

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum). Jedna 4 ml lahvička koncentrátu obsahuje topotecanum 4 mg (jako topotecani hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).
Čirý žlutý až žlutozelený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topotekan v monoterapii je indikován k léčbě nemocných:

- s metastazujícím karcinomem ovarií v případě selhání léků první volby nebo následné terapie.
- s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba režimem první volby považována za vhodnou (viz bod 5.1).

Topotekan v kombinaci s cisplatinou je indikován u pacientek s karcinomem děložního hrdla rekurentním po radioterapii a u pacientek s onemocněním ve stádiu IVB. U pacientek, které již byly léčeny cisplatinou, se vyžaduje dostatečně dlouhý interval bez léčby k tomu, aby bylo možno považovat podání této kombinace za odůvodněné (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Topotekan lze používat pouze na pracovištích specializovaných na podávání cytotoxické chemoterapie. Topotecan má být podáván pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání chemoterapie (viz bod 6.6).

Dávkování

Při současném podávání topotekanu s cisplatinou je třeba prostudovat úplnou informaci o použití cisplatinu.

Před podáním prvního cyklu topotekanu musí mít pacienti výchozí počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů musí být $\geq 100 \times 10^9/l$ a hodnoty hemoglobinu ≥ 9 g/dl (po transfuzi, pokud je nutná).

Ovariální karcinom a malobuněčný plicní karcinom

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ tělesného povrchu/den podávaná denně formou 30 minut trvající nitrožilní infuze, a to pět po sobě následujících dní, s intervalem tří týdnů mezi začátky jednotlivých cyklů. V léčbě je možné pokračovat, pokud je dobře snášena, až do progresu onemocnění (viz bod 4.8 a 5.1).

Následující dávkování

Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu ≥ 9 g/dl (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (např. G-CSF), nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientů s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající sedm nebo více dní nebo u těch, kde byla neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, snižuje dávka, měla by být snížena o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (nebo následně až na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

Dávky topotekanu je třeba rovněž snížit, pokud počet trombocytů klesne pod hodnotu $25 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla aplikace topotekanu přerušena, pokud redukce dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2$ nedostačovala a vzhledem k nežádoucím účinkům by bylo nezbytné její další snížení.

Karcinom děložního hrdla

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ podávaná 1., 2. a 3. den léčby formou intravenózní infúze trvající 30 minut. Cisplatina se podává formou intravenózní infúze 1. den léčby v dávce $50 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ následně po podání dávky topotekanu. Toto léčebné schéma se opakuje každých 21 dnů, a to v šesti cyklech nebo do progresu onemocnění.

Následující dávkování

Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu ≥ 9 g/dl (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (např. G-CSF), nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientek s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající sedm nebo více dní nebo u těch, kde byla neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientek, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, snižuje dávka, měla by být snížena o 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ v následujících cyklech (nebo následně až na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

Podobně má být dávka snížena, pokud dojde k poklesu počtu krevních destiček pod $25 \times 10^9/l$.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Monoterapie (ovariální a malobuněčný plicní karcinom)

S použitím topotekanu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nejsou dostatečné zkušenosti. Použití topotekanu u této skupiny pacientů není doporučeno (viz bod 4.4).

Omezená data naznačují, že by se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin měly dávky snížit. Doporučené dávkování topotekanu v monoterapii u pacientů s ovariálním nebo malobuněčným plicním karcinomem a s clearance kreatininu mezi 20 až 39 ml/min je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ po dobu pěti po sobě následujících dnů.

Kombinovaná léčba (karcinom děložního hrdla)

V klinických studiích s topotekanem podávaným v kombinaci s cisplatinou k léčbě karcinomu děložního hrdla byla léčba zahájena pouze u pacientek s hodnotou sérového kreatininu menší nebo rovnou $1,5 \text{ mg/dl}$. Pokud při kombinované léčbě topotekanem/cisplatinou přesáhnou hodnoty sérového kreatininu $1,5 \text{ mg/dl}$, je třeba se řídit doporučeními pro snížení dávky/pokračování v léčbě cisplatinou uvedenými v úplné informaci o použití cisplatin. K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající

se pokračování monoterapie topotekanem u pacientek s karcinomem děložního hrdla, pokud je podávání cisplatinu přerušeno.

Pacienti s poruchou funkce jater

Malé skupině pacientů s poruchou funkce jater (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 a 10 mg/dl) byl podán intravenózní topotekan v dávce 1,5 mg/m²/den po dobu 5 dnů každé tři týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu pacientů dosud není dostačující množství údajů (viz bod 4.4).

