

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топотекан Actavis 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 mg топотекан (topotecan) (като хидрохлорид).
След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 0,52 mg (0,0225 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Жълт лиофилизат

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапия с топотекан е показана за лечение на пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), при които повторното приложение на лечението от първа линия не се приема за подходящо (вж. точка 5.1).

Топотекан в комбинация с цисплатин е показан при пациенти с рецидивирал цервикален карцином след лъчетерапия и при пациенти стадий IVB на заболяването. При пациенти, лекувани с цисплатин, е необходим продължителен период без прием на лекарства, за да се назначи терапия с комбинацията (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на топотекан трябва да бъде ограничена до използване в специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (вж. точка 6.6).

Дозировка

При приложение в комбинация с цисплатин е необходимо да се вземе предвид пълната лекарствена информация за цисплатин.

Преди началото на първия курс с топотекан, пациентите трябва да имат изходен брой на неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и ниво на хемоглобина $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Дребноклетъчен белодробен карцином

Първоначална доза

Препоръчаната доза топотекан е $1,5 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност дневно, под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно за пет последователни дни с

интервал от три седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи докато заболяването прогресира (вж. точки 4.8 и 5.1).

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава, само ако броят на неутрофилите $\geq 1 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартната онкологична практика за лечение на неутропения е или прилагане на топотекан заедно с други лекарствени продукти (например G-CSF), или намаляване на дозата, за да се поддържа броя на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с $0,2 \text{ mg/m}^2$ на ден до $1,25 \text{ mg/m}^2$ на ден (която впоследствие да бъде намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин при намаляване на броя на тромбоцитите под $25 \times 10^9/l$. В клинични изпитвания, когато дозата е била намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с топотекан е било преустановено.

Цервикален карцином

Първоначална доза

Препоръчаната доза топотекан е $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно през 1-ви, 2-ри и 3-ти ден. Цисплатин се прилага под формата на интравенозна инфузия през 1-вия ден в доза $50 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ и след прилагане на дозата топотекан. Тази схема на лечение се повтаря на всеки 21 дни за шест курса или до прогрес на заболяването.

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само ако броят на неутрофилите е по-голям или равен на $1,5 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е по-голям или равен на $100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е по-високо или равно на 9 g/dl (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартната онкологична практика за лечение на неутропения е или прилагане на топотекан заедно с други лекарствени продукти (например G-CSF), или намаляване на дозата, за да се поддържа броя на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или такива чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с 20 % до $0,60 \text{ mg/m}^2$ на ден за следващите курсове на лечение (която впоследствие да бъде намалена до $0,45 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин при пациенти, при които броят на тромбоцитите падне под $25 \times 10^9/l$.

Доза при пациенти с бъбречно увреждане

Монотерапия (Дребноклетъчен белодробен карцином)

Данните, на базата на които може да се препоръча доза при пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$, са недостатъчни. Ограничените данни показват, че дозата трябва да се намали при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчителната доза при

монотерапия с топотекан при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином и с креатининов клирънс между 20 и 39 ml/min е 0,75 mg/m² на ден за пет последователни дни.

Комбинирана терапия (Цервикален карцином)

В клинични проучвания с топотекан в комбинация с цисплатин за лечение на цервикален карцином е било иницирано лечение само при пациенти със серумен креатинин по-нисък или равен на 1,5 mg/dl. Ако по време на комбинираната терапия с топотекан/цисплатин серумният креатинин превиши 1,5 mg/dl, се препоръчва да се вземе предвид пълната лекарствена информация за намаляване/продължаване на дозата цисплатин.

Ако се преустанови приемът на цисплатин, данните относно продължаване с монотерапия с топотекан при пациенти с цервикален карцином са недостатъчни.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Топотекан Actavis при деца поради ограничен опит при педиатричната популация (вж. точка 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Топотекан Actavis е предназначен за интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане. Той трябва да се разтвори и допълнително да се разрежи преди употреба (вж. точка 6.6).

Предпазни мерки, които е необходимо да се вземат преди работа или приложение на лекарствения продукт

Разтварянето и разреждането на лекарствения продукт трябва да се извършват от обучен персонал. Приготвянето трябва да се извърши в определено за целта място при асептични условия.

Трябва да носят подходящи предпазни ръкавици за еднократна употреба, очила, облекло и маска. Трябва да се вземат предпазни мерки за избягване на случайно попадане на лекарствения продукт в контакт с очите. В случай на контакт с очите, промийте с голямо количество вода. След това идете на преглед при лекар. В случай на контакт с кожата, измийте обилно засегнатия участък с голямо количество вода. Винаги измивайте ръцете си след сваляне на ръкавиците. Вижте точка 6.6.

Бременни жени от персонала не трябва да работят с цитотоксични продукти.

4.3 Противопоказания

Топотекан е противопоказан при пациенти, които

- имат анамнеза за тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- кърмят (вж. точка 4.6)
- вече страдат от тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, което се определя от изходния брой на неутрофилите < 1,5 x 10⁹/l и/или броя на тромбоцитите < 100 x 10⁹/l.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологичната токсичност е свързана с дозата и затова пълната кръвна картина, включително броят на тромбоцитите, трябва да се проследяват редовно.

Подобно на останалите цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да предизвика тежка миелосупресия. При лекувани с топотекан пациенти се съобщава за миелосупресия, водеща до сепсис, и за смъртни случаи в резултат на сепсис (вж. точка 4.8).

Топотекан-индуцирана неутропения може да бъде причина за неутропеничен колит. В клинични проучвания с топотекан са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на

неутропеничен колит. При пациенти с повишена температура, неутропения и съпътстваща коремна болка трябва да се има предвид възможността за неутропеничен колит.

Топотекан се свързва със съобщения за интерстициално белодробно заболяване (ILD), като някои от тях са за фатален край (виж точка 4.8). Рисковите фактори включват предишно интерстициално белодробно заболяване, белодробна фиброза, белодробен рак, торакална експозиция на облъчване и употреба на пневмотоксични вещества и/или стимулиращи колонията фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, показателни за ILD (например кашлица, повишена телесна температура, диспнея и/или хипоксия) и ако бъде потвърдена нова диагноза за интерстициално белодробно заболяване, лечението с топотекан трябва да бъде преустановено.

Топотекан монотерапия и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид при предписване на топотекан, напр. при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи, при които се обмисля терапия.

Подобно на очакванията, при пациентите в лошо общо състояние ($PS > 1$) се наблюдава по-слаб отговор и повече случаи с усложнения като повишена температура, инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не са се влошили до стойност на общото състояние 3.

Няма достатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 20 ml/min) или тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин $\geq 10 \text{ mg/dl}$) вследствие на цирроза. Не се препоръчва приложение на топотекан при тези групи пациенти.

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (стойности на серумния билирубин между $1,5$ и 10 mg/dl) е прилаган интравенозно топотекан $1,5 \text{ mg/m}^2$ в продължение на пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Обаче няма достатъчно данни, на базата на които да се препоръча дозировка при тази група пациенти.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. продуктът практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* изпитвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.

Топотекан не инхибира човешките P450 ензими (вж. точка 5.2). В популационно изпитване с интравенозно приложение, едновременно прилагане на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна и неактивна форма).

За подобряване на поносимостта при комбиниране на топотекан с други химиотерапевтични средства може да бъде необходимо намаляване на дозата на всеки от лекарствените продукти. Въпреки това, при комбиниране с продукти, съдържащи платина, се наблюдава отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 1-вия или 5-ия ден от приема на топотекан. Ако на 1-вия ден от приема на топотекан е приложена цисплатин или карбоплатина за подобряване на поносимостта, е необходимо дозите на всяко от лекарствата да бъдат намалени в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-ия ден от приема на топотекан.

При приложение на топотекан ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ за пет последователни дни) и цисплатин ($60 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ през 1-вия ден) при 13 пациенти с карцином на яйчника, е установено слабо повишаване на AUC (12 %, $n = 9$) и C_{max} (23 %, $n = 11$) през 5-тия ден. Смята се, че това повишение е малко вероятно да бъде от клинично значение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Както при всяка цитотоксична химиотерапия, когато с топотекан се лекува единият или другият партньор, трябва да се препоръчат сигурни контрацептивни методи.

Жени с детероден потенциал

В предклинични изпитвания е установено, че топотекан води до ембриофетален леталитет и малформации (вж. точка 5.3). Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини увреждане на фетуса и по тази причина жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с топотекан.

Бременност

Ако топотекан е прилаган по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с топотекан, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Топотекан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Въпреки че не е установено дали топотекан се екскретира в кърмата, кърменето трябва да се прекъсне при започване на лечението.

Фертилитет

При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3). Все пак, както и други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан е генотоксичен и не може да се изключат ефекти върху фертилитета, включително мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, необходимо е повишено внимание при шофиране и работа с машини, в случай на персистиращи умора и астения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При проучвания за определяне на дозировката, включващи 523 пациента с рецидивиращ овариален карцином и 631 пациента с рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином, е установено, че при монотерапия с топотекан лимитираща дозата токсичност е хематологичната. Токсичността е била предвидима и обратима. Не са наблюдавани признаци на кумулативна хематологична или нехематологична токсичност.

