

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топотекан Hospira 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1 mg топотекан (topotecan) (под формата на хидрохлорид).

Всеки флакон с 4 ml концентрат съдържа 4 mg топотекан (topotecan) (под формата на хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър жълт до жълто-зелен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапия с топотекан е показана за лечение на:

- пациенти с метастатичен карцином на яйчника след неуспех на лечението от първа линия или последваща терапия.
- 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. Топотекан трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (вж. точка 6.6).

Дозировка

При приложение на топотекан 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 неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и ниво на хемоглобина $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Карцином на яйчника и 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 $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ и нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарствени продукти (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекции, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с $0,25 \text{ mg/m}^2$ 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, ако броя на тромбоцитите падне под $25 \times 10^9/\text{l}$. В клинични проучвания, когато дозата е била намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ 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 през 1-ви, 2-ри и 3-ти ден. Цисплатин се прилага под формата на интравенозна инфузия през 1-вия ден в доза от $50 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ 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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ и нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарствени продукти (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

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

Дозите трябва да се намалят по същия начин, ако броят на тромбоцитите падне под $25 \times 10^9/\text{l}$.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Монотерапия (карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином)

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс <20 ml/min). Не се препоръчва употребата на топотекан при тази група пациенти (вж. точка 4.4).

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 карцином на яйчника или 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 има недостатъчно данни относно продължаване с монотерапия с топотекан при пациенти с цервикален карцином.

Пациенти с чернодробно увреждане

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) е бил приложен интравенозно топотекан в доза $1,5$ mg/m²/ден в период от пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Въпреки това, не са налични достатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозировката за тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Няма достатъчно опит с приложението на топотекан при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин ≥ 10 mg/dl) поради цироза. Употребата на топотекан при тази група пациенти не е препоръчителна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Топотекан трябва да се реконституира и разрежи допълнително преди употреба (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Кърмене (вж. точка 4.6)
- Тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, което се определя от изходния брой на неутрофилите $<1,5 \times 10^9/l$ и/или броя на тромбоцитите $<100 \times 10^9/l$.

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 изследва редовно (вж. точка 4.2).

Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини тежка миелосупресия. При пациенти, лекувани с топотекан е съобщавана миелосупресия, водеща до сепсис и смърт поради 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 е свързан със съобщения за интерстициална белодробна болест (ILD), някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Основните рискови фактори включват анамнеза за ILD, белодробна фиброза, белодробен рак, торакално излагане на радиация и употреба на пневмотоксични субстанции и/или колониостимулиращи фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, насочващи към ILD (напр. кашлица, повишена температура, диспнея и/или хипоксия) и лечението с топотекан трябва да се прекрати, ако се потвърди нова диагноза ILD.

Монотерапия с топотекан и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид, когато се предписва Топотекан Hospira, напр. ако се обмисля терапия при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи.

Както може да се очаква, 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 $PS \geq 3$.

Има недостатъчен 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 ≥ 10 mg/dl) вследствие на цироза. Не се препоръчва приложение на топотекан при тези групи пациенти (вж. точка 4.2).

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) е бил прилаган топотекан интравенозно 1,5 mg/m²/ден за пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Има обаче недостатъчно налични данни, за да се направят препоръки за дозиране при тази група пациенти (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Обаче, ако се използва разтвор на обикновена сол (0,9% w/v разтвор на натриев хлорид) за разреждане на Топотекан Hospira преди приложение, тогава получената доза натрий би била по-висока.

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 проучване с интравенозно приложение едновременно прилагане на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна или неактивна форма).

При комбиниране на топотекан с други химиотерапевтични средства може да се изисква намаляване на дозата на всеки от лекарствените продукти за подобряване на поносимостта. 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 приложен цисплатин или карбоплатин 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 5 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

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

В предклинични проучвания 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.

Както при всяка цитотоксична химиотерапия, пациентите, лекувани с топотекан, трябва да бъдат съветвани те или партньорът им да използват ефективен метод за контрацепция.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки, докато се лекуват с топотекан и в продължение на 6 месеца след завършване на лечението.

На мъжете се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не зачеват дете, докато приемат топотекан и в продължение на 3 месеца след завършване на лечението.

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, е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини, в случай на персистираща умора и астения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При проучвания за определяне на дозировката, включващи 523 пациенти с рецидивиращ карцином на яйчника и 631 пациенти 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 безопасност на 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.

