Sp. zn. sukls305292/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topotecan Accord 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje topotecanum 1 mg (ve formě topotecani hydrochloridum).

Jedna 1ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje topocetanum 1 mg (ve formě topotecani hydrochloridum).
Jedna 4ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje topocetanum 4 mg (ve formě topotecani hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, žlutý roztok bez viditelných cizích částic. S pH v rozmezí od 1,5 do 2,5 a osmolaritou v rozmezí přibližně 100 až 40 mosm/litr.

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.
- nemocných 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. Topotekan 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 cisplatiny.

Před podáním prvního cyklu topotekanu musí mít pacienti výchozí počet neutrofilů ≥ 1,5x 10^9/l, počet trombocytů musí být ≥ 100x 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 mg/m^2 tělesného povrchu /den. Podává se denně formou 30minutové intravenózní infuze po dobu pěti po sobě následujících dní s intervalem tří týdnů mezi začátky jednotlivých cyklů. V léčbě je možné pokračovat, pokud je dobře snášena, až do progrese onemocnění (viz body 4.8 a 5.1).

Následující dávkování
Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů ≥ 1x 10^9/l, počet trombocytů ≥ 100x 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 topotekanu.

Pokud se snižuje dávka u pacientů s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů < 0,5x 10^9/l) trvající 7 nebo více dní, nebo u těch, kde byla neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, je třeba dávku snížit o 0,25 mg/m^2/den na 1,25 mg/m^2/den (nebo následně až na 1,0 mg/m^2/den, pokud je to nezbytné).

Podobně je třeba dávku snížit, pokud dojde k poklesu počtu trombocytů pod 25x 10^9/l. V klinických studiích byla aplikace topotekanu přerušena, pokud byla dávka snížena na 1,0 mg/m^2/den a vzhledem k nežádoucím účinkům bylo nezbytné její další snížení.

Karcinom děložního hrdla
Počáteční dávkování
Doporučená dávka topotekanu je 0,75 mg/m^2/den podávaná 1., 2. a 3. den léčby formou intravenózní infuze trvající 30 minut. Cisplatina se podává formou intravenózní infuze 1. den léčby v dávce 50 mg/m^2/den následně po podání dávky topotekanu. Toto léčebné schéma se opakuje každých 21 dnů, a to v šesti cyklech nebo do progrese onemocnění.

Následující dávkování
Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů ≥ 1,5x 10^9/l, počet trombocytů není ≥ 100x 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 snižuje dávka u pacientek s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů < 0,5x 10^9/l) trvající sedm nebo více dní, nebo u těch, kde byla těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientek, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, je třeba snížit dávku o 20% na 0,60 mg/m^2/den v následujících cyklech (nebo následně až na 0,45 mg/m^2/den, pokud je to nezbytné).

Podobně je třeba dávku snížit, pokud dojde k poklesu počtu trombocytů pod 25x 10^9/l.

<u>Zvláštní skupiny pacientů</u>

Pacienti s poruchou funkce ledvin
<u>Monoterapie (ovariální a malobuněčný plicní karcinom)</u>

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).

Omezené údaje naznačují, že se u pacientů se středně těžkým renálním poškozením mají dávky snížit. Doporučené dávkování topotekanu v monoterapii u pacientů s ovariálním nebo malobuněčným plicním karcinomem a s clearance kreatininu 20 až 39 ml/min je 0,75 mg/m^2/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 ≤ 1,5 mg/dl. Pokud při kombinované léčbě topotekanem a cisplatinou přesáhnou hodnoty sérového kreatininu 1,5 mg/dl, je třeba se řídit doporučeními pro snížení dávky / pokračování v léčbě cisplatinou uvedenými v úplné informaci o použití cisplatiny. K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající se pokračování monoterapie topotekanem u pacientek s karcinomem děložního hrdla, pokud je podávání cisplatiny 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/m^2/den po dobu pěti 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 ≥ 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

Topotekan musí být před použitím 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 < 1,5x 10^9/l a/nebo počtem trombocytů < 100x 10^9/l.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita je závislá na dávce. Pravidelně má být sledován úplný krevní obraz včetně počtu trombocytů (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 má být zvážena možnost rozvoje neutropenické kolitidy.

Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (IPO), z nichž některé byly fatální (viz bod 4.8). Rizikové faktory zahrnují IPO, plicní fibrózu, plicní karcinom, ozařování hrudníku a používání pneumotoxických látek a/nebo faktorů stimulujících kolonie v anamnéze. Pacienti musí být sledováni s ohledem na možný výskyt plicních příznaků IPO (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení diagnózy IPO 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 topotekanu vzít v úvahu např. pokud 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 sepse (viz bod 4.8). Pečlivé posouzení celkového stavu v době podávání léčby je důležité, aby nedošlo ke zhoršení PS na úroveň 3.

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

Malé skupině pacientů s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 mg/dl až 10 mg/dl) byla podávána intravenózní dávka topotekanu 1,5 mg/m^2/den po dobu 5 dní každé 3 týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu pacientů nejsou k dispozici dostatečné údaje (viz bod 4.2).

Topotecan Accord obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
Pokud se však k naředění přípravku Topotecan Accord před podáním použije roztok běžné soli (0,9% roztok chloridu sodného), přijatá dávka sodíku bude vyšší.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly prováděny žádné *in vivo* studie farmakokinetické interakce u lidí.

Topotekan neinhibuje humánní 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 (aktivní i neaktivní formy).

Při kombinované léčbě topotekanem 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/m^2/den po dobu pěti po sobě následujících dnů) a cisplatiny (60 mg/m^2/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 způsobuje embryofetální úmrtí a malformace (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytotoxické léčivé přípravky může topotekan způsobit poškození plodu, a proto by měly být ženy ve fertilním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekanem otěhotnět.

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

Ženy ve fertilním věku mají během léčby topotekanem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinná antikoncepční opatření.
Mužům se doporučuje používat účinná antikoncepční opatření a nepočít dítě během léčby topotekanem a po dobu 3 měsíců po jejím ukončení.

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

Kojení
Podávání topotekanu je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). I když není známo, zda se topotekan vylučuje do lidského mateřského mléka, musí se kojení na začátku terapie přerušit.

Fertilita
Ve studiích reprodukční toxicity prováděných na potkanech nebyly pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3). Nicméně, podobně jako všechna cytotoxická léčiva je topotekan genotoxický a účinky na fertilitu, včetně fertility mužů, nelze vyloučit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je však třeba 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 pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu, byly limitujícím faktorem monoterapie topotekanem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla predikovatelná 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 cisplatiny.

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 užívání cisplatiny je uveden v informaci o použití cisplatiny.

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

Nežádoucí účinky seřazené dle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence (všechny hlášené případy) jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté (≥1/10),

časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<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 (spojeno s trombocytopenií)
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivní 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], mukozitida
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).

Četnost hematologických a jiných než hematologických nežádoucích účinků uvedených níže vychází z hlášení nežádoucích účinků považovaných za nežádoucí účinky vznikající v souvislosti / možné souvislosti s léčbou topotekanem.

Hematologické

Neutropenie

Během 1. cyklu byla pozorována těžká neutropenie (počet neutrofilů < 0,5x 10^9/l) u 55 % pacientů (z toho u 20 % přetrvávaly déle než sedm dní) a celkově se vyskytovala u 77 % pacientů (ve 39 % cyklů). V souvislosti s výskytem těžké neutropenie se objevila horečka nebo infekce u 16 % pacientů během prvního cyklu a celkově u 23 % pacientů (v 6 % cyklů). Střední doba 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 % nemocných (ve 4 % cyklů) vyskytly horečky a u 26 % (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 < 25x 10^9/l) se objevila u 25 % pacientů (v 8 % cyklů), středně těžká trombocytopenie (počet trombocytů 25,0 až 50,0 x 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 trombocytární masy 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 anemie (Hb ≤ 8,0 g/dl) byla pozorována u 37 % pacientů (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 %), obstipace (9 %) a dále mukozitida (14 %). Těžké projevy (3. nebo 4. stupně) nauzey, zvracení, průjmu a mukositidy se objevovaly ve 4, respektive 3, 2 a 1 %.

Mírná bolest břicha byla popsána u 4 % pacientů.

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

Kompletní 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 hyperbilirubinemie (1 %).