Профилът на нежелани събития за топотекан, приложен в комбинация с цисплатин в клинични проучвания за цервикален карцином е в съответствие с този, наблюдаван при монотерапия с топотекан. Общата хематологична токсичност е по-ниска при пациенти, лекувани с топотекан в комбинация с цисплатин в сравнение с монотерапия с топотекан, но е по-висока от тази при самостоятелното приложение на цисплатин.

Допълнителни нежелани събития са наблюдавани когато топотекан е прилаган в комбинация с цисплатин, но тези събития са наблюдавани при монотерапия с цисплатин и не се отнасят за топотекан. За пълния списък от нежелани събития, свързани с употреба на цисплатин трябва да се вземе предвид лекарствената информация за цисплатин.

Обединените данни за безопасността при монотерапия с топотекан са представени по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу в зависимост от органната система и абсолютната честота (всички съобщени случаи). Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), включително изолирани съобщения и с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Инфекции и инфестации

Много чести: инфекция
Чести: сепсис¹

¹ Смъртни случаи, дължащи се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: фебрилна неутропения
неутропения (вж. Стомашно-чревни нарушения)
тромбоцитопения
анемия
левкопения

Чести: панцитопения

С неизвестна честота: тежко кървене (свързано с тромбоцитопения)

Нарушения на имунната система

Чести: реакции на свръхчувствителност, включително обрив

Редки: анафилактична реакция
ангисдем
уртикария

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: анорексия (която може да бъде тежка)

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Редки: интерстициално белодробно заболяване (някои случаи са били с фатален изход)

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки)
запек
коремна болка²
мукозит

² Като усложнение на топотекан-индуцирана неутропения е докладван неутропеничен колит, включително фатален неутропеничен колит (вж. точка 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Чести: хипербилирубинемия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: алопеция

Чести: сърбеж

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: пирексия
астения
умора

Чести: неразположение

Много редки: екстравазация³

³Случаи на екстравазация са съобщавани много рядко.
Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специфично лечение.

Вероятно, честотата на случаите на посочените по-горе нежелани реакции е по-висока при пациентите в лошо общо състояние (вж. точка 4.4).

Посочените по-долу честоти, свързани с хематологични и нехематологични нежелани ефекти, представляват съобщенията за нежеланите ефекти, присмани като свързани/вероятно свързани с лечението с топотекан.

Описание на избрани нежелани реакции

Хематологични

Неутропения: Тежка неутропения (бъли неутрофили $< 0,5 \times 10^9/l$) по време на първия курс е наблюдавана при 55 % от пациентите, а при продължителност $\geq$ седем дни при 20 % и общо при 77 % от пациентите (39 % от курсовете). Във връзка с тежката неутропения са наблюдавани повишена температура или инфекция при 16 % от пациентите по време на първия курс на лечение и общо при 23 % от пациентите (6 % от курсовете). Средното време за развитие на тежка неутропения е било девет дни със средна продължителност седем дни. Тежката неутропения е продължила повече от седем дни при общо 11 % от курсовете. От всичките пациенти, участвали в клинични изпитвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са развили тежка неутропения), при 11 % (4 % от курсовете) е наблюдавана повишена температура и при 26 % (9 % от курсовете) е наблюдавана инфекция. В допълнение на това, 5 % от всички лекувани пациенти (1 % от курсовете на лечение) са развили сепсис (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения: Тежка тромбоцитопения (тромбоцити по-малко от $25 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 25 % от пациентите (8 % от курсовете), а умерена (тромбоцити между $25,0$ и $50,0 \times 10^9/l$) при 25 % от пациентите (15 % от курсовете). Средното време за развитие на тежка тромбоцитопения е било на 15-тия ден, а средната продължителност е била пет дни. При 4 % от курсовете са правени трансфузии на тромбоцити. Съобщенията за значителни последствия, свързани с тромбоцитопения, включително фатални случаи поради туморни кръвоизливи, са били редки.

Анемия: Средна до тежка анемия ($Hb \leq 8,0$ g/dl) при 37 % от пациентите (14 % от курсовете). При 52 % от пациентите (21 % от курсовете) са направени трансфузии на еритроцитна маса.

Нехематологични

Често съобщавани нехематологични нежелани ефекти са тези от страна на стомашно-чревния тракт като гадене (52 %), повръщане (32 %) и диария (18 %), констипация (9 %) и мукозит (14 %). Случаите на тежки (степен 3 или 4) гадене, повръщане, диария и мукозит са били съответно 4, 3, 2 и 1%.

При 4 % от пациентите е съобщавана и слаба коремна болка.

Умора е наблюдавана при приблизително 25 %, а астения при 16 % от пациентите по време на лечение с топотекан. Случаите на тежки (степен 3 или 4) умора и астения са били съответно 3 и 3 %.

Цялостна или ясно изразена алоpecia е наблюдавана при 30 % от пациентите, а частична алоpecia - при 15 % от пациентите.

Други тежки събития, настъпващи при пациентите, регистрирани като свързани или вероятно свързани с лечението с топотекан, са били анорексия (12 %), неразположение (3 %) и хипербилирубинемия (1 %).

Рядко са съобщавани реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции. В клинични изпитвания, обрив е съобщаван при 4 % от пациентите, а сърбеж при 1,5 % от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщавани са случаи на предозиране при пациенти на лечение с интравенозен топотекан (до 10 пъти над препоръчителната доза) и при пациенти на лечение с топотекан капсули (до 5 пъти над препоръчителната доза). Наблюдаваните признаци и симптоми на предозиране са в съответствие с известните нежелани събития, свързани с употребата на топотекан (вж. точка 4.8). Основните усложнения при предозиране са потискане на костномозъчната функция и мукозит. В допълнение, при предозиране с интравенозен топотекан се съобщава за повишени стойности на чернодробните ензими.

Няма известен антидот при предозиране на топотекан. Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националните токсикологични центрове, където са налични.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични агенти, АТС код: L01XX17.

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим който участва непосредствено в репликацията на ДНК, като освобождава торзионалното напрежение по протежение на движещото репликацията разклонение. Топотекан инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разкъсаната ДНК, който е преходен стадий на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво последствието от инхибирането на

топоизомераза-I от топотекан е индукцията на протеин-свързани ДНК едновиржни разкъсвания.

Рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином

Изпитване фаза III (изпитване 478) сравнява топотекан, приет перорално, плюс най-добрата поддържаща терапия (Best Supportive Care (BSC)) (n = 71) с BSC самостоятелно (n = 70) при пациенти с рецидив след лечение от първа линия (медиана на времето до прогресия (TTP) при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан + BSC, 90 дни за BSC) и при които повторно лечение с интравенозна химиотерапия не се счита за подходящо. Групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC е имала статистически значимо подобрение в общата преживяемост в сравнение с групата само на BSC (Log-rank p = 0,0104).

Некоригираният коефициент на риск в групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC в сравнение с групата само на BSC е бил 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Средната преживяемост за пациенти, лекувани с топотекан + BSC е била 25,9 седмици (95 % C.I. 18,3; 31,6), в сравнение с 13,9 седмици (95 % C.I. 11,1; 18,6) при пациентите, приемащи само BSC (p = 0,0104).

Съобщенията от страна на пациентите за симптоми, при несляп контрол, са показали устойчива тенденция по отношение на симптомите в полза на перорално приложен топотекан + BSC.

В едно изпитване фаза II (Изпитване 065) и едно изпитване във фаза III (Изпитване 396) е сравнена ефикасността при перорално и интравенозно приложение на топотекан при пациенти с рецидив ≥ 90 дни след приключване на един предишен режим на химиотерапия (виж Таблица 1). Пероралното и интравенозното приложение на топотекан води до сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином, както се вижда от съобщения на пациенти за несляпа оценка на симптомите във всяко от тези две изпитвания.

Таблица 1. Обобщение на преживяемостта, степента на повлияване и времето до прогресия при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином, лекувани с перорално или интравенозно приложен топотекан

	Изпитване 065		Изпитване 396	
	Перорален топотекан (N = 52)	Интравенозен топотекан (N = 54)	Перорален топотекан (N = 153)	Интравенозен топотекан (N = 151)
Средна преживяемост (седмици) (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)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Терапевтичен отговор (%) (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)
Разлика в терапевтичния отговор (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Средно време до прогресия (седмици) (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)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = общ брой лекувани пациенти

CI = Доверителен интервал

В друго рандомизирано изпитване във фаза III, сравняващо I.V. топотекан с циклофосфамид, доксорубин и винкристин (CAV) при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение,

дребноклетъчен белодробен карцином, общото ниво на отговор е 24,3 % за групата на топотекан, сравнено с 18,3 % за групата на CAV. Средното време до прогресия е сходно в двете групи (13,3 седмици и съответно 12,3 седмици). Средната преживяемост за двете групи е съответно 25,0 и 24,7 седмици. Коефициентът на риска за преживяване за IV топотекан спрямо CAV е 1,04 (95 % CI 0,78 - 1,40).

