniti (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Topotekan je potrebno primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksičnih lijekova. Topotekan se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapije (vidjeti dio 6.6.).

Doziranje

Kad se topotekan koristi u kombinaciji s cisplatinom, potrebno je slijediti upute za primjenu cisplatina.

Prije primjene prvog ciklusa topotekana, bolesnici moraju imati početni broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/l$, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$ i razinu hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (nakon transfuzije, ako je potrebna).

Karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica

Početna doza

Preporučena doza topotekana je $1,5 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine/dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dnevno tijekom pet uzastopnih dana, s intervalom od tri tjedna između početka svakog ciklusa. Ukoliko bolesnici dobro podnose topotekan, liječenje se može nastaviti sve do progresije osnovne bolesti (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Daljnje doze

Topotekan se ne smije ponovno primijeniti ako broj neutrofila nije $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$, a razina hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (nakon transfuzije, ako je potrebna).

Uobičajena onkološka metoda sprječavanja neutropenije je primjena topotekana s drugim lijekovima (npr. faktorom stimulacije kolonije granulocita (G-CSF)) ili redukcija doze s ciljem održavanja primjerenog broja neutrofila.

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) koja traje sedam dana ili dulje ili s teškom neutropenijom praćenom vrućicom ili infekcijom, ili u onih kojima je zbog neutropenije liječenje odgođeno izabere smanjenje doze, istu je potrebno smanjiti za $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ili ukoliko je potrebno nadalje smanjiti dozu na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Dozu je potrebno smanjiti na isti način ako broj trombocita padne ispod $25 \times 10^9/\text{l}$. U kliničkim se ispitivanjima primjena topotekana obustavljala ako je njegova doza smanjena na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ i ako je postojala potreba za daljnjim smanjenjem doze u svrhu kontrole nuspojava lijeka.

Karcinom vrata maternice

Početna doza

Preporučena doza topotekana je $0,75 \text{ mg/m}^2$ tjelesne površine/dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta prvog, drugog i trećeg dana ciklusa. Cisplatin se primjenjuje prvog dana u obliku intravenske infuzije u dozi od 50 mg/m^2 tjelesne površine/dan i to nakon doze topotekana. Ovaj protokol liječenja ponavlja se tijekom šest ciklusa u intervalima od 21 dan ili do progresije bolesti.

Daljnje doze

Topotekan se ne smije ponovno primijeniti ukoliko broj neutrofila nije $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$, a razina hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (nakon transfuzije, ako je potrebna).

Uobičajena onkološka metoda sprječavanja neutropenije je primjena topotekana s drugim lijekovima (npr. faktorom stimulacije kolonije granulocita (G-CSF)) ili smanjenje doze s ciljem održanja primjerenog broja neutrofila.

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) koja traje sedam dana ili dulje ili s teškom neutropenijom praćenom vrućicom ili infekcijom, ili u onih kojima je zbog neutropenije liječenje odgođeno izabere smanjenje doze, istu je potrebno smanjiti u sljedećim ciklusima za 20%, na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ukoliko je potrebno nadalje smanjiti dozu na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Dozu je potrebno smanjiti na isti način ako broj trombocita padne ispod $25 \times 10^9/\text{l}$.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Monoterapija (karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica):

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$). Primjena topotekana u toj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Ograničeni podaci upućuju na to da je potrebno smanjiti dozu u bolesnika s umjerenim oštećenjem

funkcije bubrega. Preporučena doza topotekana u monoterapiji bolesnica s karcinomom jajnika i bolesnika s karcinomom pluća malih stanica koji imaju klirens kreatinina između 20 i 39 ml/min iznosi 0,75 mg/m²/dan tijekom pet uzastopnih dana.

Kombinirana terapija (karcinom vrata maternice)

U kliničkim studijama kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju karcinoma vrata maternice, liječenje je započeto samo u bolesnica s vrijednošću kreatinina u serumu manjom ili jednakom 1,5 mg/dl. Ako se tijekom liječenja kombinacijom topotekana i cisplatina vrijednost kreatinina u serumu poveća iznad 1,5 mg/dl, preporučuje se proučiti detaljne upute o lijeku za cisplatin radi informacije o smanjenju doze cisplatina ili nastavku liječenja cisplatinom. U slučaju prekida liječenja cisplatinom, nema dovoljno podataka o nastavku liječenja samim topotekanom u bolesnica s karcinomom vrata maternice.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Mali broj bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vrijednost bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) primio je intravenski topotekan u dozi od 1,5 mg/m²/dan tijekom 5 dana svaka 3 tjedna. Uočeno je smanjenje klirensa topotekana. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka kako bi se mogla dati preporuka o doziranju za ovu skupinu bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije zbog ciroze (vrijednost bilirubina u serumu ≥ 10 mg/dl). Primjena topotekana u toj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Trenutno dostupni podaci navedeni su u dijelovima 5.1. i 5.2., ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Topotekan se mora prije primjene rekonstituirati i dodatno razrijediti (vidjeti dio 6.6.).