Hypersenzitivní reakce zahrnující exantém, kopřivku, angioedém a anafylaktickou reakci byly hlášeny vzácně. V klinických studiích byla vyrážka zaznamenána u 4 % pacientů a svědění u 1,5 % pacientů.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem podávaným intravenózně (až do 10násobku doporučené dávky) a topotekanem ve formě tobolek (až do 5násobku doporučené dávky). Známky a příznaky pozorované po předávkování byly konzistentní se známými nežádoucími účinky

spojenými s topotekanem (viz bod 4.8). Primárními komplikacemi předávkování jsou myelosuprese a mukositida. 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, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva. ATC kód: L01CE01.

Mechanismus účinku
Cytostatická aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I, který hraje důležitou roli při procesu replikace 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

Relaps ovariálního karcinomu
Ve srovnávací studii topotekanu a paklitaxelu byla u pacientek s ovariálním karcinomem dříve léčených 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 k začátku progrese onemocnění byla 19 týdnů při léčbě topotekanem a 15 týdnů při léčbě paklitaxelem (poměr rizik 0,7 [0,6; 1,0]). Střední doba 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 k 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 je nutné 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 progrese onemocnění a pouze u 3 % byla léčba ukončena pro nežádoucí účinky.

Relaps malobuněčného plicního karcinomu
Ve fázi III klinické studie (studie 478) byl porovnáván perorální topotekan plus nejvhodnější podpůrná léčba (BSC) (n=71) se samotnou BSC (n=70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první volby (střední doba k začátku progrese onemocnění [TTP] od ukončení léčby první volby: 84 dní pro perorální topotekan + BSC, 90 dní pro samotnou BSC), u kterých nebyla opakovaná léčba intravenózními cytostatiky považována za vhodnou. Ve skupině užívající perorální topotekan v kombinaci s BSC došlo ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití ve srovnání se skupinou používající samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravený poměr rizik činil pro skupinu

používající perorální topotekan plus BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95% IS: 0,45; 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených perorálním topotekanem + BSC byla 25,9 týdnů (95% IS: 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95% IS: 11,1; 18,6) u pacientů používajících samotnou BSC (p = 0,0104).

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

K posouzení účinnosti perorálního topotekanu ve srovnání s intravenózním topotekanem u pacientů, u kterých došlo k relapsu za ≥ 90 dnů po skončení jednoho předchozího chemoterapeutického režimu byly provedeny jedna studie fáze II (studie 065) a jedna studie fáze III (studie 396) (viz tabulka 1). Hlášení symptomů pacienty při nezaslepeném hodnocení v obou těchto studiích prokázala, že je perorální i intravenózní léčba topotekanem 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 začátku progrese onemocnění u pacientů s SCLC léčených topotekanem perorálně nebo intravenózně.

	Studie 065		**Studie 396**	
	Perorální topotekan	**Intravenózní topotekan**	**Perorální topotekan**	**Intravenózní topotekan**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Střední doba přežití (týdny)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95% IS)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(31,0; 37,1)
Poměr rizik (95% IS)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Výskyt odpovědi (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95% IS)	(11,6; 34,5)	(5,3; 24,3)	(12,2; 24,4)	(15,3; 28,5)
Rozdíl ve výskytu odpovědi (95% IS)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Střední doba do začátku progrese (týdny)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95% IS)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(13,3; 18,9)
Poměr rizik (95% IS)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

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

Ve fázi III další randomizované klinické studie srovnávající intravenózní (i.v.) topotekan s cyklofosfamidem, doxorubicinem a vinkristinem (CAV) u pacientů s relapsem SCLC odpovídajících na léčbu činila celková odpověď na léčbu 24,3% u skupiny používající topotekan ve srovnání s 18,3% u skupiny dostávající CAV. Střední doba do začátku progrese onemocnění byla u obou skupin podobná (13,3 týdne, respektive 12,3 týdne). Střední doba přežití u obou skupin činila 25,0, resp. 24,7 týdnů. Poměr rizika pro přežití po podání i.v. topotekanu vzhledem k podání CAV byl 1,04 (95% IS: 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 volby byl 20,2%. Střední doba přežití byla 30,3 týdnů (95% IS: 27,6; 33,4).

V populaci pacientů s refrakterním SCLC (neodpovídajícím na léčbu první volby) činil výskyt odpovědi na léčbu 4,0%.