S použitím topotekanu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (sérový bilirubin \geq 10 mg/dl) způsobenou cirhózou nejsou dostatečné zkušenosti. Použití topotekanu u této skupiny pacientů není doporučeno (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Topotecan musí být před použitím rekonstituován a dále naředěn (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- kojení (viz bod 4.6)
- těžký útlum kostní dřeně před zahájením prvního cyklu vyjádřený výchozím počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počtem trombocytů $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita je závislá na dávce a během léčby je nutné pravidelně sledovat krevní obraz včetně počtu krevních destiček (viz bod 4.2).

Podobně jako ostatní cytostatika může topotekan způsobit těžkou myelosupresi. U pacientů léčených topotekanem byla hlášena myelosuprese vedoucí k sepsi a úmrtí v důsledku sepse (viz bod 4.8).

Topotekanem vyvolaná neutropenie může způsobit neutropenickou kolitidu. V klinických studiích s topotekanem byly hlášeny případy neutropenické kolitidy s fatálními následky. U pacientů s horečkou, neutropenií a odpovídajícími příznaky abdominální bolesti by měla být zvážena možnost rozvoje neutropenické kolitidy.

Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci (IPN), z nichž některé byly fatální (viz bod 4.8). Rizikové faktory zahrnují intersticiální plicní nemoc (IPN), plicní fibrózu, plicní karcinom, ozařování hrudníku a používání pneumotoxických látek a/nebo používání faktorů stimulujících kolonie. Pacienti musí být sledováni s ohledem na možný výskyt plicních příznaků svědčících pro IPN (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení diagnózy intersticiální plicní nemoci (IPN) musí být léčba topotekanem ukončena.

Léčba topotekanem v monoterapii a topotekanem v kombinaci s cisplatinou je často spojena s klinicky relevantní trombocytopenií. Tuto skutečnost je třeba při předepisování přípravku Topotecan Hospira vzít v úvahu např. v případech, kdy se zvažuje léčba u pacientek se zvýšeným rizikem nádorového krvácení.

U pacientů v celkově špatném stavu (PS >1) lze očekávat nižší terapeutickou odpověď a vyšší výskyt komplikací, jako jsou například horečka, infekce a sepsa (viz bod 4.8). Pečlivé posouzení celkového stavu v době podávání léčby je důležité pro ujištění, že nedošlo ke zhoršení celkového stavu pacienta na úroveň 3.

Dosud jsou jen omezené zkušenosti s podáváním topotekanu nemocným s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nebo s těžkou poruchou jaterních funkcí způsobených cirhózou (sérový bilirubin \geq 10 mg/dl). U těchto skupin pacientů není proto podání topotekanu doporučeno (viz bod 4.2).

Malé skupině nemocných s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) byla podávána intravenózní dávka topotekanu 1,5 mg/m²/den po dobu 5 dní každé 3 týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu nemocných dosud není dostačující množství údajů (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly prováděny žádné *in vivo* studie týkající se farmakokinetických interakcí.

Topotekan neinhibuje lidské enzymy P450 (viz bod 5.2). V populační studii nebylo při intravenózní formě aplikace prokázáno, že by souběžné podávání granisetronu, ondansetronu, morfinu nebo kortikosteroidů mělo signifikantní vliv na farmakokinetiku celkového topotekanu (účinné i neúčinné formy).

Při kombinované léčbě topotekaniem a dalšími protinádorovými chemoterapeutiky může být pro zlepšení snášenlivosti nezbytná redukce dávek jednotlivých léčiv. Při kombinaci topotekanu s platinovými cytostatiky dochází k rozdílným interakcím v závislosti na tom, zda je platinové cytostatikum podáno první nebo pátý den podávání topotekanu. Pokud jsou cisplatina nebo karboplatina aplikovány první den podávání topotekanu, musí být pro zlepšení snášenlivosti podány nižší dávky těchto léčiv než v případě jejich aplikace pátý den podávání topotekanu.

Při podávání topotekanu (0,75 mg/m²/den po dobu pěti po sobě následujících dnů) a cisplatiny (60 mg/m²/den první den) 13 pacientkám s ovariálním karcinomem bylo 5. den léčby zaznamenáno mírné zvýšení AUC (12 %, n=9) a C_{max} (23 %, n=11). Není pravděpodobné, že by toto zvýšení bylo klinicky relevantní.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

V preklinických studiích bylo prokázáno, že topotekan má letální účinky na embryo/plod a způsobuje malformace (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytostatika může topotekan způsobit poškození plodu, a proto by měly být ženy v reprodukčním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekaniem otěhotnět.