4.3. Kontraindikacije

- jaka preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- dojenje (vidjeti dio 4.6.)
- teška depresija koštane srži prije započinjanja prvog ciklusa, na što ukazuje početni broj neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ i/ili broj trombocita $< 100 \times 10^9/l$.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološka toksičnost topotekana je ovisna o dozi te je stoga potrebna redovita kontrola kompletne krvne slike, uključujući broj trombocita (vidjeti dio 4.2.).

Kao i kod ostalih citotoksičnih lijekova, primjena topotekana može dovesti do teške mijelosupresije. U bolesnika liječenih topotekanom prijavljena je mijelosupresija koja je dovela do sepse i smrtnog ishoda uslijed sepse (vidjeti dio 4.8.).

Neutropenija izazvana topotekanom može uzrokovati neutropenijski kolitis. U kliničkim ispitivanjima topotekana zabilježeni su slučajevi neutropenijskog kolitisa sa smrtnim ishodom. U bolesnika s vrućicom, neutropenijom i pratećim bolovima u abdomenu, potrebno je razmotriti mogućnost pojave neutropenijskog kolitisa.

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP, odnosno ILD od engl. *Interstitial lung disease*) vezani uz primjenu topotekana, koji su u nekih bolesnika bili fatalni (vidjeti dio 4.8.). Čimbenici rizika uključuju IBP, plućnu fibrozu, karcinom pluća, izloženost prsnog koša zračenju i

uporabu pneumotoksičnih lijekova i/ili čimbenika stimulacije kolonija u anamnezi. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se na vrijeme uočili znakovi i simptomi IBP-a (npr. kašalj, vrućica, dispneja i/ili hipoksija) te prekinuti primjenu topotekana ako se potvrdi dijagnoza.

Primjena topotekana u monoterapiji i u kombinaciji s cisplatinom često je povezana s klinički značajnom trombocitopenijom. To treba uzeti u obzir kod uključivanja lijeka Topotekan Alpha-Medical u terapiju, npr. u bolesnika s povećanim rizikom krvarenja zbog tumora.

Prema očekivanjima, bolesnici slabijeg općeg stanja (PS > 1, od engl. *performance status*) imaju slabiji odgovor na liječenje i veću incidenciju komplikacija poput vrućice, infekcija i sepse (vidjeti dio 4.8.). Važno je točno procijeniti opće stanje bolesnika prije početka liječenja kako bi se moglo utvrditi da se ono nije pogoršalo na PS 3.

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min) ili teškim oštećenjem funkcije jetre zbog ciroze (vrijednost bilirubina u serumu 10 mg/dl ili veća). Ne preporučuje se primjena topotekana u ovim skupinama bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Mali broj bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vrijednosti bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) primio je topotekan intravenski u dozi od 1,5 mg/m²/dan tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočen je smanjeni klirens topotekana. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka na temelju kojih bi se mogla dati preporuka o doziranju u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ako se za razrjeđivanje lijeka prije primjene koristi otopina soli (0,9% w/v otopina natrijevog klorida), primljena doza natrija bit će veća.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija u ljudi *in vivo*.

Topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime (vidjeti dio 5.2.). U populacijskom ispitivanju u kojem se koristila intravenska primjena, istovremena primjena granisetrona, ondansetrona, morfija ili kortikosteroida nije pokazala značajan učinak na farmakokinetiku ukupnog topotekana (aktivnog i inaktivnog oblika).

Kad se topotekan primjenjuje istovremeno s drugim kemoterapijskim lijekovima, može biti potrebno smanjiti dozu svakog primijenjenog lijeka, u svrhu poboljšanja njihove podnošljivosti. Međutim, kada se topotekan kombinira s derivatima platine, postoji jasna interakcija ovisna o redoslijedu, s obzirom na to da li je derivat platine primijenjen prvi ili peti dan primjene topotekana. Ako se cisplatin ili karboplatin primjenjuju prvi dan primjene topotekana, mora se primijeniti manja doza svakog lijeka, kako bi se poboljšala njihova podnošljivost, u usporedbi s dozom svakog pojedinačnog lijeka ako se platina primjenjuje petog dana liječenja topotekanom.