Обобщените данни за безопасност при монотерапия с топотекан са представени по-долу.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системно-органи класове и абсолютна 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 ($< 1/10\ 000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция
Чести	сепсис ¹
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, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	интерстициална белодробна болест (някои случаи са били с фатален изход)
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки), запек, коремна болка ² и мукозит
С неизвестна честота	стомашно-чревна перфорация
Хепато-билиарни 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	екстравазация ³
С неизвестна честота	възпаление на лигавицата
¹ Случаи с фатален изход, дължащи се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4) ² Като усложнение на топотекан-индуцирана неутропения се съобщава неутропеничен колит, включително фатален неутропеничен колит (вж. точка 4.4). ³ Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специално лечение.	

Посочените по-горе нежелани събития е по-вероятно да настъпят в по-висока честота при пациентите в лошо общо състояние (вж. точка 4.4).

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

Хематологични

Неутропения

Тежка неутропения (брой неутрофили $<0,5 \times 10^9/l$) по време на първия курс се наблюдава при 55% от пациентите 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). Медианата на времето за развитие на тежка неутропения е била девет дни със средна продължителност седем дни. Тежката неутропения е продължила повече от седем дни при общо 11% от курсовете. От всички пациенти, участвали в клинични

проучвания (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) са развили сепсис (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения

Тежка тромбоцитопения (тромбоцити $< 25 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 25% от пациентите (8% от курсовете); умерена тромбоцитопения (тромбоцити между $25,0$ и $50,0 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 25% от пациентите (15% от курсовете). Медианата на времето за развитие на тежка тромбоцитопения е била на 15-ия ден, а средната продължителност е била пет дни. При 4% от курсовете са правени трансфузии на тромбоцити. Съобщенията за значителни последици, 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%). Честотите 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 слаба коремна болка.

Умора е наблюдавана при приблизително 25%, а астения при 16% от пациентите, лекувани с топотекан. Тежки (степен 3 или 4) умора и астения възникват с честота 3%.

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

Други тежки събития, 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 проучвания, 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). Признаците и симптомите, наблюдавани след предозиране, са в съответствие с известните нежелани събития, свързани с топотекан (вж. точка 4.8). Основните усложнения при предозиране са супресия на костния мозък и мукозит. В допълнение са съобщавани повишени чернодробни ензими при предозиране с интравенозен топотекан.

Няма известен антидот при предозиране на топотекан. По-нататъшното лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на Националния токсикологичен център, ако такъв е наличен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, АТС код: L01CE01.

Механизъм на действие

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим който участва непосредствено в репликацията на ДНК, като освобождава торзионното напрежение пред движещата се репликационна вилица. Топотекан инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разцепената на две вериги ДНК, който е междинен етап на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво последствието от инхибирането на топоизомераза-I от топотекана е индукцията на протеин-свързани ДНК едноверижни разкъсвания.

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивирал карцином на яйчника

В сравнително проучване с топотекан и паклитаксел при пациенти с предшестващо лечение на овариален карцином с химиотерапия на основата на платина (съответно $n = 112$ и 114), честотата на повлияване (95% CI) е 20,5% (13%, 28%) спрямо 14% (8%, 20%), а средното време до прогресия е 19 седмици спрямо 15 седмици (съотношение на риска 0,7 [0,6; 1,0]) съответно за топотекан и паклитаксел. Средната обща преживяемост е 62 седмици при топотекан спрямо 53 седмици за паклитаксел (съотношение на риска 0,9 [0,6; 1,3]).

Честотата на повлияване за цялата програма за овариален карцином ($n = 392$, като всички са с предшестващо лечение с цисплатин или цисплатин и паклитаксел) е 16%. Средното време за постигане на отговор в клиничните проучвания е 7,6-11,6 седмици. При неповлияващи се пациенти или при пациенти с рецидив на заболяването три месеца след терапията с цисплатин ($n = 186$), честотата на повлияване е 10%.

Тези данни трябва да се оценяват в контекста на общия профил на безопасност на лекарството, особено по отношение на значимата хематологична токсичност (вж. точка 4.8).

Извършен е допълнителен ретроспективен анализ на данните от 523 пациенти с рецидивирал карцином на яйчника. Наблюдават се общо 87 пълни и частични случая на повлияване, като 13 от тях са през цикъл 5 и 6, а 3 след това. От пациентите, преминали повече от шест цикъла на лечение, 91% приключват изпитването съгласно плана или са лекувани докато заболяването прогресира, а само 3% прекратяват лечението поради нежеланите реакции.