Stejně jako u všech cytotoxických chemoterapeutik musí být pacientky léčené topotekaniem poučeny, že ony nebo jejich partneři musí používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Pokud je topotekan používán v průběhu těhotenství nebo pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby topotekaniem, musí být pacientka upozorněna na možná rizika pro plod.

Kojení

Během kojení je podávání topotekanu kontraindikováno (viz bod 4.3). I když není prokázáno, zda topotekan prochází do mateřského mléka, musí se kojení na začátku terapie přerušit.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity prováděných na potkanech nebylo pozorováno žádné ovlivnění samčí nebo samičí fertility (viz bod 5.3). Nicméně, podobně jako všechna cytotoxická léčiva je topotekan genotoxický a ovlivnění fertility, včetně fertility mužů, nemůže být vyloučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů by se však měla zachovávat opatrnost, zvláště pokud přetrvává únava a astenie.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve studiích zabývajících se hledáním optimálního dávkování, do kterých bylo zahrnuto 523 pacientek s relapsem ovariálního karcinomu a 631 nemocných s relapsem malobuněčného plicního karcinomu, byly limitujícím faktorem monoterapie topotekanem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla očekávaná a reverzibilní. Nebyly zjištěny žádné známky kumulativní hematologické nebo jiné toxicity.

Bezpečnostní profil topotekanu podávaného v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích u pacientek s karcinomem děložního hrdla byl v souladu s profilem nežádoucích účinků zaznamenaným při léčbě topotekanem v monoterapii. Celková hematologická toxicita je nižší u pacientů léčených topotekanem v kombinaci s cisplatinou ve srovnání s topotekanem podávaným v monoterapii, ale vyšší než při podávání samotné cisplatinou.

Při podávání topotekanu v kombinaci s cisplatinou byly hlášeny další nežádoucí účinky, tyto nežádoucí účinky však byly hlášeny při monoterapii cisplatinou a nebyly přisuzovány topotekanu. Úplný seznam nežádoucích účinků zaznamenaných při používání cisplatinou je uveden v informaci o použití cisplatinou.

Integrované údaje o bezpečnosti topotekanu podávaného v monoterapii jsou uvedeny níže.

Nežádoucí účinky seřazené dle systému orgánových tříd a absolutní frekvence (všechny hlášené případy) jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi častá ($\geq 1/10$), častá ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně častá ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácná ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácná ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| | |
|---|---|
| Infekce a infestace | |
| Velmi časté | Infekce |
| Časté | Sepse ¹ |
| Poruchy krve a lymfatického systému | |
| Velmi časté | Febrilní neutropenie, neutropenie (viz "Gastrointestinální poruchy"), trombocytopenie, anemie, leukopenie |
| Časté | Pancytopenie |
| Není známo | Závažné krvácení (spojené s trombocytopenií) |
| Poruchy imunitního systému | |
| Časté | Hypersensitivní reakce včetně vyrážky |
| Vzácné | Anafylaktická reakce, angioedém, kopřivka |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Velmi časté | Anorexie (může být závažná) |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
| Vzácné | Intersticiální plicní onemocnění (některé případy byly fatální) |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté | Nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné), zácpa, bolest břicha ² , mucozitida |
| Není známo | Gastrointestinální perforace |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Časté | Hyperbilirubinemie |

| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
|--|--------------------------|
| Velmi časté | Alopecie |
| Časté | Svědění |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté | Pyrexie, astenie, únava |
| Časté | Malátnost |
| Velmi vzácné | Extravazace ³ |
| Není známo | Zánět sliznice |
| ¹ Fatální případy způsobené sepsí byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem (viz bod 4.4). ² Neutropenická kolitida, včetně fatální neutropenické kolitidy, byla hlášena jako komplikace topotekanem vyvolané neutropenie (viz bod 4.4). ³ Reakce byly mírné a obvykle nevyžadovaly specifickou léčbu. | |

Výše uvedené nežádoucí účinky se obvykle objevují s vyšší frekvencí u pacientů v celkově špatném stavu (viz bod 4.4).