Prilikom primjene topotekana (0,75 mg/m²/dan tijekom 5 uzastopnih dana) i cisplatina (60 mg/m²/dan 1. dana) u 13 bolesnika s karcinomom jajnika, 5. dan je zabilježen blagi porast vrijednosti AUC-a (12%, n = 9) i C_{max} (23%, n = 11). Smatra se da taj porast nije klinički značajan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija u žena i muškaraca

Pretklinička ispitivanja su pokazala da topotekan uzrokuje smrt i malformacije embrija i fetusa (vidjeti dio 5.3.). Kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan može uzrokovati fetalna oštećenja te je stoga potrebno savjetovati ženama u reproduktivnoj dobi da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja topotekanom.

Kao i kod svih citotoksičnih lijekova, bolesnicima koji su liječeni topotekanom nužno je savjetovati da oni i njihovi partneri moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije.

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja topotekanom i 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarcima se preporučuje da koriste učinkovite mjere kontracepcije i da ne začnu dijete tijekom primanja topotekana i 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Ako se topotekan primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja, bolesnica mora biti upozorena na potencijalne rizike za fetus.

Dojenje

Primjena topotekana je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.). Iako nije poznato izlučuje li se topotekan u majčino mlijeko, treba prekinuti dojenje na početku liječenja topotekanom.

Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora nije zabilježen utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3.). Međutim, kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan je genotoksičan, te se ne mogu isključiti učinci na plodnost muškaraca i žena.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako su trajno prisutni umor i astenija, preporučuje se oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U ispitivanjima u kojima se utvrđuje doza lijeka, u koja su uključene 523 bolesnice s recidivom karcinoma jajnika i 631 bolesnik s recidivom karcinoma pluća malih stanica, hematološka toksičnost se pokazala čimbenikom ograničenja doze u monoterapiji topotekanom. Toksičnost je bila predvidljiva i reverzibilna. Nema dokaza koji bi upućivali na kumulativnu hematološku ili nehematološku toksičnost.

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju raka vrata maternice sigurnosni profil topotekana bio je isti kao i pri monoterapiji topotekanom. U bolesnica liječenih kombinacijom topotekana i cisplatina ukupna hematološka toksičnost je manja nego kod monoterapije topotekanom, ali veća nego pri monoterapiji cisplatinom.

Prilikom primjene topotekana u kombinaciji s cisplatinom zabilježene su dodatne nuspojave, međutim one su zabilježene i u monoterapiji cisplatinom i nisu povezane s topotekanom. Za cjeloviti popis nuspojava povezanih s liječenjem cisplatinom potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava tog lijeka.

U daljnjem tekstu su navedeni cjelokupni podaci o sigurnosti primjene topotekana u monoterapiji.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti (sve prijavljene nuspojave). Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave unutar iste skupine učestalosti navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija
Često	sepsa ¹
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	febrilna neutropenija, neutropenija (vidjeti <i>Poremećaji probavnog sustava</i>), trombocitopenija, anemija, leukopenija
Često	pancitopenija
Nepoznato	jako krvarenje (povezano s trombocitopenijom)
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	reakcije preosjetljivosti, uključujući osip
Rijetko	anafilaktička reakcija, angioedem, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	anoreksija (koja može biti teška)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Rijetko	intersticijska bolest pluća (neki slučajevi su bili fatalni)
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	mučnina, povraćanje i proljev (svi mogu biti teški), konstipacija, bolovi u abdomenu ² , mukozitis
Nepoznato	gastrointestinalna perforacija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	alopecija
Često	svrbež
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija, astenija, umor
Često	opća slabost
Vrlo rijetko	ekstravazacija ³
Nepoznato	upala sluznice
¹ Smrtni ishodi zbog sepse zabilježeni su u bolesnika koji su liječeni topotekanom (vidjeti dio 4.4.). ² Kao komplikacija neutropenije izazvane topotekanom zabilježen je neutropenijski kolitis, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4.). ³ Ekstravazacija je zabilježena vrlo rijetko. Reakcije su bile blage i uglavnom nisu zahtijevale specifično liječenje.	

