

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА
ТОПОТЕКАН АКТАВИС / ТОРОТЕСАН АСТАВИС 4 mg прашок за концентрат
за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 4 mg топотекан (во облик на хидрохлорид).
По реконституција, 1 ml концентрат содржи 1 mg топотекан

Ексципиенси со познато дејство:

Една вијала содржи 2,07 mg (0,09 mmol) натриум

За целосната листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за концентрат за раствор за инфузија.
Жолт лиофилизат.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Монотерапија со топотекан е индицирана за третман на пациенти со релапс на ситноклеточен белодробен карцином (SCLC) за кој повторување на терапијата од прв ред не се смета за соодветна (погледнете дел 5.1).

Топотекан во комбинација со цисплатин е индициран за употреба кај пациенти со рекурентен карцином на цервикс по радиотерапија и за пациенти со Стадиум IVB на болеста. Пациентите кои претходно примале цисплатин треба да поминат определен интервал без терапија, за да се оправда комбинираната терапија (погледнете дел 5.1).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Употребата на топотекан треба да биде ограничена во одделите специјализирани за администрација на цитотоксична хемотерапија и треба да се администрира само под супервизија на лекар искусен во употребување на хемотерапија (погледнете дел 6.6)

Дозирање

Кога се употребува во комбинација со цисплатин, треба да се земат во предвид препораките за примена на цисплатин.



Пред администрација на првиот циклус на топотекан, пациентите треба да имаат почетен број на неутрофили од $\geq 1,5 \times 10^9 /l$, и број на тромбоцити $\geq 100 \times 10^9 /l$ и вредности на хемоглобин од $\geq 9 \text{ g/dl}$ (по трансфузија, доколку е неопходна).

Ситноклеточен белодробен карцином

Иницијална доза

Препорачаната доза на топотекан е $1,5 \text{ mg/m}^2$ телесна површина/ден администрирана во облик на интравенска инфузија за време повеќе од 30 минути дневно, во тек на 5 последователни денови со 3 неделен интервал помеѓу почетокот на секој циклус. Ако е добро толериран, третманот може да се продолжи сè до прогресија на болеста (погледнете дел 4.8 и 5.1).

Последователни дози

Топотекан не треба да биде повторно администриран, доколку бројот на неутрофилите не е $\geq 1 \times 10^9/l$, на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9 /l$ и нивото на хемоглобин $\geq 9 \text{ g/dl}$ (по трансфузија доколку е потребно).

Стандардната онколошка пракса за справување со неутропенијата е администрација на топотекан со други лекови (на пр. G-CSF) или со редукција на дозите за да се одржи бројот на неутрофилите.

Доколку е избрана опцијата за редукција на дози кај пациентите кои ќе развијат тешка неутропенија (број на неутрофили $< 0,5 \times 10^9 /l$) во тек на 7 или повеќе дена, или имаат тешка неутропенија придружена со треска или инфекција или кај кои третманот бил одложен поради неутропенија, дозата треба да биде редуцирана на $0,25 \text{ mg/m}^2$ /ден до $1,25 \text{ mg/m}^2$ /ден (или последователно да се намали до $1,0 \text{ mg/m}^2$ /ден ако е потребно).

Дозите треба да се намалат исто така, доколку бројот на тромбоцити падне под $25 \times 10^9/l$. Во клиничките студии, администрацијата на топотекан била дисконтинуирана, ако дозата веќе била редуцирана на $1,0 \text{ mg/m}^2$, а било потребно нејзино понатамошно редуцирање за санирање на несаканите дејства.

Карцином на цервикс

Иницијална доза

Препорачаната доза на топотекан е $0,75 \text{ mg/m}^2$ /ден како 30-минутна интравенозна инфузија, дневно, во деновите 1, 2 и 3. Цисплатин се администрира како интравенска инфузија на денот 1, во доза од 50 mg/m^2 /ден, по администрација на дозата на топотекан. Овој распоред на третман се повторува на секои 21 дена, во 6 циклуси терапија или до прогресија на болеста.



Последователни дози

Топотекан не треба да се реадминистрира доколку бројот на неутрофилни леукоцити не е $\geq 1,5 \times 10^9 /l$, бројот на тромбоцити $\geq 100 \times 10^9 /l$, и нивото на хемоглобин е поголемо или еднакво на 9g /dl (по трансфузија ако е потребно).

Стандардната онколошка пракса за справување со неутропенијата е администрација на топотекан со други лекови (на пр. G-CSF) или со редукција на дозите за да се одржи бројот на неутрофилите.

Доколку се избере редукција на дозите кај пациенти кои имаат тешка неутропенија (број на неутрофили помал од $0,5 \times 10^9 /l$) во тек од 7 дена или повеќе, или тешка неутропенија со треска или инфекција или на кои третманот им бил одложен заради неутропенија, дозите треба да се редуцираат за 20% до 0,60 mg/m² /ден во следите циклуси (или последователно намалување до 0,45 mg/m² /ден доколку е неопходно).

