

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecanum Accord, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Każda fiolka o zawartości 1 ml koncentratu zawiera 1 ml topotekanu (w postaci chlorowodoru).  
Każda fiolka o zawartości 4 ml koncentratu zawiera 4 ml topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, żółty roztwór wolny od widzialnych cząstek o pH w zakresie 1,5 do 2,5 i osmolarności w przybliżonym zakresie od 100 do 40 mOsm/l.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Topotekan stosowany w monoterapii jest wskazany do leczenia:

- pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna,
- pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca [SCLC], u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie (patrz punkt 5.1).

Topotekan w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek w stadium IVB zaawansowania choroby. U pacjentek, które wcześniej otrzymywały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Topotekan należy stosować tylko w ośrodkach specjalistycznych, prowadzących chemioterapię cytotoksyczną i należy podawać go wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

#### Dawkowanie

W przypadku stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną, konieczne jest zapoznanie się z treścią pełnej informacji o cisplatynie.

Przed rozpoczęciem pierwszego kursu leczenia topotekaniem liczba granulocytów obojętnochłonnych musi wynosić  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ , zaś stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

## *Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca*

### *Dawka początkowa*

Zalecana dawka topotekanu to 1,5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę, podawana w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie licząc od pierwszego dnia kursu. Jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane, można je kontynuować do czasu progresji choroby (patrz punkty 4.8 i 5.1).

### *Kolejne dawki*

Nie należy ponownie podawać topotekanu do czasu, kiedy liczba granulocytów nie osiągnie wartości  $\geq 1 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo podawanie dodatkowych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), trwającą 7 dni lub dłużej lub ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, dawkę należy zmniejszyć o 0,25 mg/m<sup>2</sup> na dobę do 1,25 mg/m<sup>2</sup> na dobę (lub jeśli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 1 mg/m<sup>2</sup> na dobę).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeśli liczba płytek spada poniżej  $25 \times 10^9/l$ . W badaniach klinicznych stosowanie topotekanu było przerywane w sytuacji, gdy zmniejszono dawkę do 1 mg/m<sup>2</sup> pc., i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu występowania działań niepożądanych.

## *Rak szyjki macicy*

### *Dawka początkowa*

Zalecana dawka topotekanu to 0,75 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, podawana w 30 minutowym wlewie dożylnym, w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, po podaniu topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez 6 kursów lub do wystąpienia progresji choroby.

### *Kolejne dawki*

Nie należy ponownie podawać topotekanu do czasu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeśli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo podawanie dodatkowych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ), trwającą 7 dni lub dłużej lub ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, dawkę należy zmniejszyć o 20% do 0,60 mg/m<sup>2</sup> na dobę w kolejnych kursach leczenia (lub jeśli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 0,45 mg/m<sup>2</sup> na dobę).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeśli liczba płytek spada poniżej  $25 \times 10^9/l$ .

Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

#### *Monoterapia (rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca)*

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min). Nie zaleca się stosowania topotekanu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4). Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka topotekanu w monoterapii raka jajnika lub drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny między 20 a 39 ml/min wynosi 0,75 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę przez 5 kolejnych dni.

#### *Terapia skojarzona (rak szyjki macicy)*

Podczas badań klinicznych, w których topotekan stosowano w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło mniej niż lub było równe 1,5 mg/dl. Jeżeli podczas leczenia topotekaniem i cisplatyną stężenie kreatyniny przekroczy wartość 1,5 mg/dl, zaleca się sprawdzenie pełnej informacji dotyczącej cisplatyny, w odniesieniu do zmniejszenia dawki i (lub) kontynuacji leczenia. Po odstawieniu cisplatyny należy mieć na uwadze, że nie ma wystarczających danych dotyczących kontynuacji monoterapii topotekaniem u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W małej grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10 mg/dl) stosowano topotekan dożylnie w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak nie ma wystarczających danych pozwalających na określenie dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dane dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątrobowy wołanymi marskością (stężenie bilirubiny w surowicy ≥ 10mg/dl) są niewystarczające. Topotekan nie jest zalecany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń odnośnie dawkowania.