Nuspojave navedene u gornjoj tablici imaju veći potencijal pojavljivanja u bolesnika slabog općeg stanja (vidjeti dio 4.4.).

Učestalost dolje opisanih hematoloških i nehematoloških nuspojava dobivena je iz prijava nuspojava koje su ocijenjene kao povezane/moguće povezane s liječenjem topotekanom.

Hematološke nuspojave

Neutropenija

Teška neutropenija (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$) tijekom prvog ciklusa zabilježena je u 55% bolesnika, od kojih je 20% bolesnika imalo neutropeniju u trajanju $\geq$ sedam dana, a tešku neutropeniju razvilo je ukupno 77% bolesnika (39% ciklusa). Tijekom prvog ciklusa vrućica ili infekcija povezana s teškom neutropenijom javila se u 16% bolesnika, a tijekom čitavog liječenja u 23% bolesnika (6% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške neutropenije iznosio je devet dana, s medijanom vremena

trajanja od sedam dana. Teška neutropenija u trajanju duljem od sedam dana javila se u ukupno 11% ciklusa. Među svim bolesnicima liječenim u kliničkim ispitivanjima (uključujući one s teškom neutropenijom i bez nje), 11% (4% ciklusa) je razvilo vrućicu, a 26% bolesnika (9% ciklusa) infekciju. Nadalje, 5% svih liječenih bolesnika (1% ciklusa) je razvilo sepsu (vidjeti dio 4.4.).

Trombocitopenija

Teška trombocitopenija (broj trombocita $< 25,0 \times 10^9/l$) zabilježena je u 25% bolesnika (8% ciklusa), a umjerena (broj trombocita između $25,0$ i $50,0 \times 10^9/l$) u 25% bolesnika (15% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške trombocitopenije bio je 15. dan liječenja, a medijan vremena trajanja iznosio je pet dana. Transfuzije trombocita davane su u 4% ciklusa. Rijetko su zabilježene značajne posljedice povezane s trombocitopenijom, uključujući smrtnu slučajevu zbog krvarenja povezanog s tumorom.

Anemija

Umjerena do teška anemija ($Hb \leq 8,0$ g/dl) zabilježena je u 37% bolesnika (14% ciklusa). Transfuziju eritrocita primilo je 52% bolesnika (21% ciklusa).

Nehematološke nuspojave

Često zabilježene nehematološke nuspojave bile su nuspojave probavnog sustava poput mučnine (52%), povraćanja (32%), proljeva (18%), konstipacije (9%) i mukozitisa (14%). Incidencija teških oblika (stupanj 3 ili 4) mučnine bila je 4%, povraćanja 3%, proljeva 2% i mukozitisa 1%.

Prijavljena je pojava blage abdominalne boli u 4% bolesnika.

Umor je primijećen u otprilike 25%, a astenija u 16% bolesnika koji su primali topotekan. Incidencija pojave teškog (stupanj 3 ili 4) umora i astenije iznosila je 3%.

Potpuni ili izraziti gubitak kose zabilježen je u 30%, a djelomičan u 15% bolesnika.

Ostale teške nuspojave koje su povezane ili se mogu povezati s liječenjem topotekanom bile su anoreksija (12%), opća slabost (3%) i hiperbilirubinemija (1%).

Reakcije preosjetljivosti, koje uključuju osip, urtikariju, angioedem i anafilaktične reakcije su rijetko prijavljivane. U kliničkim ispitivanjima osip je zabilježen u 4% bolesnika, a svrbež u 1,5% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Predoziranja su prijavljena u bolesnika liječenih intravenskom formulacijom topotekana (dozama do 10 puta većima od preporučene) i kapsulama topotekana (dozama do 5 puta većima od preporučene). Primijećeni znakovi i simptomi predoziranja bili su u skladu s poznatim nuspojavama povezanim s primjenom topotekana (vidjeti dio 4.8.). Osnovne komplikacije predoziranja topotekanom su supresija koštane srži i mukozitis. Osim toga, pri predoziranju intravenskom formulacijom topotekana prijavljene su povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Nije poznat antidot za predoziranje topotekanom. Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, biljni alkaloidi i drugi prirodne tvari, ATK oznaka: L01CE01

Mehanizam djelovanja

Antitumorska aktivnost topotekana uključuje inhibiciju topoizomerase-I, enzima neposredno uključenog u replikaciju DNK koji opušta torzijsku napetost, što dovodi do razdvajanja DNK uzvojnice. Topotekan inhibira topoizomerasu-I na način da stabilizira kovalentni kompleks enzima i jednostrukog lanca DNK koji je međuproizvod katalitičkog mehanizma. Posljedica inhibicije topoizomerase-I topotekanom na staničnoj razini je indukcija cijepanja jednog lanca DNK povezanih s proteinom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Recidiv karcinoma jajnika