Честотата на повлияване при топотекан в комбинираната програма за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином (n = 480) при пациенти с рецидив на болестта, чувствителни на лечението от първа линия, е 20,2 %. Средната преживяемост е била 30,3 седмици (95 % CI: 27,6; 33,4).

В популация от пациенти с рефрактерен дребноклетъчен белодробен карцином (такива, които не отговарят на лечение от първа линия), честотата на повлияване от топотекан е била 4,0 %.

Цервикален карцином

В рандомизирано, сравнително проучване фаза III, проведено при Гинекологична Онкологична Група (GOG0179), топотекан плюс цисплатин (n = 147) е сравнен с цисплатин самостоятелно (n=146) за лечение на хистологично потвърден, персистиращ, рецидивирал или етап IVB цервикален карцином, където хирургично лечение и/или лъчетерапия не са били подходящи. Режимът топотекан плюс цисплатин е показал статистически значимо превъзходство спрямо монотерапията с цисплатин по отношение на общата преживяемост след коригиране за междинен анализ (Log-rank p = 0,033).

Таблица 2. Резултати от проучване GOG-0179

ITT популация		
	Цисплатин 50 mg/m ² д. 1 q21 д.	Цисплатин 50mg/m ² д. 1 + Топотекан 0,75 mg/m ² dx3 q21
Преживяемост (месеци)	(n = 146)	(n = 147)
Средна (95 % C.I.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-стойност	0,033	
Пациенти, които не са лекувани с цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 46)	(n = 44)
Средна (95 % C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Пациенти, лекувани с цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 72)	(n = 69)
Средна (95 % C.I.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,85 (0,59; 1,21)	

При пациенти (n = 39) с рецидив в рамките на 180 дни след химиолъчетерапия с цисплатин, средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 4,6 месеца (95 % C.I.: 2,6; 6,1) спрямо 4,5 месеца (95 % C.I.: 2,9; 9,6) за рамото цисплатин при коефициент на риска 1,15 (0,59; 2,23). При пациенти (n = 102) с рецидив след 180 дни средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 9,9 месеца (95 % C.I.: 7; 12,6) спрямо 6,3 месеца (95 % C.I.: 4,9; 9,5) за рамото цисплатин при коефициент на риска 0,75 (0,49; 1,16).

Педиатрична популация

Топотекан е проучен също и при педиатрична популация, но са налице само ограничени данни за ефикасност и безопасност.

В отворено проучване, включващо деца ($n = 108$, възраст: дете до 16 години) с рецидивирали или прогресирали масивни тумори, топотекан е бил прилаган като начална доза от $2,0 \text{ mg/m}^2$ под формата на 30 минутна инфузия за пет дни с повторение на всеки три седмици до една година в зависимост от отговора към терапията. Туморните типове са включвали сарком на Ewing/ранен невроектодермален тумор, невробластом, остеобластом и рабдомиосарком. Антитуморна активност е доказана основно при пациенти с невробластом. Токсичността на топотекан при педиатрични пациенти с рецидивирали и неподатливи масивни тумори е била подобна на тази, наблюдавана в миналото при възрастни пациенти. В това проучване, четиридесет и шест (43 %) пациенти са приемали фактор G-CSF за 192 (42,1 %) курса; шестдесет и пет (60 %) са получавали преливане на еритроцитна маса и петдесет (46 %) на тромбоцити за 139 и съответно за 159 курса (30,5 % и 34,9 %). На основата на дозалимитиращата токсичност на миелосупресията във фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти с неподатливи масивни тумори е била установена максимална поносима доза (MTD) $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ с фактор G-CSF и $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ без фактор G-CSF (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение в дози от 0,5 до $1,5 \text{ mg/m}^2$ под формата на 30 минутна инфузия на ден за пет дни, топотекан показва висок плазмен клирънс от 62 l/h (SD 22), съответстващ приблизително на 2/3 от кръвотока през черния дроб. Също така, топотекан има голям обем на разпределение, приблизително 132 l, (SD 57) и относително кратък елиминационен полуживот от 2-3 часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри не предполага промяна във фармакокинетиката при 5-дневен период на приложение. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на повишаването на дозата. При многократно дневно дозиране има незначително или изобщо не се наблюдава акумулиране на топотекан и няма промяна в РК след прилагане на многократни дози. Предклиничните изпитвания показват, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35 %) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

При човека елиминирането на топотекан е изследвано само частично. Основният път на елиминиране на топотекан е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен.

Метаболизмът представлява < 10 % от елиминирането на топотекан. N-десметил метаболитът, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчни проби, е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното съотношение на AUC на метаболита: AUC на основното вещество е по-малко от 10 %, както за общия топотекан, така и за топотекан лактона. В урината са открити метаболит на топотекан от O-глюкуронидирането и N-десметил топотекан.

Общото елиминиране на вещества, свързани с лекарствения продукт, след 5-дневно приложение на топотекан е 71 до 76 % от интравенозно приложената доза. Приблизително 51 % е екскретиран като общ топотекан, а 3 % е екскретиран под формата на N-десметил топотекан в урината. Елиминирането на топотекан с фецеса е 18 %, докато елиминирането на N-десметил топотекан с фецеса е 1,7 %. Като цяло, N-десметил метаболитът представлява средно по-малко от 7 % (в рамките на 4-9 %) от общото количество вещества, свързани с лекарствения продукт, които се екскретират с урината и фецеса. Топотекан-O-глюкуронид и N-десметил топотекан-O-глюкуронид в урината са по-малко от 2,0 %.

Данни от проучване *in vitro* с използване на човешки чернодробни микrozоми, показват образуването на малки количества N-деметиран топотекан. *In vitro*, топотекан не инхибира човешките P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропиримидин и ксантин оксидаза.

При приложение с цисплатин (цисплатин 1-ви ден, топотекан 1-ви до 5-ти ден) клирънсът на топотекан е намалял през 5-тия ден в сравнение с 1-вия ден ($19,1 \text{ l/h/m}^2$ в сравнение с $21,3 \text{ l/h/m}^2$ ($n = 9$) (вж. точка 4.5).

Плазменият клирънс при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1.5 и 10 mg/dl) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Полуживотът на топотекан нараства с около 30 %, но не се наблюдава ясна промяна в обема на разпределение. Плазменият клирънс на общия топотекан (активна и неактивна форма) при пациенти с чернодробно увреждане намалява само с около 10 % в сравнение с контролната група пациенти.

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс $41\text{--}60 \text{ ml/min}$) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Обемът на разпределение намалява слабо и по този начин полуживотът се удължава само с 14 %. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане плазменият клирънс на топотекан намалява до 34 % от стойността при контролната група пациенти. Средният полуживот се удължава от 1,9 до 4,9 часа.

В едно популационно изпитване, фактори като възраст, тегло и асцити, не са показали значителен ефект върху клирънса на общия топотекан (активна и неактивна форма).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на топотекан, приложен под формата на 30-минутна инфузия за 5 дни е проучена в две изпитвания. Първото изпитване включва дози от $1,4 \text{ mg/m}^2$ до $2,4 \text{ mg/m}^2$ при деца (на възраст от 2 до 12 години, $n = 18$), юноши (на възраст от 12 до 16 години, $n = 9$) и млади хора (на възраст от 16 до 21 години, $n = 9$) с неподатливи масивни тумори. Второто изпитване включва дози от $2,0 \text{ mg/m}^2$ до $5,2 \text{ mg/m}^2$ при деца ($n = 8$), юноши ($n = 3$) и млади хора ($n = 3$) с левкемия. В тези изпитвания не е имало забележителни разлики във фармакокинетиката на топотекан при деца, юноши и млади пациенти с масивни тумори или левкемия, но данните са твърде ограничени, за да се направят определени изводи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради механизма на действието си топотекан е генотоксичен за клетките на бозайници (клетки от миши лимфом и човешки лимфоцити) при условия *in vitro* и за клетки от костен мозък на мишка при условия *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, топотекан води до ембрио-фетален леталитет.

В изпитвания за репродуктивна токсичност на топотекан при плъхове не е установен ефект върху мъжката или женската фертилност; при женските екземпляри обаче се наблюдава свръх-овулация и леко повишена загуба при пре-имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Винена киселина (E334)
Натриев хидроксид
Хлороводородна киселина (E507)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на описаните в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Флакони

3 години

Разтворени и разреждени разтвори

Доказана е химична и физична стабилност на концентрата до 24 часа при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ в условия на нормално осветление и до 24 часа при 2°C до 8°C , когато е защитен от светлина.

Химичната и физична стабилност на разтвора, получен **след разреждане** на концентрата с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9 %) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5 %), е доказана за 4 часа при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ при нормална светлина. Пробите от концентрата са съхранявани при $25 \pm 2^\circ\text{C}$, съответно в рамките на 12 часа и 24 часа след разтваряне, и след това са разреждени.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се приложи веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2°C до 8°C , освен ако разтварянето/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтворения и разреден продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от 5 ml от безцветно стъкло тип I със сива бромбутилова запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се пластмасово капаче, съдържащ 1 g топотекан. Всеки флакон е обвит със защитен филм.