Níže je uvedena frekvence výskytu hlášených hematologických a jiných nežádoucích účinků, které jsou připisovány/pravděpodobně připisovány topotekanové terapii.

Hematologické

Neutropenie:

Během 1. cyklu byla pozorována těžká neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) u 55 % pacientů, z toho u 20 % přetrvávala déle než sedm dní, a celkově se vyskytovala u 77 % pacientů (ve 39 % cyklů). V souvislosti s výskytem těžké neutropenie se objevila horečka a známky infekce u 16 % pacientů léčených během prvního cyklu a celkově u 23 % pacientů (v 6 % cyklů). Střední doba do nástupu těžké neutropenie byla devět dní a střední délka trvání byla sedm dní. Těžká neutropenie trvající déle než sedm dní se objevila celkově v 11 % cyklů. Ve skupině všech pacientů léčených v rámci klinických studií (zahrnující jak pacienty, u nichž se objevila těžká neutropenie, tak pacienty, u nichž se těžká neutropenie neobjevila) se u 11 % pacientů (ve 4 % cyklů) vyskytly horečky a u 26 % pacientů (v 9 % cyklů) se vyskytly infekce. U 5 % všech léčených pacientů (v 1 % cyklů) došlo navíc k rozvoji sepse (viz bod 4.4).

Trombocytopenie:

Těžká trombocytopenie (počet trombocytů méně než $25 \times 10^9/l$) se objevila u 25 % pacientů (v 8 % cyklů), středně těžká trombocytopenie (počet trombocytů $25,0$ až $50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientů (v 15 % cyklů). Střední doba nástupu těžké trombocytopenie byla 15. den a střední délka trvání byla pět dní. Transfuze trombocytů byla podána ve 4 % cyklů. Signifikantní následky vznikající v souvislosti s trombocytopenií, včetně úmrtí v důsledku nádorového krvácení, byly hlášeny vzácně.

Anemie:

Středně těžká až těžká anémie ($Hb \leq 8,0$ g/dl) byla pozorována u 37 % léčených (ve 14 % cyklů). Transfuze erytrocytární masy byla aplikována u 52 % pacientů (v 21 % cyklů).

Jiné než hematologické

Nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky jiné než hematologické byly gastrointestinální nežádoucí účinky, jako např. nauzea (52 %), zvracení (32 %), průjem (18 %), zácpa (9 %) a dále mukozitida (14 %). Těžké projevy (3. nebo 4. stupně) nauzey, zvracení, průjmu a mukozitity se objevovaly ve 4, respektive 3, 2 a 1 %.

Mírná bolest břicha byla hlášena u 4 % pacientů.

Únavu uvádělo asi 25 % a astenii 16 % pacientů během léčby topotekanem. Výskyt těžké únavy a astenie (3. nebo 4. stupně) byl v obou případech 3 %.

Úplná nebo významná alopecie byla pozorována u 30 % pacientů a částečná alopecie u 15 % pacientů.

Další závažné nežádoucí účinky, které vznikaly v přímé nebo možné souvislosti s léčbou topotekanem, byly anorexie (12 %), malátnost (3 %) a hyperbilirubinémie (1 %).

Reakce z přecitlivělosti, jako jsou exantém, kopřivka, angioedém a anafylaktické reakce, byly hlášeny vzácně. V klinických studiích byl exantém zaznamenán u 4 % nemocných a svědění u 1,5 % nemocných.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny u pacientů léčených intravenózně podávaným topotekanem (až do 10násobku doporučené dávky) i topotekanem podávaným ve formě tobolek (až do 5násobku doporučené dávky). Pozorované známky a příznaky předávkování byly konzistentní se známými nežádoucími účinky spojenými s topotekanem (viz bod 4.8). Primárními komplikacemi předávkování jsou myelosuprese a mukozitida. Kromě toho bylo při předávkování intravenózně podávaným topotekanem hlášeno zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Antidotum použitelné při předávkování topotekanem není známé. Další léčba má probíhat podle klinické potřeby nebo podle doporučení národního toxikologického centra, pokud je dostupné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika. ATC kód: L01X X17.