Дозите треба да се намалат доколку бројот на тромбоцити падне под $25 \times 10^9 /l$.

Дозирање кај пациенти со ренално оштетување

Монотерапија (ситноклеточен белодробен карцином)

Не постојат доволно достапни податоци за да се направи препорака за пациенти со креатинин клиренс $< 20 \text{ ml/min}$.

Лимитираните податоци укажуваат дека дозата треба да се редуцира кај пациенти со умерено ренално оштетување. Препорачаната доза на топотекан при употреба како монотерапија кај пациенти со карцином на јајници или ситноклеточен белодробен карцином и креатинин клиренс помеѓу 20 и 39 ml/min е 0,75 mg/m² /ден, во тек на 5 последователни дена.

Комбинирана терапија (карцином на цервикс)

Во клинички студии со топотекан во комбинација со цисплатин, за третман на карцином на цервикс, терапијата била иницирана само кај пациенти со серумски креатинин помал или еднаков на 1,5mg/dl. Ако за време на комбинираната терапија топотекан/цисплатин, серумскиот креатинин надмине 1.5mg/dl, се препорачува да се прегледа комплетното внатрешно упатство, за било каков совет за цисплатин намалување на дозата/продолжување. Ако цисплатин се прекине, нема доволно податоци што се однесуваат на продолжување на монотерапијата со топотекан кај пациенти со карцином на цервикс.

Педијатриска популација

Искуството кај деца е ограничено, па поради тоа не се препорачува третман кај педијатриски пациенти со Топотекан Актавис (видете делови 5.1 и 5.2).



Начин на администрација

Топотекан Актавис е за интравенска инфузија по реконституција и разредување. Топотекан мора да се реконституира и понатаму да се разреди пред употреба (видете дел 6.6).

Предупредувања што треба да се преземат пред да се ракува или да се администрира лекот

Реконституција и разредувањето на лекот мора да ги врши обучен персонал. Подготовката треба да се изведува во дезингирана област под асептични услови. Треба да се носат адекватни заштитни ракавици, очила, наметка и маски. Мерки на претпазливост треба да се преземат за да се избегне случајно доаѓање на лекот во контакт со очите. Во случај на контакт со очите, исперете ги со големи количини на вода. Потоа побарајте медицинско мислење од лекар. Во случај на контакт со кожата, измијте ја погодената површина со голема количина на вода. Секогаш измијте ја раката по отстранување на ракавиците. Видете во делот 6.6.

Бремениот персонал не треба да ракува со цитотоксични препарати.

4.3. Контраиндикации

Топотекан Актавис е контраиндициран кај пациенти со кои

- Имаат историја на тешка хиперсензитивност на активната супстанција или кон било која помошна супстанција (види дел 4.6),
- дојат (види дел 4.6),
- имаат тешка депресија на коскена срцевина уште пред почнувањето на првиот циклус на терапија, што е евидентно по почетниот број на неутрофили $< 1,5 \times 10^9/l$ и/или по бројот на тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$.

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања:

Хематолошката токсичност зависи од дозата, поради што бројот на крвни клетки, вклучително и на тромбоцитите постојано треба да се следи (види дел 4.2).

Како и со другите цититоксични лекови, топотекан може да предизвика силно изразена миелосупресија. Миелосупресија која води до сепса и фатален исход заради сепса е забележана кај пациенти третирани со топотекан (погледнете дел 4.8).

Неутропенијата предизвикана од топотекан може да предизвика неутропеничен колитис. Фатален исход како последица на неутропеничен колитис се забележани во клинички испитувања со топотекан. Кај пациенти со температура, неутропенија и специфична абдоминална болка, можноста од неутропеничен колитис треба да се земе во предвид.



Топотекан е поврзан и со случаи на интерстицијална белодробна болест (ILD), од кои некои биле фатални (види дел 4.8). Ризик факторите вклучуваат историја на ILD, белодробна фиброза, белодробен карцином, торакално изложување на зрачење и користењето на пнеумотоксични лекови и/или колоностимулирачки фактори(CSF). Пациентите треба да се следат за пулмонарните симптоми кои се индикативни за ILD (на пр. кашлица, треска, диспнеа и/или хипоксија) и топотекан треба да се прекине ако е потврдена нова дијагноза на ILD.

Монотерапија со топотекан и топотекан во комбинација со цисплатин се често поврзани со клинички релевантна тромбоцитопенија. Ова треба да се земе во предвид при препишување на Топотекан Актавис, на пр. ако се разгледува можноста за терапија кај пациенти кои подлежат на ризик од крварења на туморот.