Рецидивирал дребноклетъчен белодробен карцином

Проучване във фаза III (Проучване 478) сравнява топотекан, приет перорално, плюс най-добрата поддържаща терапия (BSC) ($n = 71$) с BSC самостоятелно ($n = 70$) при пациенти с рецидив след лечение от първа линия (среден период до прогресия (ТТР) при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан плюс BSC, 90 дни за BSC самостоятелно) и при които повторно лечение с интравенозна химиотерапия не се счита за подходящо. В групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC е имало статистически значимо подобрене 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 при пациентите, лекувани с топотекан плюс 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 на самите пациенти за симптомите при използване на открит метод за оценяване показват последователна тенденция на облекчаване на симптомите при топотекан, приложен перорално плюс BSC.

Проведени са едно проучване фаза II (Проучване 065) и едно проучване фаза III (Проучване 396) за оценка на ефикасността на топотекан, приложен перорално, спрямо топотекан, приложен интравенозно, при пациенти, които са имали рецидив ≥ 90 дни след завършването на една предхождаща схема на химиотерапия (вж. таблица 1). Топотекан, приложен перорално и топотекан, приложен интравенозно, са били свързани със сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивирал чувствителен дребноклетъчен белодробен карцином при съобщения на самите пациенти по откритата скала за оценка на симптомите във всяко от тези две проучвания.

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

	Проучване 065		Проучване 396	
	Топотекан - перорално	Топотекан - интравенозно	Топотекан - перорално	Топотекан - интравенозно
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Медиана на 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 риск (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Степен на повлияване (%) (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 степента на повлияване (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Медиана на времето 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 риск (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 проучване във фаза III, сравняващо интравенозен (I.V.) топотекан с циклофосфамид, доксорубин и винкристин (CAV) при пациенти с рецидивирал, 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. Медианата на времето до прогресия е сходно в двете групи (съответно 13,3 седмици и 12,3 седмици). Медианата на преживяемостта за двете групи е съответно 25,0 и 24,7 седмици. Съотношението на риска за преживяване за I.V. 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%. Медианата на преживяемостта 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 (GOG 0179) 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 на ден 1, всеки 21 дни	Цисплатин 50 mg/m ² на ден 1 + Топотекан 0,75 mg/m ² на дни 1-3, всеки 21 дни
Преживяемост (месеци)	(n = 146)	(n = 147)
Средна (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Коефициент на риска (95% CI)	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% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Коефициент на риска (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Пациенти, лекувани с цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 72)	(n = 69)
Средна (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Коефициент на риска (95% CI)	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% CI: 2,6, 6,1) спрямо 4,5 месеца (95% CI: 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% CI: 7, 12,6) спрямо 6,3 месеца (95% CI: 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 mg/m² 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. Анти-туморна 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 дозо-лимитиращата токсичност на миелосупресията във фармакокинетично проучване с неподатливи масивни тумори е била установена максимална поносима доза (MTD) 2,0 mg/m²/ден с фактор G-CSF и 1,4 mg/m²/ден без фактор G (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

След интравенозно приложение в дози от 0,5 до 1,5 mg/m² 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 прилагане на дневната доза има малко или няма кумулиране на топотекан и няма данни за промяна на фармакокинетиката след многократно прилагане. Предклиничните изпитвания показват, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35%) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

Биотрансформация

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

Чрез метаболизъм се елиминират <10% от топотекан. N-десметил метаболитът, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчните проби, е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното съотношение на AUC на метаболит : основно вещество е <10%, както за общия топотекан, така и за топотекан лактона. В урината са открити метаболит на топотекан от О-глюкоурунидирането и N-десметил топотекан.

Елиминиране

Общото елиминиране на вещества, свързани с топотекан, след 5-дневно приложение на топотекан е 71 до 7 % 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 топотекан, които се екскретират с урината и фецеса. Топотекан-О-глюкуронид и N-десметил топотекан-О-глюкуронид в урината са по-малко от 2,0%.

Данните 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 l/h/m² в сравнение с 21,3 l/h/m² [n = 9]) (вж. точка 4.5).

Специални популации

Чернодробно увреждане

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.

Бъбречно увреждане

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 41-60 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.

Възраст/тегло

При популационно проучване, голям брой фактори, включващи възраст, тегло и асцит не оказват значим 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 до 2,4 mg/m² 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 до 5,2 mg/m² 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.