Mechanismus účinku

Cytostatická aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I, který hraje důležitou roli při procesu replikace DNA tím, že uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před místem větvení. Topotekan inhibuje topoizomerázu I stabilizací kovalentního komplexu mezi enzymem a štěpeným vláknem DNA, což je mezistupeň katalytického procesu. Inhibice topoizomerázy I topotekanem vede v buňce k indukci jednovláknových zlomů v DNA.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ovariální karcinom s relapsem

Ve srovnávací studii topotekanu a paklitaxelu byla u pacientek s ovariálním karcinomem léčených v první fázi platinovými cytostatiky (n=112, resp. N=114) zaznamenána odpověď na léčbu (interval spolehlivosti 95%) u 20,5 % (13 %, 28 %) pacientek léčených topotekanem oproti 14 % (8 %, 20 %) pacientek léčených paklitaxelem. Střední doba do začátku progresu onemocnění byla 19 týdnů při léčbě topotekanem a 15 týdnů při léčbě paklitaxelem (poměr rizik 0,7 [0,6; 1,0]). Střední doba celkového přežití byla u topotekanu 62 týdnů, u paklitaxelu 53 týdnů (poměr rizik 0,9 [0,6; 1,3]).

V celém programu zaměřeném na nemocné s ovariálním karcinomem (n=392, všechny pacientky byly v předchozím období léčeny cisplatinou nebo cisplatinou a paklitaxelem) byla pozitivní terapeutická odpověď 16%. Střední doba do začátku odpovědi na léčbu činila v klinických studiích 7,6 – 11,6 týdnů. U pacientek, u nichž terapie cisplatinou nebyla účinná nebo u nichž došlo během 3 měsíců po léčbě cisplatinou k relapsu (n=186), byla pozitivní terapeutická odpověď 10%.

Tyto údaje by se měly hodnotit v souvislosti s celkovým bezpečnostním profilem léčivého přípravku, zvláště ve vztahu k významné hematologické toxicitě (viz bod 4.8).

Retrospektivně byly analyzovány údaje 523 pacientek s relapsem ovariálního karcinomu. Úplná nebo částečná odpověď na léčbu byla pozorována v 87 případech, z toho u 13 pacientek během pátého a šestého cyklu a u 3 pacientek ještě později. Z pacientek, které byly léčeny více než šesti cykly, 91 % buď dokončilo léčbu podle plánu, nebo bylo léčeno až do progresu onemocnění a pouze u 3 % byla léčba ukončena pro nežádoucí účinky.

SCLC s relapsem

V klinické studii fáze III (Studie 478) byl porovnáván perorální topotecan v kombinaci s nevhodnější podpůrnou léčbou (best supportive care, BSC) (n=71) se samotnou BSC (n=70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první volby (střední doba do začátku progresu onemocnění [TTP] od ukončení léčby první volby: 84 dní pro perorální topotecan plus BSC, 90 dní pro BSC) a u kterých nebyla opakovaná léčba intravenózními cytostatiky považována za vhodnou. Ve skupině užívající perorální topotecan v kombinaci s BSC došlo ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití ve srovnání se skupinou užívající samotnou BSC (Log-rank p=0,0104). Neupravený poměr rizik činil pro skupinu užívající perorální topotecan plus BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených perorálním topotecanem v kombinaci s BSC byla 25,9 týdnů (95% CI 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95% CI 11,1; 18,6) u pacientů užívajících samotnou BSC (p=0,0104).

Hlášení symptomů pacienty za použití nezaslepeného hodnocení prokázala konzistentní trend zlepšování symptomů pro perorální topotecan v kombinaci s BSC.

K posouzení účinnosti perorálního topotecanu ve srovnání s intravenózním topotecanem u pacientů, u kterých došlo k relapsu za ≥ 90 dnů po skončení jednoho předchozího chemoterapeutického režimu, byly provedeny jedna studie fáze 2 (studie 065) a jedna studie fáze 3 (studie 396) (viz tabulka 1). Hlášení symptomů pacienty při nezaslepeném hodnocení v obou těchto studiích prokázala, že je perorální i intravenózní léčba topotecanem spojena s podobným paliativním účinkem na symptomy u pacientů s relapsem SCLC reagujícím na léčbu.

Tabulka 1. Souhrn údajů týkajících se přežití, výskytu odpovědi a doby do progresu onemocnění u pacientů s SCLC léčených perorálním topotecanem nebo intravenózním topotecanem

| | Studie 065 | | Studie 396 | |
|---|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| | Perorální topotecan | Intravenózní topotecan | Perorální topotecan | Intravenózní topotecan |
| | (N = 52) | (N = 54) | (N = 153) | (N = 151) |
| Střední doba přežití (týdny) (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) |
| Poměr rizik (95% CI) | 0,88 (0,59; 1,31) | | 0,88 (0,7; 1,11) | |
| Výskyt odpovědi (%) (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) |
| Rozdíl ve výskytu odpovědi (95% CI) | 8,3 (-6,6; 23,1) | | -3,6 (-12,6; 5,5) | |

| | | | | |
|---|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Střední doba do progresu (týdny) (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) |
| Poměr rizik (95% CI) | 0,90 (0,60; 1,35) | | 1,21 (0,96; 1,53) | |

N = celkový počet léčených pacientů.
CI = interval spolehlivosti.