Како што се очекува, пациентите со низок статус на перформанси (PS>1) имаат понизок степен на одговор и зголемена појава на компликации како што се треска, инфекција и сепса (види дел 4.8). Особено е важно да се направи точна проценка на статусот на перформанси во време кога се дава терапијата, за да се осигура дека пациентите немаат влошена состојба до PS 3.

Нема доволно искуство во користењето на топотекан кај пациенти со тешко нарушена функција на бубрезите (клиренс на креатинин < 20 ml/min) или тешко нарушена хепатална функција (серумски билирубин $\geq 10\text{mg/dl}$) поради цироза. Кај овие групи на пациенти не се препорачува употреба на топотекан.

На мал број на пациенти со хепатално нарушување (серумски билирубин помеѓу 1,5 и 10mg/dl) им било дадено интравенски топотекан 1,5 mg/m² во тек на 5 дена секои три недели. Било забележано намалување на клиренсот на топотекан. Сепак, не постојат доволно достапни податоци да се даде препорака за дозата кај оваа група на пациенти.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на вијала, т.е. во суштина 'без натриум'.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Не се спроведени in vivo фармакокинетски студии за интеракција кај луѓе

Топотекан не ги инхибира хуманите P450 ензими (види дел 5.2). Во студија каде лекот бил администриран интравенски, при ко-администрација на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не се појавил значаен ефект врз фармакокинетиката на вкупниот топотекан (активната и неактивната форма).



При комбинирање на топотекан со другите хемотерапевтски агенси, за да се подобри толеранцијата, потребна е редукција на дозата на секој лек. Сепак, при комбинирање со агенси кои содржат платина постои особена секвенционално-зависна интеракција, во зависност од тоа дали агенсот со платина се дава на првиот или петтиот ден од администрацијата на топотекан. Ако цисплатин или карбоплатин е даден на ден 1 од администрација на топотекан, мора да се даде пониска доза од секој агенс, за да се подобри толерантноста, во споредба со дозата на секој агенс, која се дава, кога агенсот со платина се дава на петтиот ден од администрацијата на топотекан.

Кога топотекан ($0,75\text{mg}/\text{m}^2/\text{ден}$, во текот на 5 последователни дена) и цисплатин ($60\text{mg}/\text{m}^2/\text{ден}$, во тек на ден 1) биле давани кај 13 пациенти со карцином на јајници, за време на денот 5, биле забележани мали покачувања на AUC (12%, $n=9$) и C_{max} (23%, $n=11$). Се смета дека ова зголемување нема клиничка важност.

4.6. Фертилитет, бременост и лактација

Контрацепција кај мажи и жени

Како и другите цитотоксични лекови, топотекан може да предизвика оштетување на фетусот и затоа жените со потенцијал за раѓање треба да се советуваат да избегнуваат забременување за време на терапијата со топотекан.

Жени во репродуктивен период

Потврдено е дека топотекан предизвикува ембрио-фетална смртност и малформации во претклиничките студии (види дел 5.3). Како и со секоја цитотоксична хемотерапија, топотекан може да предизвика нарушување на фетусот и поради тоа жените во репродуктивниот период треба да се советуваат да избегнуваат да забременат за време на терапијата со топотекан.

Бременост

Доколку топотекан се користи за време на бременост или пациентката забремени за време на терапија со топотекан таа треба да биде предупредена за потенцијалните опасности за фетусот.

Доење

Топотекан е контраиндициран за време на доење (видете дел 4.3). Иако не е познато дали топотекан се излачува во хуманото млеко при доење, со почетокот на терапијата доењето треба да се прекине.

Фертилитет



Не се забележани ефекти врз машка или женска фертилност, во испитувањата на репродуктивна токсичност кај стаорци (види дел 5.3). Сепак, како и останатите цитотоксични лекови, топотекан е генотоксичен и ефектите врз фертилноста, вклучувајќи ја машката фертилност не можат да бидат исклучени.

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила или ракување со машини

Не се спроведени испитувања за влијание на лекот врз способноста за управување со моторни возила или ракување со машини. Сепак, доколку се појават замор или астенија, треба да се биде претпазлив при управување со моторни возила и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Во дозно-зависни испитувања, во кои биле вклучени 523 пациенти со релапс на карцином на овариуми и 631 пациент со релапс на ситноклеточен белодробен карцином, со топотекан применет како монотерапија било утврдено хематолошка дозно-зависна токсичност. Токсичноста била очекувана и реверзибилна. Не се јавиле знаци на кумулативна хематолошка или не - хематолошка токсичност.

Профилот за несакани дејства за топотекан, при негово давање во комбинација со цисплатин во клинички студии за карцином на цервикс, е во склад со оној кој се забележува при монотерапијата со топотекан. Вкупната хематолошка токсичност е пониска кај пациенти кои се третирани со топотекан во комбинција со цисплатин, споредено со топотекан како монотерапија, но повисока споредено со монотерапија со цисплатин.