Топотекан Actavis се предлага в картонени кутии, съдържащи 1 или 5 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Топотекан Actavis флакони 1 mg трябва да бъдат разтворени с 1,1 ml вода за инжекции. Бистрият концентрат е бледожълт на цвят и доставя 1 mg на ml топотекан, тъй като Топотекан Actavis 1 mg съдържа 10 % излишък при пълнене. Необходимо е последващо разреждане до подходящото количество разтвор с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9 %) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5 %) за получаване на крайна концентрация между 25 и 50 микрограма/ml.

Трябва да се следват стандартните процедури за правилно прилагане и изхвърляне на противораковите лекарствени продукти, а именно:

1. Разтварянето и разреждането на лекарствения продукт трябва да се извършва от обучен персонал.
2. Приготвянето трябва да се извършва на определени за целта места при асептични условия.
3. Трябва да се носят необходимите за еднократна употреба предпазни ръкавици, очила, облекло и маска.

4. Трябва да се вземат предпазни мерки, за да се избегне случаен контакт с очите. В случай на контакт с очите, промийте с обилно количество вода. След това се консултирайте с лекар.
5. В случай на контакт с кожата, старателно измийте засегнатото място с обилно количество вода. След сваляне на ръкавиците, винаги измивайте ръцете си.
6. Бременни жени от персонала не трябва да работят с този цитотоксичен лекарствен продукт.
7. Необходими са адекватни предпазни мерки при изхвърляне на материали (спринцовки, игли и др.), които са използвани за разтваряне и/или разреждане на цитотоксични лекарствени продукти. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високорискови отпадъци за изгаряне при висока температура. Течните отпадъци могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юли 2009 г.
Дата на последно подновяване: 6 юни 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топотекан Actavis 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 4 mg топотекан (topotecan) (като хидрохлорид).
След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 2,07 mg (0,09 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Жълт лиофилизат

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапия с топотекан е показана за лечение на пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), при които повторното приложение на лечението от първа линия не се приема за подходящо (вж. точка 5.1).

Топотекан в комбинация с цисплатин е показан при пациенти с рецидивирал цервикален карцином след лъчетерапия и при пациенти стадий IVB на заболяването. При пациенти, лекувани с цисплатин, е необходим продължителен период без прием на лекарства, за да се назначи терапия с комбинацията (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на топотекан трябва да бъде ограничена в специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (вж. точка 6.6).

Дозировка

При приложение в комбинация с цисплатин е необходимо да се вземе предвид пълната лекарствена информация за цисплатин.

Преди началото на първия курс с топотекан, пациентите трябва да имат изходен брой на неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и ниво на хемоглобина $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Дребноклетъчен белодробен карцином

Първоначална доза

Препоръчаната доза топотекан е $1,5 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност дневно, под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно за пет последователни дни с

интервал от три седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи докато заболяването прогресира (вж. точки 4.8 и 5.1).

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава, само ако броят на неутрофилите е $\geq 1 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартната онкологична практика за лечение на неутропения е или прилагане на топотекан заедно с други лекарствени продукти (например G-CSF), или намаляване на дозата, за да се поддържа броя на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с $0,2 \text{ mg/m}^2$ на ден до $1,25 \text{ mg/m}^2$ на ден (която впоследствие да бъде намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин при намаляване на броя на тромбоцитите под $25 \times 10^9/l$. В клинични изпитвания, когато дозата е била намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с топотекан е било преустановено.

Цервикален карцином

Първоначална доза

Препоръчаната доза топотекан е $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно през 1-ви, 2-ри и 3-ти ден. Цисплатин се прилага под формата на интравенозна инфузия през 1-вия ден в доза $50 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ и след прилагане на дозата топотекан. Тази схема на лечение се повтаря на всеки 21 дни за шест курса или до прогрес на заболяването.

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само ако броят на неутрофилите е по-голям или равен на $1,5 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е по-голям или равен на $100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е по-високо или равно на 9 g/dl (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартната онкологична практика за лечение на неутропения е или прилагане на топотекан заедно с други лекарствени продукти (например G-CSF), или намаляване на дозата, за да се поддържа броя на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или такива чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с 20% до $0,60 \text{ mg/m}^2$ на ден за следващите курсове на лечение (която впоследствие да бъде намалена до $0,45 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин при пациенти, при които броят на тромбоцитите падне под $25 \times 10^9/l$.

Доза при пациенти с бъбречно увреждане

Монотерапия (Дребноклетъчен белодробен карцином)

Данните, на базата на които може да се препоръча доза при пациенти с креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$, са недостатъчни. Ограничените данни показват, че дозата трябва да се намали при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчителната доза при

монотерапия с топотекан при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином и с креатининов клирънс между 20 и 39 ml/min е 0,75 mg/m² на ден за пет последователни дни.

Комбинирана терапия (Цервикален карцином)

В клинични проучвания с топотекан в комбинация с цисплатин за лечение на цервикален карцином е било иницирано лечение само при пациенти със серумен креатинин по-нисък или равен на 1,5 mg/dl. Ако по време на комбинираната терапия с топотекан/цисплатин серумният креатинин превиши 1,5 mg/dl, се препоръчва да се вземе предвид пълната лекарствена информация за намаляване/продължаване на дозата цисплатин.

Ако се преустанови приемът на цисплатин, данните относно продължаване с монотерапия с топотекан при пациенти с цервикален карцином са недостатъчни.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Топотекан Actavis при деца поради ограничен опит при педиатричната популация (вж. точка 5.1 и 5.2).

Начин на приложение

Топотекан Actavis е предназначен за интравенозна инфузия след разтвяане и разреждане. Той трябва да се разтвори и допълнително да се разрежи преди употреба (вж. точка 6.6).

Предпазни мерки, които е необходимо да се вземат преди работа и приложение на лекарствения продукт

Разтвяането и разреждането на лекарствения продукт трябва да се извършват от обучен персонал. Приготвянето трябва да се извърши в определено за целта място при асептични условия.

Трябва да бъдат носени подходящи предпазни ръкавици за еднократна употреба, очила, облекло и маска. Трябва да се вземат предпазни мерки за избягване на случайно влизане на лекарствения продукт в контакт с очите. В случай на контакт с очите, промийте с голямо количество вода. След това идете на преглед при лекар. В случай на контакт с кожата, измийте обилно засегнатия район с голямо количество вода. Винаги измивайте ръцете си след сваляне на ръкавиците. Вижте точка 6.6.

Бременни жени от медицински персонал не трябва да работят с цитотоксични продукти.

4.3 Противопоказания

Топотекан е противопоказан при пациенти, които

- имат анамнез за тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- кърмят (вж. точка 4.6)
- вече страдат от тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, което се определя от изходния брой на неутрофилите < 1,5 x 10⁹/l и/или броя на тромбоцитите < 100 x 10⁹/l.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологичната токсичност е свързана с дозата и затова пълната кръвна картина, включително броят на тромбоцитите, трябва да се проследяват редовно.

Подобно на останалите цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да предизвика тежка миелосупресия. При лекувани с топотекан пациенти се съобщава за миелосупресия, водеща до сепсис, и за смъртни случаи в резултат на сепсис (вж. точка 4.8).

Топотекан-индуцирана неутропения може да бъде причина за неутропеничен колит. В клинични проучвания с топотекан са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на

неутропеничен колит. При пациенти с повишена температура, неутропения и съпътстваща коремна болка трябва да се има предвид възможността за неутропеничен колит.

Топотекан се свързва със съобщения за интерстициално белодробно заболяване (ILD), като някои от тях са за фатален край (виж точка 4.8). Рисковите фактори включват предишно интерстициално белодробно заболяване, белодробна фиброза, белодробен рак, торакална експозиция на облъчване и употреба на пневмотоксични вещества и/или стимулиращи колонията фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, показателни за ILD (например кашлица, повишена телесна температура, диспнея и/или хипоксия) и ако бъде потвърдена нова диагноза за интерстициално белодробно заболяване, лечението с топотекан трябва да бъде преустановено.

Топотекан монотерапия и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид при предписване на топотекан, напр. при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи, при които се обмисля терапия.

Подобно на очакванията, при пациентите в лошо общо състояние ($PS > 1$) се наблюдава по-слаб отговор и повече случаи с усложнения като повишена температура, инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не са се влошили до стойност на общото състояние 3.

Няма достатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 20 ml/min) или тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин $\geq 10 \text{ mg/dl}$) вследствие на цирроза. Не се препоръчва приложение на топотекан при тези групи пациенти.

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (стойности на серумния билирубин между $1,5$ и 10 mg/dl) е прилаган интравенозно топотекан $1,5 \text{ mg/m}^2$ в продължение на пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Обаче няма достатъчно данни, на базата на които да се препоръча дозировка при тази група пациенти.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. продуктът практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* изпитвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.