Karcinom děložního hrdla

Ve fázi III randomizované, srovnávací studie prováděné skupinou pro gynekologickou onkologii (GOG 0179) byl porovnáván topotekan plus cisplatina (n = 147) se samotnou cisplatinou (n = 146) v léčbě histologicky potvrzeného perzistentního, rekurentního karcinomu děložního hrdla nebo karcinomu děložního hrdla stádia IVB v případech, kdy kurativní chirurgická léčba a/nebo radioterapie nebyly považovány za vhodné. Topotekan s cisplatinou byly statisticky signifikantně účinnější v ovlivnění celkového přežití oproti monoterapii cisplatinou po úpravě v interim analýze (Log-rank p = 0,033).

Tabulka 2: Výsledky studie GOG-0179

ITT populace		
	Cisplatina 50 mg/m^2 v den 1 každých 21 dní	**Cisplatina 50 mg/m^2 v den 1 + topotekan 0,75 mg/m^2 ve dnech 1-3 každých 21 dní**
Přežití (měsíce)	**(n=146)**	**(n=147)**
Medián (95% IS)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Poměr rizik (95% IS)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez předchozího podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	**Topotekan / cisplatina**
Přežití (měsíce)	**(n=46)**	**(n=44)**
Medián (95% IS)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Poměr rizik (95% IS)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky s předchozím podáním chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	**Topotekan / cisplatina**
Přežití (měsíce)	**(n=72)**	**(n=69)**
Medián (95% IS)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Poměr rizik (95% IS)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientek (n=39), u kterých došlo k rekurenci onemocnění během 180 dnů po chemoradioterapii s cisplatinou, byl medián přežití ve větvi používající topotekan a cisplatinu 4,6 měsíce (95% IS: 2,6; 6,1) oproti 4,5 měsíce (95% IS: 2,9; 9,6) ve větvi používající samotnou cisplatinu s poměrem rizik 1,15 (0,59; 2,23). U těch pacientek (n=102), u kterých došlo k rekurenci onemocnění po 180 dnech, byl medián přežití ve větvi s topotekanem a cisplatinou 9,9 měsíce (95% IS: 7; 12,6) oproti 6,3 měsíce (95% IS: 4,9; 9,5) ve větvi s cisplatinou s poměrem rizik 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrická populace
Topotekan byl také hodnocen u pediatrické populace; 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/m^2 ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů opakovaně každé 3 týdny až po dobu jednoho roku v závislosti na odpovědi na léčbu. Typy nádorů zahrnovaly Ewingův sarkom / primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rabdomyosarkom. Protinádorová aktivita byla prokázána 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 dostalo 46 pacientů (43 %) G-CSF ve více než 192 (42,1%) cyklech, 65 pacientům (60 %) byla podána transfuze erytrocytů a 50 pacientů (46 %) dostalo transfuzi

trombocytů ve více než 139, respektive 159 cyklech (30,5 %, resp. 34,9 %). Na základě faktoru limitujícího dávku, kterým byla myelosuprese, byla ve farmakokinetické studii u pediatrických pacientů s refrakterními solidními nádory (viz bod 5.2) stanovena maximální tolerovaná dávka (MTD) ve výši 2,0 mg/m^2/den při podání G-CSF a 1,4 mg/m^2/den bez podávání G-CSF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce
Po intravenózním podání topotekanu v denních dávkách 0,5 až 1,5 mg/m^2 ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů je jeho plazmatická clearance vysoká (62 l/hodinu; SD 22), odpovídá přibližně $^2/_3$ jaterního krevního průtoku. Topotekan má též velký distribuční objem (okolo 132 l; SD 57) a relativně krátký biologický poločas, asi 2 až 3 hodiny. Srovnání farmakokinetických parametrů nenaznačuje žádné změny farmakokinetiky během opakované aplikace po dobu 5 dnů. Plocha pod křivkou roste proporcionálně se zvyšující se dávkou léku. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádnému nebo pouze mírnému hromadění topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky po podání opakovaných dávek. V preklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35%) a distribuce mezi krevními buňkami 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.

Metabolismus představuje < 10 % eliminace topotekanu. N-demetylovaný 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-demethylovaný topotekan byly nalezeny v moči.