Дополнителни несакани дејства се забележани при давање на топотекан во комбинација со цисплатин, меѓутоа, овие дејства се забележани при монотерапија со цисплатин и не се припишуваат на топотекан. Целосна листа на несакани дејства поврзани со употребата на цисплатин, треба да се побара во внатрешното упатство на цисплатин.

Интегрираните податоци за безбедност на топотекан како монотерапија се претставени подолу.

Табеларна листа на несакани реакции



Несаканите реакции се наведени подолу по класа на органски системи и апсолутна фреквенција(сите пријавени случаи). Зачестеноста се дефинира како многу чести (>1/10), чести (>1/100, до <1/10), помалку чести (помалку вообичаени) (>1/1 000, до <1/100), ретки (>1/10 000 до < 1/1 000) и многу ретки (< 1/10 000), непознати (не може да се проценат од расположливите податоци).

Во секоја група на зачестеност, несаканите ефекти се презентирани редослед на намалување на сериозноста.

Инфекции и инфестации

Многу често

инфекции

Чести

Сепси¹

¹ Смртност заради сепса била забележана кај пациенти третирани со топотекан (види дел 4.4).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Многу чести

фебрилна неутропенија, неутропенија (види гастроинтестинални нарушувања), тромбоцитопенија, анемија, леукопенија.

Чести

панцитопенија

Непознати

тешко крварење (поврзано со тромбоцитопенија)

Нарушувања на имунолошкиот систем

Чести

хиперсензитивни реакции, вклучувајќи осип

Ретки

анафилактичка реакција, ангиоедем, уртикарија

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Многу чести

анорексија (може да биде сериозна);

Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања

Ретки

интерстицијална белодробна болест (во некои случаи фатално)

Гастроинтестинални нарушувања

Многу чести

гадење, повраќање и дијареја (секоја од нив може да биде силно изразена), констипација, абдоминална болка², мукозитис

²Неутропеничен колитис, вклучувајќи фатален неутропеничен колитис, се пријавени како компликација на неутропенија предизвикана од топотекан (види дел 4.4).

Хепатобилијарни нарушувања

Често

Хипербилирубинемија

Нарушувања на кожа и поткожно ткиво

Многу често

алопеција

Често

Пруритус

Општи пореметувања и последици на местото на администрација

Многу чести

пирексија, астенија, замор

Чести

малаксаност



Многу ретки

екстравазација³

³ Реакциите биле умерени и генерално не била потребна специфична терапија

Појавата на несакани дејства споменати погоре, има потенцијал да се јавува со поголема на зачестеност кај пациенти кои се во полоша здравствена состојба (види 4.4).

Зачестеноста поврзана со хематолошки и нехематолошки несакани дејства дадени подолу, е застапена во извештаите за несакани дејства кои се сметаат дека се поврзани/можно поврзани со терапијата со топотекан.

Опис на селектирани несакани реакции

Хематолошки

Неутропенија:

Тешка (број на неутрофили $< 0,5 \times 10^9/l$) за време на циклус 1 се забележува кај 55% од пациентите, а со траење ≥ 7 дена кај 20%, и вкупно кај 77% од пациентите (39% од циклусите). Треска или инфекција, поврзани со тешката неутропенија, се јавуваат кај 16% од пациентите за време на циклус 1, а вкупно кај 23% од пациентите (6% од циклусите). Просечното време на појавување на тешка неутропенија изнесувало 9 дена, просечното траење изнесувало 7 дена. Вкупно тешката неутропенија траела подолго од 7 дена во 11% од циклусите. Помеѓу сите пациенти третирани во клиничките студии (вклучувајќи ги оние со тешка неутропенија и оние кои не развиле тешка неутропенија), 11% (4% од циклусите) развиле треска и 26% (9% од циклусите) развиле инфекции. Покрај тоа, кај 5% од сите пациенти кои биле третирани (1% од циклусите) дошло до сепса (види дел 4.4).

Тромбоцитопенија:

Тешка (тромбоцити помалку од $25 \times 10^9/l$) кај 25% од пациентите (8% од циклусите); умерена (тромбоцити помеѓу 25 и $50,0 \times 10^9/l$) кај 25% од пациентите (15% од циклусите). Просечното време на појавување на тешка тромбоцитопенија бил ден 15, а просечното времетраење изнесувало 5 дена. Трансфузија на тромбоцити била дадена во 4% од циклусите. Ретко била пријавена значајна секвела поврзана со тромбоцитопенија како и смртност заради крварења на тумор.

Анемија:

Умерена до тешка ($Hb \leq 8,0 \text{ g/dl}$) кај 37% од пациентите (14% од циклусите). Трансфузија на црвени крвни клетки била давана кај 52% од пациентите (21% од циклусите).