U komparativnom ispitivanju topotekana i paklitaksela u bolesnica s karcinomom jajnika prethodno liječenih platinom (n = 112 i n = 114 po istom redoslijedu), stopa odgovora na lijek (95% CI) iznosila je 20,5% (13%, 28%) u odnosu na 14% (8%, 20%), a medijan vremena do progresije iznosio je 19 tjedana u odnosu na 15 tjedana (omjer hazarda 0,7 [0,6; 1,0]) za topotekan i paklitaksel. Medijan ukupnog vremena preživljenja bio je 62 tjedna za topotekan u odnosu na 53 tjedna za paklitaksel (omjer hazarda 0,9 [0,6; 1,3]).

Stopa odgovora na liječenje u skupini bolesnica s karcinomom jajnika (n = 392, koje su sve prethodno liječene cisplatinom ili cisplatinom i paklitakselom) bila je 16%. Medijan vremena do odgovora na liječenje u kliničkim ispitivanjima iznosio je 7,6 - 11,6 tjedana. U bolesnica čija je bolest rezistentna na liječenje ili koje dožive recidiv unutar 3 mjeseca od liječenja cisplatinom (n = 186), stopa odgovora na liječenje iznosila je 10%.

Ove podatke potrebno je promatrati u kontekstu cjelokupnog sigurnosnog profila lijeka, osobito s aspekta njegove hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.8.).

Provedena je i dodatna retrospektivna analiza podataka dobivenih od 523 bolesnice s recidivom karcinoma jajnika. Sveukupno je zabilježeno 87 cjelokupnih i djelomičnih odgovora, od kojih se 13 javilo tijekom 5. i 6. ciklusa, a 3 nakon toga. Od bolesnica koje su primile više od 6 ciklusa liječenja, 91% je završilo sa sudjelovanjem u ispitivanju kako je i predviđeno ili su liječene do progresije bolesti, uz samo 3% povučenih iz ispitivanja zbog pojave štetnih događaja.

Recidiv karcinoma pluća malih stanica (SCLC, od eng. *Small cell lung cancer*)

U ispitivanju faze III (studija 478), uspoređivana je kombinacija topotekana primijenjenog peroralno i najboljeg potpornog liječenja (BSC; engl. *Best Supportive Care*) (n = 71) sa samim BSC-om (n = 70) u bolesnika s recidivom karcinoma nakon prve linije liječenja (medijan vremena do progresije od prve linije liječenja [TTP] : 84 dana za oralni topotekan + BSC, 90 dana za sam BSC) i u bolesnika koji nisu bili pogodni za ponovno liječenje intravenski primijenjenom kemoterapijom. Skupina koja je primala topotekan oralno uz BSC imala je statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u odnosu na skupinu koja je primala samo BSC (log-rank p = 0,0104). Neprilagođeni omjer hazarda za skupinu liječenu topotekanom oralno uz BSC u odnosu na skupinu koja je primala samo BSC, iznosio je 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Medijan vremena preživljenja bolesnika liječenih oralnim topotekanom + BSC-om iznosio je 25,9 tjedana (95% CI: 18,3; 31,6) u usporedbi s 13,9 tjedana (95% CI: 11,1; 18,6) u bolesnika koji su primali samo BSC (p = 0,0104).

Standardizirani upitnici o simptomima koje su ispunjavali sami bolesnici, nakon otvorene (engl. *unblinded*) procjene pokazali su konzistentan trend u poboljšanju simptoma za oralni topotekan + BSC.

Jedno ispitivanje faze II (studija 065) i jedno faze III (studija 396) provedeno je radi procjene djelotvornosti oralno i intravenski primijenjenog topotekana u bolesnika koji su imali recidiv nakon ≥ 90 dana po završetku prethodnog kemoterapijskog protokola (vidjeti Tablicu 2). Oralno i intravenski primijenjen topotekan pokazali su slično ublažavanje simptoma u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica (SCLC) osjetljivim na liječenje, standardiziranim upitnicima samih bolesnika na otvorenoj (engl. *unblinded*) skali procjene simptoma u svakoj od ove dvije studije.