#### Sposób podawania

Topotekan należy stosować tylko w ośrodkach specjalistycznych, prowadzących chemioterapię cytotoksyczną i należy podawać go wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Topotekan należy rozcieńczyć przed użyciem (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- karmienie piersią (patrz punkt: 4.6)
- ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestujące się wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) liczbą płytek krwi 100 x 10<sup>9</sup>/l.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Hematologiczne objawy toksyczne są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może być przyczyną ciężkiego zahamowania czynności szpiku. Rzadko u pacjentów leczonych topotekaniem odnotowywano przypadki występowania zahamowania czynności szpiku kostnego prowadzącego do posocznicy i zgonu z powodu posocznicy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana podawaniem topotekanu może powodować zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii. Podczas badań klinicznych dotyczących topotekanu zgłaszano zgony z powodu zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii.

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease – ILD), niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.8). Czynnikiem ryzyka są: wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przeszłości, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie substancji pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Pacjentów należy monitorować w kierunku występowania objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na rozwój śródmiąższowej choroby płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie), a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekaniem.

Leczenie topotekaniem w monoterapii lub topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem klinicznie istotnej małopłytkowości. Należy to uwzględnić podczas przepisywania topotekanu, gdy rozważa się np. rozpoczęcie leczenia u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia związanego z obecnością guza.

Zgodnie z przewidywaniami pacjenci w złym stanie ogólnym ( $PS > 1$ ) słabiej reagują na leczenie i zwiększa się u nich częstość występowania powikłań takich jak gorączka, zakażenie i posocznica (patrz punkt 4.8). W czasie leczenia bardzo ważna jest systematyczna ocena stanu ogólnego pacjenta w celu oceny, czy nie pogorszył się on do wartości  $PS = 3$ .

Dane dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 20$  ml/min) lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wywołanym marskością (stężenie bilirubiny w surowicy  $\geq 10$  mg/dl) są niewystarczające. Nie zaleca się stosowania topotekanu w tych grupach pacjentów (patrz punkt 4.2).

W małej grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano dożylnie dawkę topotekanu  $1,5$  mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, podawaną przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednakże brak jest wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### Topotecanum Accord zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jeśli jednak do rozcieńczenia produktu Topotecanum Accord przed podaniem zastosuje się roztwór soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu w stosunku wagowo-objętościowym), otrzymana dawka sodu będzie wyższa.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzano badań interakcji farmakokinetycznych *in vivo* u ludzi.

Topotekan nie hamuje enzymów cytochromu P-450 u ludzi (patrz punkt 5.2). W badaniu populacyjnym po podaniu dożylnym jednoczesne stosowanie granisetronu, ondansetronu, morfiny lub glikokortykosteroidów nie wpływało znacząco na farmakokinetykę całkowitego topotekanu (postaci aktywnej i nieaktywnej).

Podczas skojarzonej chemioterapii z użyciem topotekanu i innych leków, może być konieczne zmniejszenie dawki każdego produktu leczniczego w celu poprawienia tolerancji leczenia. W trakcie leczenia skojarzonego z produktami zawierającymi platynę występuje zmienna interakcja uzależniona

od tego, czy produkt zawierający platynę jest podawany w dniu 1. czy 5. stosowania topotekanu. Jeśli cisplatyna lub karboplatyna jest podawana w dniu 1. stosowania topotekanu, to aby poprawić tolerancję, należy podawać mniejsze dawki obu leków w porównaniu do dawek, które można zastosować w przypadku podawania produktu zawierającego platynę w dniu 5. stosowania topotekanu.

Podczas podawania topotekanu (0,75 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny (60 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniu pierwszym) grupie 13 pacjentek z rakiem jajnika, w 5. dniu leczenia stwierdzono niewielkie zwiększenie wartości AUC (12%, n=9) i C<sub>max</sub> (23%, n=11). Uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało istotne znaczenie kliniczne.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/ Zapobieganie ciąży u mężczyzn i u kobiet

W badaniach nieklinicznych topotekan wykazywał działanie letalne na zarodek i płód oraz powodował wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może powodować uszkodzenie płodu i dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę podczas leczenia topotekaniem.

Podobnie jak w przypadku każdej chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych, pacjentom stosującym topotekan i ich partnerom należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia topotekaniem oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zaleca się, aby mężczyźni stosowali skuteczne metody antykoncepcji i nie podejmowali prób spłodzenia dziecka podczas otrzymywania topotekanu oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

##### Ciąża

Jeśli topotekan jest stosowany w czasie ciąży lub w przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia topotekaniem, powinno się w pełni poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu.