Не-хематолошки

Често пријавувани нехематолошки несакани дејства биле гастроинтестиналните, како што е гадење (52%), повраќање (32%), дијареа (18%), констипација (9%) и мукозитис (14%). Сериозно (степен 3 или 4) гадење, повраќање, дијареа и мукозитис, инциденцата изнесувала 4, 3, 2, и 1%, соодветно.

Слаба абдоминална болка била пријавена кај 4% од пациентите.

Замор бил забележан кај приближно 25%, а астенија кај 16% од пациентите додека примале топотекан. Зачестеноста на тежок (степен 3 или 4) замор и астенија изнесувала 3% соодветно.

Целосна или нагласена алопеција била забележана кај 30% од пациентите, а делумна алопеција кај 15% од пациентите.

Други сериозни несакани појави кои се јавиле кај пациенти, а кои биле забележани како поврзани или можно поврзани со третманот со топотекан, се анорексија (12%), малаксаност (3%) и хипербилирубинемија (1%).

Хиперсензитивни реакции вклучително исип, уртикарија, ангиоедем и анафилактички реакции биле ретко пријавувани. Во клиничките испитувања, исипот бил пријавен кај 4% од пациентите, а пруритус кај 1,5% од пациентите.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

После добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Пријавени се предозирања кај пациенти кои се лекувани со интравенски топотекан (до 10 пати од препорачаната доза) и топотекан капсули (до 5 пати од препорачаната доза). Знаците и симптомите забележани по предозирањето биле во согласност со познатите несакани настани поврзани со топотекан (видете дел 4.8). Примарните компликации од предозирање се супресија на коскената срцевина и мукозитис. Дополнително, пријавени се покачени хепатални ензими со интравенозно предозирање со топотекан.



Не постои познат антидот при предозирање со топотекан. Понатамошно управување треба да биде клинички индицирано или како што е препорачано од страна на националниот центар за отрови, кога тоа е достапно.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група : Други антинеопластични агенси: АТС код L01XX17

Антитуморската активност на топотекан вклучува инхибиција на топоизомераза-I, ензим кој е вклучен во ДНК репликацијата, бидејќи ги олабавува навитканите нишки кои се наоѓаат на предниот дел на репликациската рачва. Топотекан ја инхибира топоизомераза-I преку стабилизирање на ковалентниот комплекс на ензимот и раздвоената ДНК верига, која е посредник на каталитичкиот механизам. Клеточната секвела на инхибиција на топоизомераза-I, од страна на топотекан, е индукција на кинење на единечната верига на ДНК поврзана со протеин.

Релапс на ситноклеточен белодробен карцином

Во фаза III на испитувањето (испитување 478) споредувани се: орално даван топотекан плус активна контрола на симптомите [Best Supportive Care - BSC] [n=71] со само активна контрола на симптомите [n=70] кај пациенти кај кои се јавил релапс по првата терапија [средно време на прогресија [TTP] од првата терапија: 84 дена за орално даван топотекан + BSC, 90 дена за BSC] и за кои повторување на третманот со интравенозна хемотерапија не се сметал за соодветен. Орален топотекан плус BSC група имале статистички значително подобрување во севкупното преживување споредено со групата со само BSC (Log-rank $p=0,0104$). Непресметаниот степен на ризик за орален топотекан плус BSC група е слична како групата само со BSC и изнесувал 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Средната вредност на преживување кај пациентите третирани со топотекан + BSC бил 25,9 недели [95% C.I. 18,3, 31,6] споредено со 13,9 недели (95% C.I. 11,1, 18,6) за пациенти кои примале само BSC ($p=0,0104$).

Извештаите за симптоми на пациентите со помош на незаслепена процена покажале непроменет тренд на симптомски бенефит при терапија со орален топотекан + BSC.

Фаза II од испитувањето (испитување 065) и фаза III од испитувањето (Испитување 396) биле спроведени за да се евалуира ефикасноста на орален топотекан наспроти интравенски топотекан кај пациенти кои имале релапс ≥ 90 дена по завршување на еден циклус на хемотерапија (види табела 1). Оралниот и интравенски топотекан биле поврзани со слично подобрување на симптомите кај пациенти со релапс на сензитивен ситноклеточен белодробен карцином (SCLC) во извештаите на незаслепено оценување на скалата на симптоми кај секое од овие две испитувања.



Табела 1. Преглед на преживување, степен на реакција и време до прогресија кај пациенти со ситноклеточен белодробен карцином SCLC третирани со орален топотекан или интравенски топотекан.