Топотекан не инхибира човешките P450 ензими (вж. точка 5.2). В популационно изпитване с интравенозно приложение, едновременно прилагане на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна и неактивна форма).

За подобряване на поносимостта при комбиниране на топотекан с други химиотерапевтични средства може да бъде необходимо намаляване на дозата на всеки от лекарствените продукти. Въпреки това, при комбиниране с продукти, съдържащи платина, се наблюдава отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 1-вия или 5-ия ден от приема на топотекан. Ако на 1-вия ден от приема на топотекан е приложена цисплатин или карбоплатина за подобряване на поносимостта, е необходимо дозите на всяко от лекарствата да бъдат намалени в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-ия ден от приема на топотекан.

При приложение на топотекан ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ за пет последователни дни) и цисплатин ($60 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ през 1-вия ден) при 13 пациенти с карцином на яйчника, е установено слабо повишаване на AUC (12 %, $n = 9$) и C_{max} (23 %, $n = 11$) през 5-тия ден. Смята се, че това повишение е малко вероятно да бъде от клинично значение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Както при всяка цитотоксична химиотерапия, когато с топотекан се лекува единият или другият партньор, трябва да се препоръчат сигурни контрацептивни методи.

Жени с детероден потенциал

В предклинични изпитвания е установено, че топотекан води до ембриофетален леталитет и малформации (вж. точка 5.3). Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини увреждане на фетуса и по тази причина жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с топотекан.

Бременност

Ако топотекан е прилаган по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с топотекан, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Топотекан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Въпреки че не е установено дали топотекан се екскретира в кърмата, кърменето трябва да се прекъсне при започване на лечението.

Фертилитет

При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3). Все пак, както и други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан е генотоксичен и не може да се изключат ефекти върху фертилитета, включително мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, необходимо е повишено внимание при шофиране и работа с машини, в случай на персистиращи умора и астения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При проучвания за определяне на дозировката, включващи 523 пациента с рецидивиращ овариален карцином и 631 пациента с рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином, е установено, че при монотерапия с топотекан лимитираща дозата токсичност е хематологичната. Токсичността е била предвидима и обратима. Не са наблюдавани признаци на кумулативна хематологична или нехематологична токсичност.

Профилът на нежелани събития за топотекан, приложен в комбинация с цисплатин в клинични проучвания за цервикален карцином е в съответствие с този, наблюдаван при монотерапия с топотекан. Общата хематологична токсичност е по-ниска при пациенти, лекувани с топотекан в комбинация с цисплатин в сравнение с монотерапия с топотекан, но е по-висока от тази при самостоятелното приложение на цисплатин.

Допълнителни нежелани събития са наблюдавани когато топотекан е прилаган в комбинация с цисплатин, но тези събития са наблюдавани при монотерапия с цисплатин и не се отнасят за топотекан. За пълния списък от нежелани събития, свързани с употреба на цисплатин трябва да се вземе предвид лекарствената информация за цисплатин.

Обединените данни за безопасността при монотерапия с топотекан са представени по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу в зависимост от органната система и абсолютната честота (всички съобщени случаи). Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), включително изолирани съобщения и с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Инфекции и инфестации

Много чести: инфекция
Чести: сепсис¹

¹ Смъртни случаи, дължащи се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: фебрилна неутропения
неутропения (вж. Стомашно-чревни нарушения)
тромбоцитопения
анемия
левкопения

Чести: панцитопения

С неизвестна честота: тежко кървене (свързано с тромбоцитопения)

Нарушения на имунната система

Чести: реакции на свръхчувствителност, включително обрив

Редки: анафилактична реакция
ангиоедем
уртикария

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: анорексия (която може да бъде тежка)

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Редки: интерстициално белодробно заболяване (някои случаи са били с фатален изход)

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки)
запек
коремна болка²
мукозит

² Като усложнение на топотекан-индуцирана неутропения е докладван неутропеничен колит, включително фатален неутропеничен колит (вж. точка 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Чести: хипербилирубинемия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: алоpecia

Чести: сърбеж

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: пирексия
астения
умора

Чести: неразположение

Много редки: екстравазация³

³Случаи на екстравазация са съобщавани много рядко.
Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специфично лечение.

Вероятно, честотата на случаите на посочените по-горе нежелани реакции е по-висока при пациентите в лошо общо състояние (вж. точка 4.4).

Посочените по-долу честоти, свързани с хематологични и нехематологични нежелани ефекти, представляват съобщенията за нежеланите ефекти, приемани като свързани/вероятно свързани с лечението с топотекан.

Описание на избрани нежелани реакции

Хематологични

Неутропения: Тежка неутропения (брой неутрофили $< 0,5 \times 10^9/l$) по време на първия курс е наблюдавана при 55% от пациентите, а при продължителност $\geq$ седем дни при 20 % и общо при 77 % от пациентите (39 % от курсовете). Във връзка с тежката неутропения са наблюдавани повишена температура или инфекция при 16 % от пациентите по време на първия курс на лечение и общо при 23 % от пациентите (6 % от курсовете). Средното време за развитие на тежка неутропения е било девет дни със средна продължителност седем дни. Тежката неутропения е продължила повече от седем дни при общо 11 % от курсовете. От всичките пациенти, участвали в клинични изпитвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са развили тежка неутропения), при 11 % (4 % от курсовете) е наблюдавана повишена температура и при 26 % (9 % от курсовете) е наблюдавана инфекция. В допълнение на това, 5 % от всички лекувани пациенти (1 % от курсовете на лечение) са развили сепсис (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения: Тежка тромбоцитопения (тромбоцити по-малко от $25 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 25 % от пациентите (8 % от курсовете), а умерена (тромбоцити между $25,0$ и $50,0 \times 10^9/l$) при 25 % от пациентите (15 % от курсовете). Средното време за развитие на тежка тромбоцитопения е било на 15-тия ден, а средната продължителност е била пет дни. При 4 % от курсовете са правени трансфузии на тромбоцити. Съобщенията за значителни последствия, свързани с тромбоцитопения, включително фатални случаи поради туморни кръвоизливи, са били редки.

Анемия: Средна до тежка анемия ($Hb \leq 8,0 \text{ g/dl}$) при 37 % от пациентите (14 % от курсовете). При 52 % от пациентите (21 % от курсовете) са направени трансфузии на еритроцитна маса.

Нехематологични

Често съобщавани нехематологични нежелани ефекти са тези от страна на стомашно-чревния тракт като гадене (52 %), повръщане (32 %) и диария (18 %), констипация (9 %) и мукозит (14 %). Случаите на тежки (степен 3 или 4) гадене, повръщане, диария и мукозит са били съответно 4, 3, 2 и 1 %.

При 4 % от пациентите е съобщавана и слаба коремна болка.

Умора е наблюдавана при приблизително 25 %, а астения при 16 % от пациентите по време на лечение с топотекан. Случаите на тежки (степен 3 или 4) умора и астения са били съответно 3 и 3 %.

Цялостна или ясно изразена алоpecia е наблюдавана при 30% от пациентите, а частична алоpecia - при 15 % от пациентите.

Други тежки събития, настъпващи при пациентите, регистрирани като свързани или вероятно свързани с лечението с топотекан, са били анорексия (12 %), неразположение (3 %) и хипербилирубинемия (1 %).

Рядко са съобщавани реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции. В клинични изпитвания, обрив е съобщаван при 4 % от пациентите, а сърбеж при 1,5 % от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Съобщавани са случаи на предозиране при пациенти на лечение с интравенозен топотекан (до 10 пъти над препоръчителната доза) и при пациенти на лечение с топотекан капсули (до 5 пъти над препоръчителната доза). Наблюдаваните признаци и симптоми на предозиране са в съответствие с известните нежелани събития, свързани с употребата на топотекан (вж. точка 4.8). Основните усложнения при предозиране са потискане на костномозъчната функция и мукозит. В допълнение, при предозиране с интравенозен топотекан се съобщава за повишени стойности на чернодробните ензими.

Няма известен антидот при предозиране на топотекан. Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на националните токсикологични центрове, където са налични.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични агенти, АТС код: L01XX17.

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим който участва непосредствено в репликацията на ДНК, като освобождава торзионалното напрежение по протежение на движещото репликацията разклонение. Топотекан инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разкъсаната ДНК, който е преходен стадий на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво последствието от инхибирането на топоизомераза-I от топотекан е индукцията на протеин-свързани ДНК едноверижни разкъсвания.

Рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином

Изпитване във фаза III (изпитване 478) сравнява топотекан, приет перорално, плюс най-добрата поддържаща терапия (Best Supportive Care (BSC)) (n = 71) с BSC самостоятелно (n = 70) при пациенти с рецидив след лечение от първа линия (медиана на времето до прогресия (TTP) при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан + BSC, 90 дни за BSC) и при които повторно лечение с интравенозна химиотерапия не се счита за подходящо. Групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC е имала статистически значимо подобрение в общата преживяемост в сравнение с групата само на BSC (Log-rank p = 0,0104).