При проучвания за репродуктивна токсичност с топотекан при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжките или женските индивиди. Все пак при женските индивиди са наблюдавани свръхovuляция и слабо повишаване на загубите преди имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Винена киселина (E334)
Хлороводородна киселина (E507) (за регулиране на pH)
Натриев хидроксид (за регулиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен тези, изброени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
3 години

След първо отваряне

Химическа и физическа стабилност се запазват до 24 часа при температура 25°C при нормални светлинни условия и при 2°C -8°C когато лекарственият продукт е защитен от светлина. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъде по-продължително от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разтварянето/разреждането не са били извършени при строги асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в хладилник (2°C-8°C). Не замразявайте.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Топотекан Hospira 4 mg/4 ml се предлага във флакони от Тип I прозрачно стъкло, всеки затворен със запушалка от хлоробутилова гума и пластмасова капачка с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа 4 ml концентрат.

Топотекан Hospira се предлага в опаковки, 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 Hospira се предлага като стерил концентрат съдържащ 4 mg топотекан в 4 ml разтвор (1 mg/ml).

Парентерални продукти трябва да се проверяват визуално за преципитати и обезцветяване преди прилагане. Топотекан Hospira е жълт/жълтозелен разтвор. Ако се забелязват видими частици, продуктът не трябва да се прилага.

Необходимо е последващо разреждане с 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор на глюкоза до получаване на крайна концентрация между 25 и 50 микрограма/ml преди прилагане на пациента.

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

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне и прилагане на лекарствения продукт.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- Персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- 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.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода. Ако се появи продължително дразнене, трябва да се проведе консултация с лекар.
- Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/633/001 – единична опаковка
EU/1/10/633/002 – 5 флакона

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

Дата на първо разрешаване: 10 юни 2010
Дата на последно подновяване: 28 май 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА**
- 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

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топотекан Hospira 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор
топотекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още: винена киселина (E334), вода за инжекции и хлороводородна киселина (E507)
или натриев хидроксид (за регулиране на pH).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
4 mg/4 ml
1 флакон
5 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение.
Да се разрежи преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте незабавно след отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
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

ВАЖНО: Това е цитотоксично вещество. Прилагат се специални указания за употреба и изхвърляне (вж. листовката).

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/01/10/633/002 (x5)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

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.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

Топотекан Hospira 4 mg/4 ml стерилен концентрат
топотекан
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Разредете преди употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

4 mg/4 ml

6. ДРУГО

Pfizer Europe MA EEIG

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Топотекан Hospira 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор топотекан

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате 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.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

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

1. Какво представлява Топотекан Hospira и за какво се използва

Топотекан Hospira спомага за разрушаването на тумори. Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи това лекарство под формата на венозна инфузия в болница.

Топотекан Hospira се прилага за лечение на:

- **карцином на яйчника или дребноклетъчен белодробен карцином**, който е рецидивирал след химиотерапия.
- **прогресирал цервикален карцином**, ако хирургично лечение или лъчелечение не са възможни. При лечение на цервикален карцином, Топотекан Hospira се комбинира с друго лекарство, наречено цисплатин.

Вашият лекар ще прецени заедно с Вас дали лечението с Топотекан Hospira е за предпочитане в сравнение с по-нататъшно лечение с Вашата първоначална химиотерапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Топотекан Hospira

Не приемайте Топотекан Hospira:

- ако сте алергични към топотекан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако кърмите,
- ако броят на кръвните Ви клетки е много нисък. Вашият лекар ще Ви информира дали това е така, базирайки се на Вашия последен кръвен тест.

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

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да Ви бъде приложено това лекарство, е необходимо Вашият лекар да знае:

- ако имате проблем с бъбреците или черния дроб. Може да се наложи дозата Ви Топотекан Hospira да бъде коригирана,

- ако сте бременна или планирате да забременеете. Вижте точка “Бременност и кърмене” по-долу.
- ако планирате да станете баща. Вижте точка “Бременност и кърмене” по-долу.

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

Други лекарства и Топотекан Hospira

Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали, или е възможно да приемете други лекарства, включително билкови продукти и лекарства, отпускани без рецепта.

Не забравяйте да кажете на Вашия лекар, ако започнете да приемате някакви други лекарства, докато приемате Топотекан Hospira.

Бременност и кърмене

Топотекан не се препоръчва при бременни жени. Той може да увреди плода, заченат преди, по време на лечението или скоро след него. Трябва да използвате ефективни контрацептивни мерки, докато се лекувате с топотекан и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението. Попитайте Вашия лекар за съвет. Не се опитвайте да забременеете, докато лекарят не Ви посъветва, че е безопасно.