V další randomizované klinické studii fáze III srovnávající intravenózní (i.v.) topotekan s cyklofosfamidem, doxorubicinem a vinkristinem (CAV) u pacientů s relapsem SCLC odpovídajícím na léčbu činila celková odpověď na léčbu 24,3 % u skupiny užívající topotekan ve srovnání s 18,3 % u skupiny dostávající CAV. Střední doba do začátku progresu onemocnění byla u obou skupin podobná (13,3 týdne, respektive 12,3 týdne).

Střední doba přežití u obou skupin byla 25,0, respektive 24,7 týdnů. Poměr rizika pro přežití po podání i.v. topotekanu vzhledem k podání CAV byl 1,04 (95% CI 0,78 – 1,40).

Výskyt odpovědi na léčbu topotekanem v kombinovaném programu léčby malobuněčného plicního karcinomu (n=480) u pacientů s relapsem onemocnění odpovídajícím na terapii první linie byl 20,2 %. Střední doba přežití byla 30,3 týdnů (95% CI: 27,6; 33,4).

V populaci pacientů s refrakterním SCLC (neodpovídajícím na léčbu první linie) činila míra odpovědi na léčbu topotekanem 4,0 %.

Karcinom děložního hrdla

V randomizované, srovnávací studii fáze III prováděné skupinou pro gynekologickou onkologii (GOG 0179) byl porovnáván topotekan + cisplatina (n = 147) s cisplatinou v monoterapii (n = 146) v léčbě histologicky potvrzeného perzistentního, rekurentního karcinomu děložního hrdla stadia IVB v případech, kdy kurativní chirurgická léčba a/nebo radioterapie nebyly považovány za vhodné. Topotekan s cisplatinou byly statisticky významně účinnější v ovlivnění celkového přežití oproti monoterapii cisplatinou po úpravě pro průběžné interim analýzy (Log-rank p = 0,033).

Tabulka 2. Výsledky studie GOG-0179

| ITT populace | | |
|--|--|---|
| | Cisplatina 50 mg/m² v den 1 každých 21 dní | Cisplatina 50 mg/m² v den 1 + topotekan 0,75 mg/m² ve dnech 1-3 každých 21 dní |
| Přežití (měsíce) | (n = 146) | (n = 147) |
| Medián (95% CI) | 6,5 (5,8; 8,8) | 9,4 (7,9; 11,9) |
| Poměr rizika (95% CI) | 0,76 (0,59; 0,98) | |
| Log rank p-hodnota | 0,033 | |
| Patientky bez předchozího podání chemoterapie s cisplatinou | | |
| | Cisplatina | Topotekan/Cisplatina |
| Přežití (měsíce) | (n = 46) | (n = 44) |
| Medián (95% CI) | 8,8 (6,4; 11,5) | 15,7 (11,9; 17,7) |
| Poměr rizika (95% CI) | 0,51 (0,31; 0,82) | |
| Patientky po předchozím podání chemoterapie s cisplatinou | | |
| | Cisplatina | Topotekan/Cisplatina |
| Přežití (měsíce) | (n = 72) | (n = 69) |
| Medián (95% CI) | 5,9 (4,7; 8,8) | 7,9 (5,5; 10,9) |
| Poměr rizika (95% CI) | 0,85 (0,59; 1,21) | |

U pacientek (n = 39), u kterých došlo k recidivě onemocnění během 180 dnů po chemoradioterapii s cisplatinou, byl medián přežití v podskupině léčené topotekanem a cisplatinou 4,6 měsíce (95% CI:

2,6; 6,1) oproti 4,5 měsíce (95% CI: 2,9; 9,6) v podskupině léčené pouze cisplatinou s poměrem rizika 1,15 (0,59; 2,23). U těch pacientek (n = 102), u kterých došlo k recidivě onemocnění po 180 dnech, byl medián přežití v podskupině s topotekanem a cisplatinou 9,9 měsíce (95% CI: 7; 12,6) oproti 6,3 měsíce (95% CI: 4,9; 9,5) v podskupině s cisplatinou s poměrem rizika 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatričtí pacienti

Topotekan byl také hodnocen v pediatrické populaci; k dispozici jsou však pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti.