Некоригираният коефициент на риск в групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC в сравнение с групата само на BSC е бил 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Средната преживяемост за пациенти, лекувани с топотекан + BSC е била 25,9 седмици (95 % C.I. 18,3; 31,6), в сравнение с 13,9 седмици (95 % C.I. 11,1; 18,6) при пациентите, приемащи само BSC (p = 0,0104).

Съобщенията от страна на пациентите за симптоми, при несляп контрол, са показали устойчива тенденция по отношение на симптомите в полза на перорално приложен топотекан + BSC.

В едно изпитване фаза II (Изпитване 065) и едно изпитване във фаза III (Изпитване 396) е сравнена ефикасността при перорално и интравенозно приложение на топотекан при пациенти с рецидив ≥ 90 дни след приключване на един предишен режим на химиотерапия (виж Таблица 1). Пероралното и интравенозното приложение на топотекан води до сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином, както се вижда от съобщения на пациенти за несляпа оценка на симптомите във всяко от тези две изпитвания.

Таблица 1. Обобщение на преживяемостта, степента на повлияване и времето до прогресия при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином, лекувани с перорално или интравенозно приложен топотекан

	Изпитване 065		Изпитване 396	
	Перорален топотекан	Интравенозен топотекан	Перорален топотекан	Интравенозен топотекан
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Средна преживяемост (седмици) (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)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Терапевтичен отговор (%) (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)
Разлика в терапевтичния отговор (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Средно време до прогресия (седмици) (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)
Коефициент на риска (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = общ брой лекувани пациенти

CI = Доверителен интервал

В друго рандомизирано изпитване във фаза III, сравняващо I.V. топотекан с циклофосфамид, доксорубин и винкристин (CAV) при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином, общото ниво на отговор е 24,3 % за групата на топотекан, сравнено с 18,3 % за групата на CAV. Средното време до прогресия е сходно в двете

групи (13,3 седмици и съответно 12,3 седмици). Средната преживяемост за двете групи е съответно 25,0 и 24,7 седмици. Коефициентът на риска за преживяване за IV топотекан спрямо CAV е 1,04 (95% CI 0,78 - 1,40).

Честотата на повлияване при топотекан в комбинираната програма за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином [n = 480] при пациенти с рецидив на болестта, чувствителни на лечението от първа линия, е 20,2 %. Средната преживяемост е била 30,3 седмици (95% CI: 27,6; 33,4).

В популация от пациенти с рефрактерен дребноклетъчен белодробен карцином (такива, които не отговарят на лечение от първа линия), честотата на повлияване от топотекан е била 4,0 %.

Цервикален карцином

В рандомизирано, сравнително проучване фаза III, проведено при Гинекологична Онкологична Група (GOG0179), топотекан плюс цисплатин (n = 147) е сравнен с цисплатин самостоятелно (n=146) за лечение на хистологично потвърден, персистиращ, рецидивирал или стадий IVB цервикален карцином, където хирургично лечение и/или лъчетерапия не са били подходящи. Режимът топотекан плюс цисплатин е показал статистически значимо превъзходство спрямо монотерапията с цисплатин по отношение на общата преживяемост след коригиране за междинен анализ (Log-rank p = 0,033).

Таблица 2. Резултати от проучване GOG-0179

ITT популация		
	Цисплатин 50 mg/m ² д. 1 q21 д.	Цисплатин 50mg/m ² д. 1 + Топотекан 0,75 mg/m ² дх3 q21
Преживяемост (месеци)	(n = 146)	(n = 147)
Средна (95 % C.I.)	8,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-стойност	0,033	
Пациенти, които не са лекувани с Цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 46)	(n = 44)
Средна (95 % C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Пациенти, лекувани с Цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 72)	(n = 69)
Средна (95 % C.I.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,85 (0,59; 1,21)	

При пациенти (n = 39) с рецидив в рамките на 180 дни след химиолъчетерапия с цисплатин, средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 4,6 месеца (95 % C.I.: 2,6; 6,1) спрямо 4,5 месеца (95 % C.I.: 2,9; 9,6) за рамото цисплатин при коефициент на риска 1,15 (0,59; 2,23). При пациенти (n = 102) с рецидив след 180 дни средната преживяемост за рамото топотекан плюс цисплатин е била 9,9 месеца (95 % C.I.: 7; 12,6) спрямо 6,3 месеца (95 % C.I.: 4,9; 9,5) за рамото цисплатин при коефициент на риска 0,75 (0,49; 1,16).

Педиатрична популация

Топотекан е проучен също и при педиатрична популация, но са налице само ограничени данни за ефикасност и безопасност.

В отворено проучване, включващо деца ($n = 108$, възраст: дете до 16 години) с рецидивирали или прогресирали масивни тумори, топотекан е бил прилаган като начална доза от $2,0 \text{ mg/m}^2$ под формата на 30 минутна инфузия за пет дни с повторение на всеки три седмици до една година в зависимост от отговора към терапията. Туморните типове са включвали сарком на Ewing/ранен невроектодермален тумор, невробластом, остеобластом и рабдомиосарком. Антитуморна активност е доказана основно при пациенти с невробластом. Токсичността на топотекан при педиатрични пациенти с рецидивирали и неподатливи масивни тумори е била подобна на тази, наблюдавана в миналото при възрастни пациенти. В това проучване, четиридесет и шест (43 %) пациенти са приемали фактор G-CSF за 192 (42,1 %) курса; шестдесет и пет (60 %) са получавали преливане на еритроцитна маса и петдесет (46 %) на тромбоцити за 139 и съответно за 159 курса (30,5 % и 34,9 %). На основата на дозалимитиращата токсичност на миелосупресията във фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти с неподатливи масивни тумори е била установена максимална поносима доза (MTD) $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ с фактор G-CSF и $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ без фактор G-CSF (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение в дози от $0,5$ до $1,5 \text{ mg/m}^2$ под формата на 30 минутна инфузия на ден за пет дни, топотекан показва висок плазмен клирънс от 62 l/h (SD 22), съответстващ приблизително на $2/3$ от кръвотока през черния дроб. Също така, топотекан има голям обем на разпределение, приблизително 132 l , (SD 57) и относително кратък елиминационен полуживот от 2-3 часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри, че предполага промяна във фармакокинетиката при 5-дневен период на приложение. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на повишаването на дозата. При многократно дневно дозиране има незначително или изобщо не се наблюдава акумулиране на топотекан и няма промяна в РК след прилагане на многократни дози. Предклиничните изпитвания показват, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35 %) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

При човека елиминирането на топотекан е изследвано само частично. Основният път на елиминиране на топотекан е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен.

Метаболизмът представлява $< 10 \%$ от елиминирането на топотекан. N-десметил метаболитът, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчни проби, е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното съотношение на AUC на метаболита: AUC на основното вещество е по-малко от 10 %, както за общия топотекан, така и за топотекан лактона. В урината са открити метаболит на топотекан от O-глюкуронидирането и N-десметил топотекан.

Общото елиминиране на вещества, свързани с лекарствения продукт, след 5-дневно приложение на топотекан е 71 до 76 % от интравенозно приложената доза. Приблизително 51 % е екскретиран като общ топотекан, а 3 % е екскретиран под формата на N-десметил топотекан в урината. Елиминирането на топотекан с фецеса е 18%, докато елиминирането на N-десметил топотекан с фецеса е 1,7 %. Като цяло, N-десметил метаболитът представлява средно по-малко от 7 % (в рамките на 4-9 %) от общото количество вещества, свързани с лекарствения продукт, които се екскретират с урината и фецеса. Топотекан-O-глюкуронид и N-десметил топотекан-O-глюкуронид в урината са по-малко от 2,0 %.

Данни от проучване *in vitro* с използване на човешки чернодробни микрозоми, показват образуването на малки количества N-деметилян топотекан. *In vitro*, топотекан не инхибира човешките P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропиримидин и ксантин оксидаза.

При приложение с цисплатин (цисплатин 1-ви ден, топотекан 1-ви до 5-ти ден) клирънсът на топотекан е намалял през 5-тия ден в сравнение с 1-вия ден ($19,1 \text{ l/h/m}^2$ в сравнение с $21,3 \text{ l/h/m}^2$ ($n = 9$) (вж. точка 4.5).

Плазменият клирънс при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между $1,5$ и 10 mg/dl) намалява до около 67% в сравнение с контролна група пациенти. Полуживотът на топотекан нараства с около 30% , но не се наблюдава ясна промяна в обема на разпределение. Плазменият клирънс на общия топотекан (активна и неактивна форма) при пациенти с чернодробно увреждане намалява само с около 10% в сравнение с контролната група пациенти.

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс $41\text{-}60 \text{ ml/min}$) намалява до около 67% в сравнение с контролна група пациенти. Обемът на разпределение намалява слабо и по този начин полуживотът се удължава само с 14% . При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане плазменият клирънс на топотекан намалява до 34% от стойността при контролната група пациенти. Средният полуживот се удължава от $1,9$ до $4,9$ часа.