На мъжете се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не зачеват дете, докато приемат топотекан и в продължение на 3 месеца след завършване на лечението. Пациенти от мъжки пол, които биха искали да имат деца, трябва да се обърнат към своя лекар за съвет относно семейно планиране или лечение. Ако по време на Вашето лечение партньорката Ви забременее, уведомете незабавно Вашия лекар.

Не кърмете, ако се лекувате с топотекан. Не започвайте да кърмите отново, докато лекарят не Ви каже, че това е безопасно.

Шофиране и работа с машини

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

Топотекан Hospira съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Ако Вашият лекар използва разтвор на обикновена сол за разреждане на Torotescan Hospira, получената доза натрий ще бъде по-висока.

3. Как да използвате Топотекан Hospira

Дозата топотекан, която Ви се прилага, се изчислява от Вашия лекар, въз основа на:

- Вашата телесна повърхност (измерена в квадратни метри);
- резултатите от кръвните тестове, проведени преди лечението;
- заболяването, което се лекува.

Обичайна доза

- **Карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином:** 1,5 mg на квадратен метър телесна повърхност дневно.
- Лечението Ви ще се прилага веднъж дневно в продължение на 5 дни. Тази схема на лечение обикновено ще се повтаря на всеки 3 седмици.
- **Цервикален карцином:** 0,75 mg на квадратен метър телесна повърхност дневно. Лечението Ви ще се прилага веднъж дневно в продължение на 3 дни. Тази схема на лечение обикновено ще се повтаря на всеки 3 седмици.

- **При лечение на цервикален карцином**, топотекан ще Ви бъде приложен в комбинация с друго лекарство, наречено цисплатин. Вашият лекар ще Ви посъветва за подходящата доза цисплатин.

Този начин на приложение може да се променя в зависимост от резултатите от редовно провежданите кръвни изследвания.

Как се прилага Топотекан Hospira

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи топотекан под формата на инфузия в ръката за около 30 минути.

4. Възможни нежелани реакции

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

Сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар

Тези **много чести** нежелани реакции могат да засегнат **повече от 1 на 10 пациенти**, лекувани с Топотекан Hospira.

- **Признаци на инфекции.** Топотекан Hospira може да намали броя на белите кръвни клетки и да понижи Вашата резистентност към инфекция. Това може да бъде животозастрашаващо. Признаците включват:
 - повишена температура
 - сериозно влошаване на общото Ви състояние
 - локални симптоми като възпалено гърло или пикочни проблеми (например усещане за парене при уриниране, което може да е инфекция на пикочните пътища).

- Понякога силна коремна болка, повишена температура и възможност за поява на диария (рядко с кръв), могат да бъдат признаци на възпаление на червата (*колит*).

Тези **редки** нежелани реакции могат да засегнат **до 1 на 1000 пациенти**, лекувани с Топотекан Hospira:

- **Белодробно възпаление** (*интерстициална белодробна болест*). Вие сте подложени на риск, ако имате съществуващо белодробно заболяване, ако сте имали лъчелечение на белите дробове или сте приемали лекарства, които са причинили белодробно увреждане. Признаците включват:
 - затруднено дишане
 - кашлица
 - повишена температура

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите симптоми на някое от тези състояния, тъй като може да се наложи да постъпите в болница.

Много чести нежелани реакции

Могат да засегнат **повече от 1 на 10 пациенти**, лекувани с Топотекан Hospira.

- Чувство на обща слабост и умора (*временна анемия*). В някои случаи Вие може да се нуждаете от кръвопреливане.
- Необичайни кръвонасядания или кръвене, причинени от намаляване броя на тромбоцитите в кръвта. Това може да доведе до тежко кръвене от относително леки наранявания като малко порязване. Рядко може да се стигне до по-тежко кръвене (*хеморагия*). Консултирайте се с Вашия лекар за съвет как да намалите риска от кръвене.

- Загуба на телло и загуба на апетит (*анорексия*), умора, слабост
- Гадене, повръщане, диария, стомашна болка, запек
- Възпаление и язви на устата, езика или венците
- Повишена телесна температура (*треска*)
- Косопад

Чести нежелани реакции

Могат да засегнат **до 1 на 10 пациенти**, лекувани с Топотекан Hospira.

- Алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително обрив)
- Покълтяване на кожата
- Неразположение
- Сърбеж

Редки нежелани реакции

Могат да засегнат **до 1 на 1 000 пациенти**, лекувани с Топотекан Hospira.