	Испитување 065		Испитување 396	
	Орален топотекан	Интравенски топотекан	Орален топотекан	Интравенски топотекан
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Средно време на преживување (недели)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95% CI)	(26,3, 40,9)	(21,1, 33,0)	(29,1, 42,4)	(31,0, 37,1)
Индекс на опасност (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Степен на одговор (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95% CI)	(11,6,34,5)	(5,3, 24,3)	(12,2, 24,4)	(15,3, 28,5)
Разлика во степенот на одговор (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Средно време на прогресија (недели)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95% CI)	(8,3,21,3)	(11,6, 18,3)	(9,7, 14,1)	(13,3, 18,9)
Индекс на опасност (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 153)	

N = вкупен број на третирани пациенти

CI = интервал на доверба

Во друго рандомизирано фаза III испитување во кое бил споредуван I.V. топотекан со циклофосфамид, доксорубицин и винкристин (CAV) кај пациенти со релапс на осетлив ситноклеточен белодробен карцином, стапката на реакција била 24,3% за топотекан, споредено со 18,3 % за CAV групата. Средното време на прогресија било слично и кај двете групи (13,3 недели и 12,3 недели, соодветно). Средната вредност на преживување за двете групи била 25,0 и 24,7 недели, соодветно. Односот на ризикот за преживување на I.V. топотекан со CAV бил 1,04 (95% CI: 0,78, -1,40).

Стапката на одговор на топотекан во комбиниран третман за ситноклеточен белодробен карцином (n=480) кај пациенти со релапс на болест чувствителна на основна терапија, била 20,2%. Средната вредност на преживување била 30,3 недели (95%CI:27,6, 33,4).

Кај група на пациенти со рефрактерен SCLC (оние кои не одговараат на основната терапија) стапката на реакција на топотекан изнесувала 4,0 %.



Карцином на цервикс

Во рандомизирана, компаративно, фаза III, испитување, спроведено од Гинеколошка онколошка група (GOG 0179), топотекан плус цисплатин (n=147) бил споредуван само со цисплатин (n=146) за третман на хистолошки потврдено перзистентен, рекурентен, или во стадиум IVB карцином на цервиксот, каде куративниот третман со хируршки зафат и/или зрачење, не се смета за соодветен. Топотекан плус цисплатин дал статистички сигнификантен бенефит во вкупното преживување, во споредба со монотерапијата со цисплатин по подесување за меѓувремени анализи. (Log -rank p=0,033).

Табела 2. Резултати од испитувањето GOG-0179

ИТТ популација		
	Цисплатин 50 mg/m ² d. 1 q21 d.	Цисплатин 50 mg/m ² d. 1 + Топотекан 0,75 mg/m ² dx3 q21

Преживување (месеци)	(n = 146)	(n = 147)
Средно вредност (95% C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Индекс на опасност (95% C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-вредност	0,033	

Пациенти без претходна хеморадиотерапија со цисплатин		
	Цисплатин	Топотекан/цисплатин
Преживување(месеци)	(n = 46)	(n = 44)
Средна вредност (95% C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Индекс на опасност (95% C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	

Пациенти со претходна хеморадиотерапија со цисплатин		
	Цисплатин	Топотекан/цисплатин
Преживување (месеци)	(n = 72)	(n = 69)
Средно време (95% C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Индекс на опасност (95% C.I.)	0,85 (0,59, 1,21)	

Кај пациенти (n=39) со рекурентност во рок од 180 дена по хеморадиотерапијата со цисплатин, средна вредност на преживување при топотекан плус цисплатин била 4.6 месеци (95% C.I.: 2.6, 6.1) наспроти 4.5 месеци (95% C.I.: 2.9, 9.6) за цисплатин, со степен на ризик од 1.15 (0.59, 2.23). Кај оние (n=102) со рекурентност по 180 дена, средната вредност на преживување со топотекан плус цисплатин била 9.9 месеци (95% C.I.: 7.1, 12.6) наспроти 6.3 месеци (95% C.I.: 4.9, 9.5) за цисплатин, со степен на ризик од 0.75 (0.49, 1.16).



Педијатриски пациенти

Топотекан, исто така, бил евалуиран кај група на педијатриски пациенти; меѓутоа достапни се само ограничени податоци во врска со ефикасноста и безбедноста.

Во отворено испитување во кое биле вклучени деца ($n=108$, опсег на возраст: деца до 16 години) со рекурентни или прогресивни цврсти тумори, топотекан бил администриран со почетна доза од $2,0 \text{ mg/m}^2$ даван како 30-минутна инфузија во тек на 5 дена, повторувана секои 3 недели до една година, зависно од реакцијата на терапијата. Вклучените типови на тумор биле Ewing Sarkoma / примитивен неуроектодермален тумор, неуробластом, остеобластом и рабдомиосарком. Антитуморската активност била демонстрирана примарно кај пациенти со неуробластом. Токсичноста на топотекан кај педијатриски пациенти со рекурентни и рефракторни цврсти тумори била слична со оние забележани кај возрасни пациенти. Во ова испитување четириесет и шест (43%) пациенти примале G-CSF над 192 (42,1%) циклуси; шеесет и пет (60%) примале трансфузии на црвени крвни клетки и педесет (46%) примиле тромбоцити преку 139 и 159 циклуси (30,5% и 34,9%), соодветно. Врз база на дозно зависната токсичност на миелосупресијата, максималната толерирана доза (MTD) била утврдена на $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ со G-CSF и $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ без G-CSF, во фармакокинетичко испитување кај педијатриски пациенти со рефракторни цврсти тумори (види дел 5.2).