V otevřené studii zahrnující děti (n = 108, věkové rozmezí: od kojeneckého věku do 16 let) s rekurentními nebo progresivními solidními nádory byl topotekan podáván v počáteční dávce 2,0 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů opakovaně každé 3 týdny až po dobu jednoho roku v závislosti na odpovědi na léčbu. Jednalo se o tyto typy nádorů: Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rhabdomyosarkom. Protinádorový účinek byl prokázán zejména u pacientů s neuroblastomem. Toxicita topotekanu u pediatrických pacientů s rekurentními a refrakterními solidními nádory byla podobná toxicitě zaznamenané již dříve u dospělých pacientů. V této studii dostávalo 46 pacientů (43 %) G-CSF ve více než 192 (42,1 %) cyklech; 65 pacientům (60 %) byla podávána transfuze erytrocytů ve více než 139 cyklech (30,5 %) a 50 pacientů (46 %) dostávalo transfuzi trombocytů ve více než 159 cyklech (34,9 %). Na základě toxicity limitující dávku ve smyslu útlumu kostní dřeně byla ve farmakokinetické studii u pediatrických pacientů s refrakterními solidními nádory (viz bod 5.2) stanovena maximální tolerovaná dávka (Maximum Tolerated Dose, MTD) ve výši 2,0 mg/m²/den při podávání G-CSF a 1,4 mg/m²/den bez podávání G-CSF (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózním podávání topotekanu v denních dávkách 0,5 až 1,5 mg/m² ve formě 30minutové infuze denně po dobu 5 dnů byla jeho plazmatická clearance vysoká 62 l/h (SD = 22), odpovídající přibližně 2/3 jaterního krevního průtoku. Topotekan měl též velký distribuční objem okolo 132 l (SD = 57) a relativně krátký biologický poločas, zhruba 2 až 3 hodiny. Srovnání farmakokinetických parametrů neukazuje na žádné změny farmakokinetiky během opakované aplikace po dobu 5 dnů. Plocha pod křivkou rostla proporcionálně se zvyšující se dávkou. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádné nebo pouze k mírné akumulaci topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky při opakovaném podávání. V předklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35 %) a distribuce mezi krvinkami a plazmou je homogenní.

Biotransformace

Eliminace topotekanu z lidského organismu byla hodnocena jen částečně. Topotekan je metabolizován z převážné části hydrolýzou laktonového kruhu za vzniku karboxylátu s otevřeným kruhem.

Metabolizmus představuje <10 % eliminace topotekanu. N-desmetylový metabolit, u kterého byla v testu na buňkách prokázána aktivita podobná jako u mateřské látky nebo menší, byl nalezen v moči, plazmě a stolici. Průměrný poměr AUC metabolitu a mateřské látky byl <10 % pro celkový topotekan i lakton topotekanu. Metabolit vznikající po O-glukuronidaci topotekanu a N-desmethyl topotekan byly nalezeny v moči.

Eliminace

Celkové vyloučení léčivu příbuzných látek po pěti dnech léčby topotekanem činilo 71 až 76 % podané i.v. dávky. Přibližně 51 % bylo vyloučeno ve formě celkového topotekanu a 3 % ve formě N-desmethyl topotekanu močí. Vylučování celkového topotekanu stolicí činilo 18 %, zatímco vylučování N-desmethyl topotekanu stolicí bylo 1,7 %. Celkově N-desmetylový metabolit tvořil v průměru méně

než 7 % (rozmezí 4 – 9 %) z celkového množství léčivu příbuzných látek v moči a stolici. Množství topotekan-O-glukuronidu a N-desmethyl topotekan-O-glukuronidu v moči bylo méně než 2,0 %.

Údaje z *in vitro* studií používajících lidské jaterní mikrozomy ukazují na tvorbu malého množství N-demetylovaného topotekanu. *In vitro* topotekan neinhiboval lidské P450 enzymy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A nebo CYP4A ani lidské cytosolové enzymy dihydropyrimidinoxidázu a xanthinoxidázu.