Tablica 1. Sažeti prikaz preživljenja, stope odgovora i vremena do progresije bolesti u bolesnika s karcinomom pluća malih stanica (SCLC) liječenih oralnim ili intravenskim topotekanom

	Studija 065		Studija 396	
	Oralni topotekan	Intravenski topotekan	Oralni topotekan	Intravenski topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medijan vremena preživljenja (tjedni) (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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Stopa odgovora (%) (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)
Razlike u stopi odgovora (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Medijan vremena do progresije (tjedni) (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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = ukupan broj liječenih bolesnika
CI = interval pouzdanosti

U randomiziranom ispitivanju faze III u kojem se topotekan primijenjen intravenski (i.v.) uspoređivao s ciklofosfamidom, doksorubicinom i vinkristinom (CAV protokol) u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica (SCLC) osjetljivim na liječenje, ukupna stopa odgovora na topotekan iznosila je 24,3%, u usporedbi s 18,3% za skupinu koja je primala CAV protokol. Medijan vremena do progresije bio je sličan u obje skupine (13,3 tjedana za topotekan i 12,3 tjedana za CAV protokol). Medijan vremena preživljenja iznosio je 25,0 za topotekan, odnosno 24,7 tjedana za CAV protokol. Omjer hazarda za preživljenje kod intravenski primijenjenog topotekana u odnosu na CAV protokol bio je 1,04 (95% CI: 0,78; 1,40).

Stopa odgovora na topotekan u kombinacijskom liječenju karcinoma pluća malih stanica (n = 480) za bolesnike s recidivirajućom bolešću osjetljivom na prvu liniju liječenja iznosila je 20,2%. Medijan vremena preživljenja bio je 30,3 tjedana (95% CI: 27,6; 33,4).

U bolesnika s refraktornim karcinomom pluća malih stanica (onih koji nisu odgovorili na prvu liniju liječenja) stopa odgovora na topotekan iznosila je 4,0%.

Karcinom vrata maternice

U randomiziranom komparativnom ispitivanju faze III Ginekološko onkološke grupe istraživača (studija GOG 0179), uspoređivana je kombinacija topotekana i cisplatina (n = 147) s monoterapijom

cisplatinom (n = 146) u liječenju histološki potvrđenog perzistentnog, recidivirajućeg karcinoma vrata maternice ili karcinoma vrata maternice stadija IVB koji nije bio pogodan za kurativno kirurško liječenje i/ili radioterapiju. Kombinacija topotekana i cisplatina pokazala je statistički značajnu korist u ukupnom preživljenju u odnosu na monoterapiju cisplatinom nakon prilagodbe rezultata za međuanalizu (log-rank p = 0,033).

Tablica 2. Rezultati ispitivanja studije GOG-0179

ITT populacija		
	cisplatin 50 mg/m ² 1. dana, svakih 21 dan	cisplatin 50 mg/m ² 1. dana + topotekan 0,75 mg/m ² 1.-3. dana, svakih 21 dan
Preživljenje (mjeseci)	(n = 146)	(n = 147)
Medijan (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Long-rank p-vrijednost	0,033	
Bolesnici bez prethodne kemoradioterapije cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/ cisplatin
Preživljenje (mjeseci)	(n = 46)	(n = 44)
Medijan (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Bolesnici s prethodnom kemoradioterapijom cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/ cisplatin
Preživljenje (mjeseci)	(n = 72)	(n = 69)
Medijan (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

U bolesnica (n = 39) s recidivom unutar 180 dana nakon kemoradioterapije, medijan preživljenja u skupini liječenoj kombinacijom topotekana i cisplatina iznosio je 4,6 mjeseci (95% CI: 2,6; 6,1), u usporedbi s 4,5 mjeseca (95% CI: 2,9; 9,6) u skupini liječenoj cisplatinom, uz omjer hazarda od 1,15 (0,59; 2,23). U bolesnica (n = 102) s recidivom nakon 180 dana, medijan preživljenja u skupini liječenoj kombinacijom topotekana i cisplatina iznosio je 9,9 mjeseci (95% CI: 7; 12,6), u odnosu na 6,3 mjeseca (95% CI: 4,9; 9,5) u skupini liječenoj cisplatinom, uz omjer hazarda od 0,75 (0,49; 1,16).

Pedijatrijska populacija

Topotekan je ispitivan i u dječjoj populaciji; međutim, dostupni su samo ograničeni podaci o njegovoj djelotvornosti i sigurnosti primjene.