Eliminace
Celkové vyloučení topotekanu příbuzných látek po pěti dnech léčby topotekanem činilo 71 až 76 % podané intravenózní dávky. Přibližně 51 % bylo vyloučeno ve formě celkového topotekanu a 3 % ve formě N-demethyl topotekanu močí. Vylučování celkového topotekanu stolicí činilo 18 %, zatímco vylučování N-demethylovaného metabolitu stolicí bylo 1,7 %. Celkově N-demethylovaný metabolit tvořil v průměru méně než 7 % (rozmezí 4-9 %) z celkového množství topotekanu příbuzných látek v moči a stolici. Množství topotekan-O-glukuronidu a N-demethylovaného topotekan-O-glukuronidu v moči bylo menší než 2,0 %.

Údaje z *in vitro* studií používajících lidské jaterní mikrozomy naznačují tvorbu malého množství N-demethylovaného topotekanu. In vitro topotekan neinhibuje humánní P450 enzymy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A nebo CYP4A ani humánní cytosolové enzymy dihydropyrimidin a xanthinoxidázu.

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatina podaná 1.den, topotekan podán 1. až 5. den) došlo ke snížení clearance topotekanu v 5. dnu ve srovnání s 1. dnem (19,1 l/h/m^2 oproti 21,3 l/h/m^2) [n = 9] (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater
Plazmatická clearance u pacientů s jaterním poškozením (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 inaktivní formy) se u pacientů s jaterním poškozením snížila jen o 10 % ve srovnání s kontrolní skupinou.

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

Věk/tělesná hmotnost
V populační studii neměly faktory jako věk, tělesná hmotnost a žádný významný vliv na clearance celkového topotekanu (aktivní i inaktivní formy).

Pediatrická populace
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 mg/m^2 do 2,4 mg/m^2 u dětí (ve věku od 2 do 12 let, n=18), dospívajících (ve věku od 12 do 16 let, n=9) a mladých dospělých (ve věku 16 až 21 let, n=9) s refrakterními solidními nádory. Ve druhé studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 2,0 mg/m^2 do 5,2 mg/m^2 u dětí (n=8), dospívajících (n=3) a mladých dospělých (n=3) s leukemií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými dospělými se solidními nádory nebo s leukemií, 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 myší. 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 superovulace a mírně zvýšené preimplantační ztráty.

Kancerogenní účinek topotekanu nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina vinná (E334)
kyselina chlorovodíková na úpravu pH (E507)
hydroxid sodný na úpravu pH
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky
36 měsíců.

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění byla prokázána po 30 dní při uchovávání při teplotě 25 °C za normálních světelných podmínek a při teplotě 2 – 8 °C, pokud je roztok chráněn před světlem.
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Topotecan Accord 1 mg/ml, 1 ml je dodáván v lahvičkách z jantarově žlutého skla typu I o objemu 2 ml, uzavřené 13mm flurotec pryžovou zátkou a 13mm hliníkovou pertlí typu flip-off barvy královská modř.

Topotecan Accord 1 mg/1 ml, 4 ml je dodáván v lahvičkách z jantarově žlutého skla typu I o objemu 5 ml, uzavřené 13mm fluorotec pryžovou zátkou a 13mm hliníkovou pertlí typu flip-off barvy královská modř.

Topotekan 1 mg/ml je dostupný v krabičkách obsahujících 1 nebo 5 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Topotecan Accord je dodáván jako sterilní koncentrát obsahující 1 mg topotekanu v 1 ml roztoku a 4 mg topotekanu v 4 ml roztoku.

Parenterální přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy. Tento léčivý přípravek je čirý, žlutý roztok. Pokud jsou viditelné částice, přípravek se nesmí podávat. Koncentrát je nutno naředit na vhodný objem buď infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%). Výsledná koncentrace roztoku topotekanu má být 25 až 50 mikrogramů/ml.

Při zacházení s protinádorovými léky a jejich likvidaci musí být dodrženy následující zásady:
- Personál by měl být trénován pro zacházení s léčivým přípravkem.
- Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.
- Při zacházení s tímto přípravkem je nutné používat ochranný oděv včetně masky, brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením při vysoké teplotě.
- Při náhodném kontaktu s kůží nebo očima je nutné okamžité a důkladné opláchnutí postiženého místa velkým množstvím vody. Pokud přetrvává podráždění, je třeba se poradit s lékařem.
- Všechen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/322/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 7. 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 9. 5. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 9. 2025