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatinu podaná 1. den, topotekan podáván 1. až 5. den) došlo ke snížení clearance topotekanu v 5. dnu ve srovnání s 1. dnem (19,1 l/h/m² oproti 21,3 l/h/m²) [n = 9](viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Plazmatická clearance u nemocných s poruchou funkce jater (sérový bilirubin v rozmezí od 1,5 mg/dl do 10 mg/dl) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolní skupinou. Biologický poločas topotekanu byl prodloužen asi o 30 %, nebyl však prokázán rozdíl v jeho distribučním objemu. Plazmatická clearance celkového topotekanu (aktivní i neaktivní formy) se u pacientů s poruchou funkce jater snížila ve srovnání s kontrolní skupinou jen o 10 %.

Porucha funkce ledvin

Plazmatická clearance u nemocných s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 41 až 60 ml/min) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolním souborem. Distribuční objem byl lehce snížen a biologický poločas zvýšen pouze o 14 %. U nemocných se středně závažnou poruchou funkce ledvin byla plazmatická clearance topotekanu snížena na 34 % hodnoty kontrolní skupiny. Průměrný poločas vzrostl z 1,9 hodin na 4,9 hodin.

Věk/tělesná hmotnost

V populační studii neměly faktory jako věk, tělesná hmotnost a ascites významný vliv na clearance celkového topotekanu (aktivní i neaktivní formy).

Pediatričtí pacienti

Farmakokinetika topotekanu podávaného ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů byla posuzována ve dvou studiích. V první studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 1,4 do 2,4 mg/m² u dětí (ve věku od 2 do 12 let, n = 18), dospívajících (ve věku od 12 do 16 let, n = 9) a mladých dospělých pacientů (ve věku 16 až 21 let, n = 9) s refrakterními solidními nádory. Ve druhé studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 2,0 do 5,2 mg/m² u dětí (n = 8), dospívajících (n = 3) a mladých dospělých pacientů (n = 3) s leukémií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými dospělými pacienty se solidními nádory nebo s leukémií, ale vzhledem k omezeným údajům však není možno vyvodit z těchto studií konečné závěry.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ohledem na mechanismus účinku působí topotekan genotoxicky *in vitro* na savčí buňky (buňky myšího lymfomu a lidské lymfocyty a) a *in vivo* na buňky kostní dřeně myši. Topotekan způsobuje u potkanů a u králíků embryo-fetální letalitu.

Ve studiích reprodukční toxicity topotekanu provedených na potkanech nebylo zaznamenáno žádné ovlivnění samčí ani samičí fertility; u samic však byla pozorována častější ovulace a mírně zvýšené preimplantační ztráty.

Kancerogenní účinek topotekanu nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina vinná (E334)
Kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením
3 roky

Po prvním otevření
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25°C, za normálních světelných podmínek a při teplotě 2°C-8°C, pokud je přípravek chráněn před světlem. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou zcela v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2°C-8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2° - 8°C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml je dodáván v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla třídy I uzavřených chlorobutylovou zátkou s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem (flip-off).

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 ml koncentrátu.

Topotecan Hospira je k dispozici v balení po 1 nebo 5 injekčních lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení

Topotecan Hospira je dodáván jako sterilní koncentrát obsahující 4 mg topotekanu ve 4 ml roztoku (1 mg/ml).

Parenterální přípravky je třeba vizuálně zkontrolovat před použitím na přítomnost částic a změnu barvy (vyblednutí). Topotecan Hospira je čirý žlutý až žlutozelený roztok. Pokud jsou pozorovány částice, přípravek se nesmí použít.

Pro dosažení konečné koncentrace 25 až 50 mikrogramů/ml je před použitím nutné další nařazení buď roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Při zacházení s protinádorovými léky a odstraňování jejich zbytků musí být dodrženy následující zásady:

- Personál musí být vyškolen k přípravě a podávání léčivého přípravku.
- Těhotné ženy nesmí pracovat s tímto léčivým přípravkem.
- Personál pracující s tímto přípravkem musí používat ochranný oděv včetně masky, brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při podání léku nebo čištění, včetně rukavic musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením za vysoké teploty. Tekutý odpad lze spláchnout velkým množstvím vody.
- Pokud dojde ke kontaktu s kůží nebo s okem, musí být zasažené místo propláchnuto dostatečným množstvím vody. Při přetrvávajícím podráždění se poraďte s lékařem.
- Nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál je nutno zlikvidovat v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/10/633/001 – balení po jednom
EU/1/10/633/002 – balení po pěti

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10-06-2010
Datum posledního prodloužení registrace: 28-05-2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. dubna 2019
Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>