U otvorenom ispitivanju u koje su bila uključena djeca (n = 108, raspon dobi: od dojenačke dobi do 16 godina) s recidivirajućim ili progresivnim solidnim tumorima, topotekan se primjenjivao u početnoj dozi od 2,0 mg/m² u obliku 30-minutne infuzije tijekom 5 dana ponavljano svaka tri tjedna, u trajanju do godine dana, ovisno o terapijskom odgovoru. Uključene su bile sljedeće vrste tumora: Ewingov sarkom/primitivni neuroektodermalni tumor, neuroblastom, osteoblastom i rabdomiosarkom. Antitumorsko djelovanje dokazano je prvenstveno u bolesnika s neuroblastomom. Toksičnost topotekana u djece s recidivirajućim i refraktornim solidnim tumorima slična je onoj već zabilježenoj u odraslih bolesnika. U ovom je ispitivanju 46 bolesnika (43%) tijekom 192 (42,1%) ciklusa primilo

faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF); 65 bolesnika (60%) je tijekom 139 (30,5 %) ciklusa primilo transfuziju eritrocita, a 50 njih (46%) tijekom 159 (34,9%) ciklusa transfuziju trombocita. U farmakokinetičkom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s refraktornim solidnim tumorima, ustanovljena je maksimalna podnošljiva doza od 2,0 mg/m²/dan uz primjenu G-CSF, odnosno 1,4 mg/m²/dan bez primjene G-CSF (vidjeti dio 5.2.) na temelju toksičnosti ovisne o dozi u obliku mijelosupresije.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene topotekana u dozi od 0,5 do 1,5 mg/m² u obliku 30-minutne infuzije dnevno tijekom 5 dana, topotekan je pokazao visoki klirens iz plazme u vrijednosti od 62 l/h (SD 22) koji odgovara približno 2/3 protoka krvi kroz jetru. Topotekan je također imao veliki volumen distribucije, oko 132 l (SD 57) te relativno kratko poluvrijeme od 2 do 3 sata. Usporedba farmakokinetičkih parametara nije ukazivala na promjene u farmakokinetici tijekom 5 dana doziranja. Područje ispod krivulje koncentracije povećavalo se proporcionalno s povećanjem doze. Postoji malo ili ništa nakupljanja topotekana pri ponovljenom dnevnom doziranju i nema dokaza o promjeni farmakokinetike nakon višestrukih doza. Pretklinička ispitivanja ukazuju da je vezanje topotekana za proteine plazme nisko (35%), a distribucija između krvnih stanica i plazme jednakomjerna.

Biotransformacija

Eliminacija topotekana iz ljudskog organizma je samo djelomično istraжена. Glavni put klirensa topotekana je hidroliza laktonskog prstena i tvorba karboksilat otvorenog prstena.

Metaboliziranjem se eliminira < 10% topotekana. U urinu, plazmi i fecesu pronađen je jedan N-desmetil metabolit koji je pokazao sličnu ili manju aktivnost od roditeljskog spoja u staničnoj kulturi. Prosječan omjer AUC metabolita i roditeljskog spoja bio je < 10% i za topotekan i za topotekan lakton. U urinu su pronađeni i metabolit O-glukuronidacije topotekana i N-desmetil topotekan.

Eliminacija

Ukupni nalaz materijala povezanog s topotekanom nakon pet dnevnih doza topotekana iznosio je 71 do 76% intravenski primijenjene doze. Oko 51% bilo je izlučeno urinom kao ukupni topotekan, a 3% kao N-desmetil topotekan. Fecesom se eliminiralo 18% ukupnog topotekana i 1,7% N-desmetil topotekana. Sveukupno, doprinos N-desmetil metabolita ukupnom materijalu povezanom s topotekanom u urinu i fecesu je bio prosječno manji od 7% (u rasponu od 4 do 9 %). O-glukuronida topotekana i N-desmetil O-glukuronida topotekana u urinu bilo je manje od 2,0 %.

In vitro podaci, dobiveni primjenom mikrosomalnih enzima ljudske jetre, upućuju na stvaranje male količine N-demetiliranog topotekana. *In vitro* topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ili CYP4A, niti inhibira citosolne enzime dihidropirimidin ili ksantin oksidazu.