##### Karmienie piersią

Topotekan jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Chociaż nie wiadomo czy topotekan wydzielany jest do mleka ludzkiego, w przypadku rozpoczęcia leczenia należy przerwać karmienie piersią.

##### Płodność

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic (patrz punkt 5.3). Jednakże, podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan wykazuje działanie genotoksyczne i nie można wykluczyć jego wpływu na płodność, również u mężczyzn.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wymagana jest jednak ostrożność w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli utrzymuje się osłabienie i zmęczenie.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach określających wielkość dawki przeprowadzonych z udziałem 523 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika i 631 pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca stwierdzono, że toksycznością ograniczającą dawkę topotekanu stosowanego w monoterapii jest

toksyczność hematologiczna. Toksyczność ta była przewidywalna i odwracalna. Nie zauważono objawów kumulowania się toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Profil działań niepożądanych topotekanu stosowanego w skojarzeniu z cisplatiną w badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka szyjki macicy jest zgodny z profilem działań niepożądanych tego leku, stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna u pacjentów leczonych topotekaniem w skojarzeniu z cisplatiną jest mniejsza, niż podczas monoterapii topotekaniem, lecz większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania topotekanu w skojarzeniu z cisplatiną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatiną. Działania te nie wiążą się ze stosowaniem topotekanu. Pełna lista działań niepożądanych cisplatyny znajduje się w informacji o leku, z którą należy się zapoznać.

Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii przedstawiono poniżej.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane w zależności od narządów i bezwzględnej częstości występowania (wszystkie zgłoszone zdarzenia). Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	zakażenia
Często	posocznica <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>	
Bardzo często	gorączka neutropeniczna, neutropenia (patrz Zaburzenia żołądka i jelit), małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia
Często	pancytopenia
Częstość nieznana	ciężkie krwawienia (związane z małopłytkowością)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka
Rzadko	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	jadłowstręt (który może być ciężki)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko	śródmiąższowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, wymioty i biegunka (wszystkie mogą być ciężkie), zaparcie, bóle brzucha <sup>2</sup> i zapalenie błon śluzowych
Częstość nieznana	Perforacja przewodu pokarmowego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	łysienie
Często	świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	gorączka, osłabienie, zmęczenie
Często	złe samopoczucie

Bardzo rzadko	wynacznienie <sup>3</sup>
Częstość nieznana	zapalenie błony śluzowej
<sup>1</sup> U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4) <sup>2</sup> Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4) <sup>3</sup> Wynacznienie miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj specyficznego leczenia.	

Działania niepożądane opisane powyżej mogą występować z większą częstością u pacjentów w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono na podstawie zgłoszeń o zdarzeniach niepożądanych, uznanych za związane i (lub) prawdopodobnie związane z leczeniem topotekaniem.

#### *Hematologiczne*

**Neutropenia:** Ciężką neutropenię (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) podczas pierwszego kursu obserwowano u 55 % pacjentów, a trwającą  $\geq 7$  dni u 20% pacjentów, ogółem u 77% pacjentów (39% kursów). Gorączka lub zakażenie towarzyszące ciężkiej neutropenii występowały u 16% pacjentów podczas pierwszego kursu, a ogólnie u 23% pacjentów (6% kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniósł 9 dni, a średni czas trwania 7 dni. Ciężką neutropenię trwającą powyżej 7 dni obserwowano w 11% wszystkich kursów. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych (uwzględniając te z ciężką neutropenią, jak i te, u których ona nie wystąpiła) u 11% (4% kursów) wystąpiła gorączka, a w 26% (9% kursów) wystąpiło zakażenie. Ponadto u 5% wszystkich pacjentów (1% kursów) wystąpiła sepsa (patrz punkt 4.4).

**Małopłytkowość:** Ciężką małopłytkowość (liczba płytek  $\leq 25 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25% pacjentów (8% kursów), umiarkowaną (liczba płytek między  $25,0$  a  $50,0 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25% pacjentów (15% kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wynosił 15 dni, a średni czas trwania 5 dni. Masa płytkowa podana była w 4% kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z małopłytkowością, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były niezbyt częste.