В едно популационно изпитване, фактори като възраст, тегло и асцити, не са показали значителен ефект върху клирънса на общия топотекан (активна и неактивна форма).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на топотекан, приложен под формата на 30-минутна инфузия за пет дни е проучена в две изпитвания. Първото изпитване включва дози от $1,4 \text{ mg/m}^2$ до $2,4 \text{ mg/m}^2$ при деца (на възраст от 2 до 12 години, $n = 18$), юноши (на възраст от 12 до 16 години, $n = 9$) и млади хора (на възраст от 16 до 21 години, $n = 9$) с неподатливи масивни тумори. Второто изпитване включва дози от $2,0 \text{ mg/m}^2$ до $5,2 \text{ mg/m}^2$ при деца ($n = 8$), юноши ($n = 3$) и млади хора ($n = 3$) с левкемия. В тези изпитвания не е имало забележителни разлики във фармакокинетиката на топотекан при деца, юноши и млади пациенти с масивни тумори или левкемия, но данните са твърде ограничени, за да се направят определени изводи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради механизма на действието си топотекан е генотоксичен за клетките на бозайници (клетки от миши лимфом и човешки лимфоцити) при условия *in vitro* и за клетки от костен мозък на мишка при условия *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, топотекан води до ембрио-фетален леталитет.

В изпитвания за репродуктивна токсичност на топотекан при плъхове не е установен ефект върху мъжката или женската фертилност; при женските екземпляри обаче се наблюдава свръх-овулация и леко повишена загуба при пре-имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Винена киселина (E334)
Натриев хидроксид
Хлороводородна киселина (E507)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на описаните в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Флакони

3 години

Разтворени и разредени разтвори

Доказана е химична и физична стабилност на концентрата до 24 часа при $25 \pm 2^\circ\text{C}$, при нормални условия на осветяване и до 24 часа при 2°C до 8°C , когато е защитен от светлина.

Химичната и физична стабилност на разтвора, получен **след разреждане** на концентрата с 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9 %) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5 %), е доказана за 4 часа при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ при нормална светлина. Изпитваните концентрати са съхранявани при $25 \pm 2^\circ\text{C}$, съответно в рамките на 12 часа и 24 часа след разтваряне, и след това са разредени.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се приложи веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2°C до 8°C , освен ако разтварянето/разреждането е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтворения и разреден продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от 8 ml от безцветно стъкло тип I със сива бромбутилова запушалка и алуминиева обкатка с пластмасово капаче, съдържащ 4 g топотекан. Всеки флакон е обвит със защитен филм.

Топотекан Actavis се предлага в картонени кутии, съдържащи 1 или 5 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Топотекан Actavis флакон с 4 mg трябва да бъдат разтворени с 4 ml вода за инжекции. Бистрият концентрат е бледо жълт на цвят и съдържа 1 mg на ml топотекан. Необходимо е последващо разреждане до подходящото количество разтвор с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или глюкоза 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор до получаване на крайна концентрация между 25 и 50 микрограма/ml.

Трябва да се следват стандартните процедури за правилно прилагане и изхвърляне на противораковите лекарствени продукти, а именно:

1. Разтварянето и разреждането на лекарствения продукт трябва да се извършва от обучен персонал.
2. Приготвянето трябва да се извършва на определени за целта места при асептични условия.
3. Трябва да се носят необходимите за еднократна употреба предпазни ръкавици, очила, облекло и маска.
4. Трябва да се вземат предпазни мерки, за да се избегне случаен контакт с очите. В случай на контакт с очите, промийте с обилно количество вода. След това се консултирайте с лекар.
5. В случай на контакт с кожата, старателно измийте засегнатото място с обилно количество вода. След сваляне на ръкавиците, винаги измивайте ръцете си.

6. Бременни жени от персонала не трябва да работят с този цитотоксичен лекарствен продукт.
7. Необходими са адекватни предпазни мерки при изхвърляне на материали (спринцовки, игли и др.), които са използвани за разтваряне и/или разреждане на цитотоксични лекарствени продукти. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високорискови отпадъци за изгаряне при висока температура. Течните отпадъци могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юли 2009 г.
Дата на последно подновяване: 06 юни 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

S.C.Sindan – Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
011171 Bucharest
Румъния

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение 1).
Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уеб портал за лекарства..

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска**

Неприложимо

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топотекан Actavis 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
топотекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 1 mg топотекан (като хидрохлорид).
След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа манитол (E421), винена киселина (E334), хлороводородна киселина (E507) и натриев хидроксид. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 x 1 mg флакон
5 x 1 mg флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И МЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение като инфузия, след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен, специални указания за употреба (вижте листовката).
Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Исландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Топотекан Актавис 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
топотекан
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 mg

6. ДРУГО

Цитотоксичен

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топотекан Актавис 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
топотекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон съдържа 4 mg топотекан (като хидрохлорид).
След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа манитол (E421), винена киселина (E334), хлороводородна киселина (E507) и натриев хидроксид. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 x 4 mg флакон
5 x 4 mg флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ЦЕЛ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение като инфузия, след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен, специални указания за употреба (вижте листовката).
Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Исландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Топотекан Актавис 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
топотекан

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

4 mg

6. ДРУГО

Цитотоксичен

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Топотекан Actavis 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
Топотекан Actavis 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
топотекан (topotecan)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Топотекан Actavis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Топотекан Actavis
3. Как да използвате Топотекан Actavis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Топотекан Actavis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Топотекан Actavis и за какво се използва

Топотекан Actavis съдържа активното вещество топотекан, което помага за унищожаване на туморни клетки.

Топотекан Actavis се прилага за лечение на:

- дребноклетъчен белодробен карцином, който е рецидивирал след химиотерапия или
- цервикален карцином в напреднал стадий, ако хирургично лечение или лъчелечение не са възможни. В този случай Топотекан Actavis се комбинира с лекарства, съдържащи цисплатин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Топотекан Actavis

Не използвайте Топотекан Actavis

- ако сте алергични към топотекан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако кърмите. Трябва да спрете да кърмите преди да започнете лечение с Топотекан Actavis;
- ако броят на кръвните Ви клетки е много нисък.

Кажете на Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Топотекан Actavis:

- ако имате проблеми с бъбреците. Може да има нужда Вашата доза Топотекан Actavis да се коригира. Топотекан Actavis не се препоръчва при сериозно бъбречно увреждане;
- ако имате проблеми с черния дроб. Топотекан Actavis не се препоръчва в случай на сериозно увреждане на черния дроб;
- ако страдате от възпаление на белия дроб с признаци като кашлица, повишена температура и затруднено дишане, вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”

Топотекан Actavis може да причини намаляване на броя на клетките, отговорни за кръвосъсирването (тромбоцитите). Това може да доведе до сериозно кървене от сравнително

малки рани, например от леко порязване. В редки случаи това може да причини по-сериозно кървене (кръвоизлив). Консултирайте се с Вашия лекар как да намалите до минимум риска от кървене.

Нежелани лекарствени реакции се наблюдават по-често при пациенти, чието общо здравословно състояние е лошо. Лекарят ще прецени общото Ви състояние по време на лечението и Вие трябва да го информирате, ако имате повишена температура, инфекция или чувствате неразположение.

Употреба при деца и юноши

Опитът при деца и юноши е ограничен, затова лечението с това лекарство не се препоръчва.

Други лекарства и Топотекан Actavis

Говорете с Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства..

Бременност и кърмене

Топотекан Actavis не трябва да се прилага на бременни жени, освен в случай на категорична необходимост. Ако сте или мислите, че може да сте бременна, уведомете незабавно Вашия лекар.

Трябва да използвате ефективни контрацептивни методи, за да не забременеете/станете баща по време на лечение. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Пациенти, които се безпокоят за своя фертилитет, трябва да се консултират с лекар относно фертилитета и възможностите за семейно планиране преди започване на лечение.

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с Топотекан Actavis.

Шофиране и работа с машини

Топотекан Actavis може да предизвика умора или слабост. Ако се чувствате уморени или слаби, не шофирайте и не използвайте машини.

Топотекан Actavis съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на един флакон, тоест практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Топотекан Actavis

Вашата доза Топотекан Actavis ще зависи от:

- заболяването, което се лекува,
- Вашата телесна повърхност (измерена в квадратни метри),
- резултатите от проведените преди и по време на лечението кръвни изследвания,
- Вашата поносимост към лечението

Безрастни

Дребноклетъчен белодробен карцином

Обичайната доза е 1,5 mg на квадратен метър телесна повърхност веднъж дневно за 5 дни. Този курс на лечение обикновено се повтаря през три седмици.

Цервикален карцином

Обичайната доза е 0,75 mg на квадратен метър телесна повърхност веднъж дневно за 3 дни.

Този курс на лечение обикновено се повтаря през три седмици.

При лечение на цервикален карцином Топотекан Actavis се комбинира с други противоракови лекарства, съдържащи цисплатин. За по-подробна информация относно цисплатин вижте съответната листовка.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

В зависимост от състоянието на бъбречната Ви функция може да се наложи Вашият лекар да понижи дозата Ви.