5.2. Фармакокинетски својства

По интравенска администрација на топотекан во дози од 0,5 до $1,5 \text{ mg/m}^2$, дневно како 30 минутна инфузија во тек на 5 дена, топотекан демонстрирал висок клиренс на плазма од 62 l/h (SD 22), што одговара на приближно 2/3 од крвниот проток во црниот дроб. Топотекан исто така има голем обем на дистрибуција, околу 132 l , (SD 57) и релативно краток полуживот од 2-3 часа. Споредба на фармакокинетските параметри не укажува на било каква промена во фармакокинетиката во текот на 5 дена на администрација. Површината под кривата се зголемувала приближно сразмерно со зголемувањето на дозата. Постои мала или нема акумулација на топотекан со повторувачки дневни дози и не постои доказ за промена во ПК по повеќекратна доза. Предклиничките испитувања укажуваат дека врзувањето на топотекан за протеините на плазмата било ниско (35%), а дистрибуцијата помеѓу крвните клетки и плазмата била прилично хомогена.

Елиминацијата на топотекан е само делумно испитана кај луѓето. Главен пат на клиренс на топотекан бил со хидролиза на лактонскиот прстен при што се формирал карбоксилат со отворен прстен.



Со метаболизмот се елеминира < 10% топотекан. N-десметил метаболит, кој покажал дека има слична или помала активност од топотекан во клеточно-базираниот опис, бил пронајден во урина, плазма и фецес. Главниот метаболит основниот AUC однос бил под 10% и за вкупниот топотекан и за топотекан лактон. О-глукуронидациски метаболит на топотекан и N - десметил топотекан биле идентификувани во урината.

Целосното обновување на материјалот поврзан со лекот по пет дневно дози на топотекан бил 71 до 76 % од администрираната I.V. доза. Приближно 51% се излучил како вкупен топотекан и 3% се излучил како N-десметил топотекан во урината. Елиминацијата на вкупниот топотекан преку фецес изнесувала 18% , додека на N-десметил топотекан изнесувала 1,7%. Целокупно, N-десметил метаболитот учествувал во просек со помалку од 7% (опсег 4-9%) од вкупниот материјал поврзан со медицинскиот продукт откриен во урината и фецес. Топотекан -О-глукуронид и N-десметил топотекан -О-глукуронид, во урината, изнесувале под 2,0%.

In vitro податоците при користење на хумани хепарни микрозоми укажувале на формирање на мали количини на N-деметиран топотекан. In vitro, топотекан не ги инхибира хуманите P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A и CYP4A, ниту ги инхибира хуманите цитозолни ензими дихидропиримидин и ксантин оксидаза.

При давање во комбинација со цисплатин (цисплатин на ден 1, топотекан во денови 1 до 5), клиренсот на топотекан се намалил на ден 5, во споредба со ден 1 (19,1 l/h/m² во споредба со 21,3 l/h/ m² [n=9]) (види дел 4.5).

Плазма клиренсот кај пациенти со хепатално нарушување (серумски билирубин помеѓу 1,5 и 10 mg/dl) се намалил на околу 67% во споредба со контролната група на пациенти. Полуживотот на топотекан бил зголемен за околу 30%, но не била забележана јасна промена во обемот на дистрибуција. Плазма клиренсот на вкупниот топотекан (активна и неактивна форма) кај пациенти со хепатално нарушување се намалил за само околу 10% во споредба со контролната група на пациенти.

Плазма клиренсот кај пациенти со ренално оштетување (креатинин клиренс 41-60 ml/мин) се намалил на околу 67% во споредба со контролната група на пациенти. Обемот на дистрибуција бил благо намален и поради тоа полуживотот бил зголемен за само 14%. Кај пациентите со умерено ренално оштетување топотекан плазма клиренсот бил намален на 34% од вредноста кај пациентите од контролната група. Просечниот полуживот се зголемил од 1,9 часа на 4,9 часа.

Во популациска студија, бројни фактори вклучувајќи ја возраста, тежината и асцити немале значајно влијание врз вкупниот клиренс на топотекан (активна и неактивна форма).