**Niedokrwistość:** Umiarkowaną niedokrwistość do ciężkiej ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) obserwowano u 37% pacjentów (14% kursów). Masę erytrocytarną otrzymało 52% pacjentów (21% kursów).

#### *Niehematologiczne*

Częstymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności (52%), wymioty (32%), biegunka (18%), zaparcie (9%) i zapalenie śluzówek (14%). Częstość występowania ciężkich (3 lub 4 stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia błon śluzowych wyniosła odpowiednio 4, 3, 2, i 1%.

Niewielki ból brzucha odnotowano u 4% pacjentów.

Zmęczenie obserwowano u około 25% pacjentów, zaś osłabienie u 16% pacjentów, którzy otrzymywali topotekan. Częstość występowania ciężkiego (3 lub 4 stopień) zmęczenia i osłabienia wyniosła 3% dla obydwu objawów.

Całkowite lub wyraźne wyłysienie obserwowano u 30% pacjentów, a częściowe wyłysienie u 15% pacjentów.

Inne ciężkie objawy niepożądane, opisywane jako związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem topotekaniem, to anoreksja (12%), złe samopoczucie (3%) i hiperbilirubinemia (1%).

Reakcje nadwrażliwości obejmujące wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne opisywane były rzadko. W badaniach klinicznych wysypka była opisywana u 4% pacjentów, a świąd u 1,5% pacjentów.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszano przypadki przedawkowania u pacjentów leczonych topotekaniem podawanym dożylnie (dawki do 10 razy większe od dawek zalecanych) oraz doustnie (dawki do 5 razy większe od dawki zalecanej). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obserwowane po przedawkowaniu były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem topotekanu (patrz punkt 4.8). Podstawowym przewidywanym powikłaniem przedawkowania jest zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych. Dodatkowo, w przypadku przedawkowania topotekanu podawanego dożylnie obserwowano podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania topotekanu.

Dalsze postępowanie powinno być uzależnione od wskazań klinicznych lub zgodne z zaleceniami krajowego centrum leczenia zatruc, jeśli takowe istnieją.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne  
kod ATC: L01C E01

#### Mechanizm działania

Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy-I – enzymu biorącego udział w replikacji DNA przez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widełkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I przez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoizomerazy-I przez topotekan jest wywołanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Nawrotowy rak jajnika*

W badaniach klinicznych porównujących topotekan i paklitaksel przeprowadzonych u pacjentek leczonych wcześniej z powodu raka jajnika chemioterapią z zastosowaniem platyny (odpowiednio

n = 112 i 114) odsetek reakcji na leczenie (95% CI) wyniósł 20,5% (13%, 28%) w porównaniu do 14% (8%, 20%), a średni czas do progresji wyniósł 19 tygodni w porównaniu do 15 tygodni (współczynnik ryzyka 0,7 [0,6, 1,0]) odpowiednio dla topotekanu i paklitakselu. Średni okres przeżycia wyniósł 62 tygodnie dla topotekanu i 53 tygodnie dla paklitakselu (współczynnik ryzyka 0,9 [0,6, 1,3]).

Odsetek reakcji na leczenie w całym programie leczenia raka jajnika (n = 392, wszystkie pacjentki leczone wcześniej cisplatyną lub cisplatyną z paklitakselem) wyniósł 16%. Średni czas do wystąpienia reakcji w badaniach klinicznych wyniósł 7,6-11,6 tygodni. U pacjentek opornych na leczenie lub u których wystąpiła wznowa w ciągu 3 miesięcy po leczeniu cisplatyną (n = 186), odsetek odpowiedzi wyniósł 10%.

Dane te należy oceniać w kontekście całościowego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego, a przede wszystkim znaczącej toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.8).

Dodatkową retrospektywną analizą objęto 523 pacjentki, u których wystąpiła wznowa raka jajnika. Ogółem obserwowano 87 całkowitych lub częściowych reakcji na leczenie, spośród których 13 wystąpiło podczas 5. i 6. kursu, a 3 wystąpiły później. Spośród pacjentek, które otrzymały więcej niż 6 kursów chemioterapii, 91% ukończyło badanie zgodnie z planem lub było leczonych do czasu progresji choroby tylko u 3% przerwano leczenie z powodu objawów niepożądanych.