Как се приготвя Топотекан Actavis

Топотекан се предлага във вид на прах за концентрат за инфузионен разтвор. Прахът трябва да се разтвори, а полученият концентрат да се разрежи преди приложение.

Как се прилага Топотекан Actavis

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи разтворения и разрежен Топотекан Actavis разтвор под формата на инфузия (капково вливане), обикновено в ръката, за около 30 минути.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Топотекан Actavis

Тъй като това лекарство ще Ви бъде прилагано от Вашия лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви бъде приложена повече от необходимата доза. В малко вероятен случай на предозиране, Вашият лекар ще проследи състоянието Ви за нежелани реакции. Ако имате някакви притеснения относно количеството лекарство, което Ви е приложено, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Трябва да кажете на Вашия лекар **незабавно**, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции. Те могат да налагат постъпване в болница и да бъдат даже животозастрашаващи.

- **Инфекции** (много чести; може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти) със следните признаци:
 - повишена температура
 - сериозно влошаване на общото Ви състояние
 - локални симптоми като възпалено гърло или усещане за парене при уриниране
 - силна коремна болка, повишена температура и възможна поява на диария (рядко с кръв), които могат да бъдат признаци на възпаление на червата (неутропеничен колит)

Топотекан Actavis може да намали Вашата способност да се борите с инфекциите.

- **Белодробно възпаление** (рядко; може да засегне до 1 на 1 000 пациенти) с признаци като:
 - затруднено дишане
 - кашлица
 - повишена температура

Рискът от развитие на това тежко заболяване (интерстициална белодробна болест) е по-висок, ако в момента имате проблеми с белите дробове или сте били подложени на лъчелечение, или сте приемали лекарства, които са засегнали белите Ви дробове – вижте също точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки”. Това състояние може да бъде фатално.

- **Тежки алергични (анафилактични) реакции** (редки; може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти), с признаци като:
 - подуване на лицето, устните, езика или гърлото, задух, ниско кръвно налягане, замаяност и сърбящ обрив.

Други нежелани реакции, свързани с приема на Топотекан Actavis, включват:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти)

- Чувство на обща слабост и умора, които могат да бъдат симптоми на намален брой червени кръвни клетки (анемия). В някои случаи може да се нуждаете от кръвопреливане
- Намаляване на броя на белите кръвни клетки (левкоцити) в кръвта. Необичайно нисък брой на неутрофилните гранулоцити (вид бели кръвни клетки) в кръвта, със или без повишена температура
- Необичайни кръвонасядания или кървене, причинени от намаляване на броя на клетките, отговорни за кръвосъсирването (тромбоцитите) в кръвта
- Загуба на тегло и загуба на апетит (анорексия), умора, слабост
- Гадене, повръщане, диария, стомашна болка, запек
- Възпаление на лигавицата на устата и храносмилателния път
- Повишена телесна температура (треска)
- Инфекции
- Косопад

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 пациенти)

- Алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) (включително обрив)
- Необичайно високо ниво на билирубин – отпаден продукт, който се произвежда от черния дроб при разпадане на червените кръвни клетки. Симптомите могат да включват пожълтяване на кожата (жълтеница)
- Намаляване на броя на всички кръвни клетки (панцитопения)
- Неразположение
- Тежка инфекция на кръвта, която може да бъде фатална
- Сърбеж

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти)

- Оток, причинен от натрупване на течности (ангиоедем), например около очите и устните, както и по ръцете, краката и гърлото. Ако е в тежка форма, може да причини затруднения в дишането
- Сърбящ обрив (уртикария)

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 пациенти)

- Лека болка и възпаление на мястото на инжектиране поради случайно попадане на лекарството в околната тъкан (екстравазация), например при изтичане на лекарството

При лечение на цервикален карцином може да получите нежелани реакции, дължащи се на другото лекарство (цисплатин), което ще използвате с Топотекан Actavis.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Топотекан Actavis

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Съхранение след разтваряне и разреждане

Доказана е химична и физична стабилност на концентрата до 24 часа при $25 \pm 2^\circ\text{C}$, в условия на нормално осветление и до 24 часа при 2°C до 8°C , когато е защитен от светлина.

Физико-химичната стабилност на разтвора на лекарствения продукт, получен след разреждане в инфузионни разтвори (0,9 % NaCl и 5 % глюкоза), е доказана в продължение на 4 часа при стайна температура, в условия на нормално осветление, с проби, които се приготвят и съхраняват в продължение на 12 часа, съответно 24 часа при $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ и след това се разреждат.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по правило не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C , освен ако разтварянето/разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Топотекан Actavis

- Активното вещество е топотекан. Всеки флакон съдържа 1 mg или 4 mg топотекан (като хидрохлорид). След разтваряне 1 ml концентрат съдържа 1 mg топотекан
- Другите съставки са: манитол (E421), винена киселина (E334), хлороводородна киселина (E507) и натриев хидроксид

Как изглежда Топотекан Actavis и какво съдържа опаковката

Топотекан Actavis се предлага във флакони от безцветно стъкло тип I със сива бромбутилова запушалка и алуминиева обкатка с отчитащо се пластмасово капаче. Всеки флакон е обвит със защитен филм.

Опаковки:

1 x 1 mg флакон; 5 x 1 mg флакон
1 x 4 mg флакон; 5 x 4 mg флакон

Притежател на разрешението за употреба

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
Hafnarfjörður
Исландия

Производител

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Румъния

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Lietuva
UAB "Actavis Baltics"
Tel: +370 5 260 9615

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296392601

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország

Actavis Hungary Kft.
Tel.: +36 1 501 7001

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

Топотекан Actavis

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Указания за безопасна работа и изхвърляне на антитуморни лекарства

1. Разтварянето и разреждането на лекарството трябва да се извършва от обучен персонал.
2. Приготвянето на разтвора трябва да става в специално определени за целта места при асептични условия.
3. Персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
4. Необходимо е да се вземат предпазни мерки, за да се избегне случаен контакт на лекарството с очите. В случай, че лекарството попадне в очите, засегнатото място трябва незабавно да се промие с обилно количество вода. След това да се потърси лекарска помощ.
5. В случай на контакт с кожата, засегнатото място трябва незабавно да се измие с обилно количество вода. Ръцете трябва да се измиват след сваляне на ръкавиците.
6. Бременни жени от персонала не трябва да работят с цитотоксични продукти.
7. Необходимо е внимание и предпазни мерки при изхвърляне на материали (спринцовки, игли и др.), използвани при разтваряне и разреждане на цитотоксични лекарствени продукти. Неизползваните продукти или отпадъци трябва да се изхвърлят в съответствие с местните разпоредби.

Разтваряне и разреждане преди приложение

Преди инфузия, Топотекан Actavis прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разтворен с необходимото количество вода за инжекции, както следва:

- Топотекан Actavis 1 mg с 1,1 ml вода за инжекции (тъй като съдържа 10 % излишък при излизане)
- Топотекан Actavis 4 mg с 4 ml вода за инжекции

След разтваряне се получава концентрат, който съдържа 1 mg топотекан на ml.
Този концентрат (1 mg/ml) трябва да се разреди преди приложение.

Обемът на разредения концентрат, съответстващ на изчислената индивидуална доза, трябва да се разреди допълнително или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, или с глюкоза 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор до крайна концентрация между 25 и 50 микрограма на ml в инфузионния разтвор, например:

	Обем за разтвор 25 микрограма/ml	Обем за разтвор 50 микрограма/ml
--	-------------------------------------	-------------------------------------

1 ml от 1 mg/ml топотекан разтвор	Добавят се 39 ml, за да се получат 40 ml	Добавят се 19 ml, за да се получат 20 ml
4 ml от 1 mg/ml топотекан разтвор	Добавят се 156 ml, за да се получат 160 ml	Добавят се 76 ml, за да се получат 80 ml

Съхранение след разтваряне и разреждане на разтвора

Доказана е химична и физична стабилност на концентрата до 24 часа при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ в условия на нормално осветление и до 24 часа при 2°C до 8°C , когато е защитен от светлина.

Химичната и физична стабилност на разтвора, получен **след разреждане** на концентрата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, или глюкоза 50 mg/ml (5 %) инфузионен разтвор е показана за 4 часа при $25 \pm 2^\circ\text{C}$, при нормална светлина. Изпитваните концентрати са съхранявани при $25 \pm 2^\circ\text{C}$ в рамките на 12 часа и 24 часа съответно след разтваряне, и след това са разреждени.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се приложи веднага. Ако не се използва веднага, използваните срокове и условия на съхранение ще бъдат на отговорност на потребителя и обикновено няма да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C , освен ако разтварянето/разреждането е било извършено при контролирани и валидиращи асептични условия.

Изхвърляне

Всички неизползвани продукти и отпадни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните разпоредби.

Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за еднократно използване за изгаряне при висока температура. Течните отпадъци могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.