Педијатриски пациенти

Фармакокинетиката на топотекан даван како 30-минутна инфузија во тек на 5 дена била евалуирана во две испитувања. Едното испитување вклучувало дозен опсег од $1,4 \text{ mg/ m}^2$ до $2,4 \text{ mg/ m}^2$ кај деца (на возраст од 2 до 12 години, $n=18$), адолесценти (на возраст од 12 до 16 години, $n=9$) и млади возрасни (на возраст од 16 до 21 година $n=9$) со рефракторни цврсти тумори. Втората студија вклучувала дозен опсег од $2,0 \text{ mg/ m}^2$ до $5,2 \text{ mg/ m}^2$ кај деца ($n=8$), адолесценти ($n=3$) и кај млади возрасни ($n=3$) со леукемија. Во овие испитувања, немало очигледни разлики во фармакокинетиката на топотекан помеѓу децата, адолесцентите и младите возрасни пациенти со цврсти тумори или леукемија, но податоците се премногу ограничени за да може да се извлечат конечни заклучоци.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста

Како резултат на неговиот механизам на делување, топотекан е генотоксичен за клетките на цицачите (лимфом клетки на глувци и хумани лимфоцити) *in vitro* и клетки на коскената срж на глувци *in vivo*. Исто така се покажало дека топотекан предизвикува ембрио-фетална смртност кога се дава на стаорци и зајаци.

Во испитувања за репродуктивна токсичност со топотекан кај стаорци немало влијание врз машката и женската фертилност; сепак, кај женките биле забележани супер-овулација и незначително зголемување на губење на плод пред имплантација.

Карциногениот потенцијал на топотекан не бил проучуван.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Манитол (E421)
Винска киселина (E334)
Натриум хидроксид
Хлороводородна киселина (E507)

6.2. Инкомпатибилност

Овој лек не смее да се меша со други лекови освен со оние споменати во дел 6.6.

6.3. Рок на употреба

Вијала
4 години.



Реконституирани и разредени раствори

Хемиската и физичката стабилност на концентратот е докажана за 24 часа на $25 \pm 2^\circ\text{C}$, во нормални услови на светлина и 24 часа на 2°C до 8°C , заштитено од светлина.

Хемиската и физичката стабилност на растворот добиен **по разредување** на концентратот на натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инјектирање или 50 mg/ml (5%) раствор на гликоза за инфузија е докажан за 4 часа на $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, во нормални услови на осветлување. Испитуваните концентрации се чуваат на $25 \pm 2^\circ\text{C}$ за 12 часа и 24 часа соодветно по реконституцијата, а потоа се разредуваат.

Од микробиолошка гледна точка, овој производ треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш, времето на чување за време на употреба и условите пред употреба се одговорност на корисникот и нормално нема да биде подолго од 24 часа на 2°C до 8°C , освен ако реконституцијата/разредувањето не било извршено во контролирани и валидирани асептички услови.

6.4. Начин на чување

Да се чува вијалата во картонската кутија за да се заштити од светлина.

За условите на чување на реконституираниот и разредениот лек видете дел 6.3.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Тип I безбојна стаклена вијала (8 ml), со сиво бромбутиленски затворац и алуминиумски чеп со пластично flip-off капаче и содржи 4 mg топотекан. Секоја вијала е обвиткана во заштитна обвивка.

Топотекан Актавис е достапен во картонска кутија која содржи 1 вијала.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Топотекан Актавис 4 mg вијалите треба да се реконституираат со 4 ml вода за инјекции. Чистиот концентрат е со бледо жолта боја и обезбедува 1 mg на ml топотекан. Понатамошното разредување на соодветниот волумен на реконституираниот раствор со натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инјектирање или 50 mg/ml (5%) раствор на глукоза за инфузија е потребен до конечна концентрација помеѓу 25 и 50 микрограми/ml.

Треба да биде применета вообичаена процедура за правилно ракување и отстранување на цитотоксични лекови, имено:



1. Реконституирањето и разредувањето на лекот треба да биде изведено од страна на обучен персонал.
2. Подготовката треба да се изведе во дезигнирани површини под асептични услови.
3. Треба да се носат соодветни заштитни ракавици, очила, наметки и маски.
4. Треба да се преземат мерки на претпазливост за да се избегне случајно доаѓање на лекот во контакт со очите. Во случај на контакт со очите, исперете ги со големи количини на вода. Потоа побарајте медицинска евалуација од страна на лекарот.
5. Во случај на контакт со кожата, внимателно измијте ја погодената површина со голема количина на вода. Секогаш мијте ги рацете по отстранување на ракавиците.
6. Бременитиот персонал не треба да ракува со цитотоксичниот препарат.
7. Треба да се преземат адекватна нега и предупредувања при отстранување на предмети (шприцеви, игли и сл.) кои се користат за реконституирање и/или разредување на цитотоксични медицински производи. Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања. Сите предмети за администрација или чистење, вклучително и ракавиците, треба да бидат сместени во високо-ризични ќеси за отстранување на отпад за високотемпературни согорувања. Течниот отпад може да се измие со големи количини на вода.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2018 година