#### *Nawrotowy rak drobnokomórkowy płuca*

W badaniu III fazy (badanie 478) oceniano skuteczność leczenia topotekaniem podawanym doustnie i stosowanej jednocześnie najlepszej terapii wspomagającej [ang. Best Supportive Care BSC] [n=71] w porównaniu do stosowania jedynie BSC [n=70], u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu pierwszego rzutu [średni czas do nawrotu od leczenia pierwszego rzutu: 84 dni w grupie pacjentów otrzymujących doustnie topotekan + BSC, 90 dni w grupie BSC], u których ponowne leczenie chemioterapią stosowaną dożylnie (*iv.*) uznano za nieodpowiednie. W grupie pacjentów, u których stosowano topotekan doustnie + BSC stwierdzono statystycznie istotną poprawę w zakresie czasu przeżycia (ang. overall survival) w porównaniu do grupy BSC (test log-rank p=0,0104). Nieskorygowany współczynnik ryzyka w grupie pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC w porównaniu do grupy BSC wynosił 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Średni czas przeżycia w grupie pacjentów leczonych doustnym topotekaniem + BSC wyniósł 25,9 tygodni [95% CI, 18,3 i 36,1], natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC - 13,9 tygodni [95% CI, 11,1, 18,6] [p=0,0104].

Samodzielne rejestrowanie objawów dokonywane przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, uwidocznilo zgodną tendencję w zakresie złagodzenia objawów u pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC.

Przeprowadzono jedno badanie II fazy (badanie 065) i jedno badanie III fazy (badanie 396) oceniające skuteczność topotekanu podawanego doustnie w porównaniu do topotekanu podawanego dożylnie u pacjentów z nawrotem choroby  $\geq 90$  dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, w obydwu badaniach wykazano, że zarówno doustne jak i dożylne stosowanie topotekanu związane było z podobnym zmniejszeniem nasilenia objawów u pacjentów z wrażliwym na topotekan rakiem drobnokomórkowym płuca.

**Tabela 1. Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia, odsetka odpowiedzi i czasu do progresji u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca leczonych topotekaniem podawanym doustnie lub dożylnie.**

	Badanie 065		Badanie 396	
	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Mediana czasu przeżycia (tygodnie)</b> (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Odsetek odpowiedzi (%)</b> (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)
<b>Różnica w odsetku odpowiedzi (95% CI)</b>	8,3 (6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Mediana czasu do progresji (tygodnie)</b> (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = całkowita liczba leczonych pacjentów

CI = przedział ufności

W kolejnym randomizowanym badaniu III fazy, porównującym skuteczność topotekanu podawanego dożylnie (*iv.*) z cyklofosfamidem, doksorubicyną i winkrystyną (CAV) u pacjentów z nawrotowym, wrażliwym na chemioterapię drobnokomórkowym rakiem płuca, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 24,3% w grupie topotekanu w porównaniu do 18,3% w grupie CAV. Mediana czasu do progresji była podobna w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodnia i 12,3 tygodni). Mediana czasu przeżycia w obu grupach wyniosła odpowiednio 25 i 24,7 tygodni. Współczynnik ryzyka dla przeżycia grup pacjentów po podaniu dożylnym topotekanu względem CAV wyniósł 1,04 (95% CI: 0,78, 1,40).

Łączny odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem w badaniach u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, wrażliwym na chemioterapię pierwszego rzutu [n=480] wyniósł 20,2%. Mediana czasu przeżycia wyniosła 30,3 tygodnia (95% CI, 27,6 i 33,4).

W populacji pacjentów z opornym na leczenie rakiem drobnokomórkowym płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem wyniósł 4,0 %.

#### *Rak szyjki macicy*

Podczas randomizowanego badania porównawczego III fazy, prowadzonego przez Gynecological Oncology Group (GOG 0179), porównywano wyniki leczenia topotekaniem w skojarzeniu z cisplatiną (n=147) z samą cisplatiną (n=146) u pacjentek z histologicznie potwierdzonym przetrwałym, nawrotowym, lub będącym w stadium zaawansowania IVB raku szyjki macicy, którego leczenie chirurgiczne i (lub) radioterapią uznano za nieodpowiednie. Po korekcie analiz dokonanych w trakcie badania okazało się, że leczenie topotekaniem z cisplatiną w sposób istotny statystycznie poprawia ogólne przeżycie, w porównaniu z monoterapią cisplatiną (test log-rank, p=0,033).