- Тежки алергични реакции или *анафилактични* реакции
- Оток, причинен от натрупване на течности (*ангиоедем*)
- Слаба болка и възпаление на мястото на инжектиране
- Сърбящ обрив (или *уртикария*)

Нежелани реакции с неизвестна честота

Честотата на някои нежелани реакции не е известна (събития от спонтанни съобщения и от данни, при които не може да бъде направена оценка):

- Тежка стомашна болка, гадене, повръщане на кръв, черни или кървави изпражнения (възможни симптоми на стомашно-чревна перфорация).
- Афти в устата, затруднено преглъщане, болки в корема, гадене, повръщане, диария, кървави изпражнения (възможни признаци и симптоми на възпаление на лигавицата на устата, стомаха и/или червата [възпаление на лигавицата]).

При лечение на цервикален карцином може да получите нежелани реакции, дължащи се на другото лекарство (цисплатин), което Ви се прилага заедно с Топотекан Hospira. Тези нежелани реакции са описани в листовката на цисплатин.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете **Вашия лекар или фармацевт**. 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 Hospira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Топотекан Hospira след срока на годност, обелязан върху флакона и картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

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

Това лекарство е за еднократна употреба. След отваряне продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, Топотекан Hospira може да се използва до 24 часа, когато е съхраняван в хладилник (защитен от светлина) или при стайна температура (при естествена дневна светлина).

Ако се забелязват видими частици, лекарството не трябва да се прилага.

Не изхвърляйте лекарствата 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 Hospira

Активното вещество в Топотекан Hospira е топотекан (като хидрохлорид).
1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1 mg топотекан (като хидрохлорид).
Всеки флакон с 4 ml концентрат съдържа 4 mg топотекан (като хидрохлорид).

Другите съставки са: винена киселина (E334), вода за инъекции и хлороводородна киселина (E507) или натриев хидроксид (за регулиране на pH на разтвора).

Как изглежда Топотекан Hospira и какво съдържа опаковката

Топотекан Hospira е бистър, жълт до жълтозелен концентрат за инфузионен разтвор, предлаган във флакони от прозрачно стъкло, всеки съдържащ 4 ml концентрат. Топотекан Hospira се предлага в два размера опаковки, съдържащи 1 или 5 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Дата на последно одобрение на листовката:**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Съхранение, употреба, работа и изхвърляне на Топотекан Hospira

Съхранение

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

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

Употреба

Прочетете Кратка характеристика на продукта за пълни подробности.

Топотекан Hospira 4 mg/4 ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде разреден до крайна концентрация от 25-50 микрограма на ml преди прилагане на пациента. Одобрените разредители на концентрата са 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид и 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор на глюкоза. Прилагайте асептична техника по време на по-нататъшно разреждане на разтвора за инфузия.

Парентерални продукти трябва да се проверяват визуално за видими частици и обезцветяване преди прилагане. Топотекан Hospira е жълт/жълтозелен разтвор.

Преди началото на първия курс с топотекан пациентите трябва да имат изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и ниво на хемоглобина $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост). Неутропенията и тромбоцитопенията трябва да се контролират. За повече подробности прочетете Кратката характеристика на продукта.

Дозировка: Карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином

Първоначална доза: $1,5 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност дневно, под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно за 5 последователни дни с интервал от 3 седмици между началото на всеки курс.

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

Дозировка: Цервикален карцином

Първоначална доза: $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, приложен 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 6 курса или до прогрес на заболяването.

Следващи дози: Приложението на топотекан може да продължава само ако броят на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/l$, а нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Дозировка: Пациенти с бъбречно увреждане

Ограничените данни показват, че дозата трябва да се намали при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. За повече подробности, прочетете Кратката характеристика на продукта.

Дозировка: Педиатрична популация

Наличните данни са ограничени. Употребата не се препоръчва.

Химическа и физическа стабилност се запазват до 24 часа при температура 25°C при естествена дневна светлина и при 2°C -8°C когато лекарственият продукт е защитен от светлина. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъде по-продължително от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разтварянето/разреждането не са били извършени при строги асептични условия.

Работа и унищожаване

Трябва да се спазват стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на антитуморни лекарствени продукти:

- Персоналът трябва да е съответно обучен за приготвяне, приложение и унищожаване на цитотоксичи.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- Персоналът, работещ с този лекарствен продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали, използвани за приготвяне, приложение и почистване на лекарствения продукт, включително ръкавици, 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.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода. Ако се появи продължително дразнене, трябва да се проведе консултация с лекар.
- Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.