Kad se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan 1. do 5. dan), klirens topotekana 5. dan smanjen je u odnosu na 1. dan (19,1 l/h/m² u odnosu na 21,3 l/h/m² [n = 9]) (vidjeti dio 4.5.).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Klirens plazme u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vrijednosti bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) smanjen je na oko 67% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Poluvrijeme topotekana povećalo se za oko 30% bez opaženih jasnih promjena u volumenu distribucije. Klirens plazme za ukupni topotekan (aktivni i inaktivni oblik) u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre smanjio se samo oko 10% u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens plazme u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 41 - 60 ml/min) smanjio se na približno 67% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Volumen distribucije je lagano smanjen i zbog toga je poluvrijeme povećano samo za 14%. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega klirens plazme za topotekan je smanjen na 34% vrijednosti kontrolne skupine. Srednje poluvrijeme se povećalo s 1,9 sati na 4,9 sati.

Dob/ tjelesna težina

U populacijskim ispitivanjima, razni čimbenici uključujući dob, tjelesnu težinu i ascites, nisu imali značajan učinak na klirens ukupnog topotekana (aktivnog i inaktivnog oblika).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika topotekana primijenjenog u obliku 30-minutne infuzije tijekom 5 dana procjenjivana je u dva ispitivanja. U prvom ispitivanju raspon doza bio je od 1,4 mg/m² do 2,4 mg/m² u djece (u dobi od 2 do 12 godina, n = 18), adolescenata (u dobi od 12 do 16 godina, n = 9) i mlađih odraslih osoba (u dobi od 16 do 21 godine, n = 9) s refraktornim solidnim tumorima. U drugom ispitivanju raspon doza bio je od 2,0 mg/m² do 5,2 mg/m² u djece (n = 8), adolescenata (n = 3) i mlađih odraslih osoba (n = 3) s leukemijom. U tim ispitivanjima nije bilo očigledne razlike u farmakokinetici topotekana u djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba sa solidnim tumorima ili leukemijom, ali podataka je premalo da bi se mogli izvesti konačni zaključci.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zbog mehanizma djelovanja, topotekan je genotoksičan za stanice sisavaca (stanice mišjeg limfoma i ljudske limfocite) *in vitro* i za stanice mišje koštane srži *in vivo*. Pokazalo se da je topotekan uzrokovao smrt embrija i fetusa kada se davao kunićima i štakorima.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti topotekana u štakora nije zabilježen učinak na fertilitet u mužjaka i ženki; međutim, u ženki je primijećena superovulacija i blagi porast predimplantacijskog gubitka.

Nisu provedena klinička ispitivanja kancerogenog potencijala topotekana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

tartaratna kiselina (E334)

manitol (E421)

kloridna kiselina (E507) (za podešavanje pH vrijednosti)

natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

Bočice s praškom

2 godine

Rekonstituirana i razrijeđena otopina

Lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije obzirom da ne sadrži antibakterijske konzervanse. Ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u strogim aseptičkim uvjetima (npr.

klupa s laminarnim strujanjem zraka), lijek se mora primijeniti (završiti s infuzijom) unutar 12 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi ili unutar 24 sata ako se, nakon prvog otvaranja bočice, čuva na 2 - 8°C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Topotekan Alpha-Medical 4 mg dostupan je u bočicama od kremenog stakla tip I, volumena 17 ml, zatvorene sivim 20 milimetarskim čepom od butilne gume i 20 milimetarskim aluminijskim prstenom s plastičnom „flip-off“ kapicom.

Topotekan Alpha-Medical 4 mg dostupan je u pakiranjima:
1 bočica u kutiji
5 bočica u kutiji

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Topotekan Alpha-Medical 4 mg mora se rekonstituirati s 4 ml vode za injekcije. Rekonstituirana otopina je žute do zelenožute boje i sadrži 1 mg topotekana u 1 ml otopine.

Kako bi se postigla konačna koncentracija topotekana od 25 do 50 mikrograma/ml, potrebno je dodatno razrijediti odgovarajući volumen rekonstituirane otopine pomoću 0,9 %-tne w/v otopine natrijevog klorida za intravensku infuziju (fiziološke otopine) ili pomoću 5 %-tne w/v otopine glukoze za intravensku infuziju.

Potrebno je slijediti uobičajene postupke za ispravno rukovanje i odlaganje lijekova za liječenje karcinoma, tj.:

- Osoblje mora biti educirano za rekonstituciju lijeka.
- Trudne djelatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje lijekom tijekom rekonstitucije mora nositi zaštitnu odjeću uključujući masku, zaštitne naočale i rukavice.
- Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za odlaganje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama. Tekući se otpad može isprati velikim količinama vode.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima, odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-918104024

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.05.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.12.2024.