**Tabela 2: Wyniki badania GOG-0179**

<b>Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat - ITT)</b>		
	<b>Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 co 21 dni</b>	<b>Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 + Topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> w dniach1-3 co 21 dni</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n= 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediana (95% CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank test; wartość p	0,033	
<b>Pacjentki nie leczone wcześniej cisplatyną i chemioradioterapią</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan/Cisplatyna</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n= 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediana (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	51 (0,31-0,82)	
<b>Pacjentki leczone wcześniej cisplatyną i chemioradioterapią</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan/Cisplatyna</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n= 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediana (95% CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	85 (0,59-1,21)	

U pacjentek z nawrotem w okresie do 180 dni (n=39) po chemioterapii z cisplatyną, mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 4,6 miesiąca (95% CI: 2,6; 6,1), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 4,5 miesiąca (95% CI: 2,9; 9,6) z współczynnikiem ryzyka 1,15 (0,59; 2,23). U pacjentek z nawrotem po upływie 180 dni (n=102) mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 9,9 miesiąca (95% CI: 7; 12,6), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 6,3 miesiąca (95% CI: 4,9; 9,5) z współczynnikiem ryzyka 0,75 (0,49; 1,16).

#### *Dzieci i młodzież*

Topotekan oceniano również w populacji pediatrycznej, jednak istnieją jedynie ograniczone dane, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Podczas prowadzonego na zasadzie otwartej badania u dzieci (n = 108, zakres wiekowy: od niemowlęstwa do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi nowotworami o charakterze litych guzów, podawano topotekan w dawce początkowej 2,0 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzonej reakcji na leczenie. Do leczonych w ten sposób nowotworów zaliczono mięsaka Ewinga/prymitywny guz neurektodermalny (PNET), nerwiaka płodowego (neuroblastoma), kostniaka zarodkowego (osteoblastoma) i mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (rhabdomyosarcoma). Działanie przeciwnowotworowe leku wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym. Toksyczności topotekanu u pacjentów pediatrycznych z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u osób dorosłych. W omawianym badaniu

46 pacjentów (43%) otrzymywało G-CSF w czasie 192 kursów terapii (42,1%), u 65 pacjentów (60%) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 kursów terapii (30,5%), zaś u 50 pacjentów (46%) przetaczano koncentrat płytkowy w czasie 159 kursów terapii (34,9%). Na podstawie danych dotyczących zahamowania czynności szpiku, będącego działaniem toksycznym ograniczającym wielkość możliwej do zastosowania dawki, ocenianej podczas badania farmakokinetycznego u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi ustalono, że maksymalna tolerowana dawka leku (MTD) wynosi 2,0 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę podczas stosowania G-CSF i 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę bez stosowania G-CFS (patrz punkt 5.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach 0,5 do 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30 minutowym wlewie, codziennie przez 5 dni, topotekan wykazywał wysoki klirens osoczowy 62 l/h (SD 22) odpowiadający w przybliżeniu 2/3 przepływu wątrobowego. Topotekan wykazywał również dużą objętość dystrybucji, około 132 l (SD 57) i stosunkowo krótki okres półtrwania 2-3 godziny. Porównanie parametrów farmakokinetycznych nie wykazało żadnych zmian w farmakokinetyce podczas podawania topotekanu przez 5 dni. Pole pod krzywą zwiększało się w przybliżeniu proporcjonalnie do zwiększania się dawki. Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych kumulacja topotekanu jest niewielka lub nie następuje. Nie stwierdzono również zmiany farmakokinetyki topotekanu po podaniu wielokrotnym. W badaniach przedklinicznych wykazano, że wiązanie topotekanu z białkami osocza jest małe (35%), a dystrybucja między komórkami krwi i osoczem jest prawie jednorodna.

### Metabolizm

Eliminację topotekanu u ludzi badano tylko częściowo. Głównym mechanizmem eliminacji topotekanu jest hydroliza pierścienia laktonowego do pochodnej karboksylowej o otwartym pierścieniu.

Metabolizm stanowi < 10% eliminacji topotekanu. Obecność N-demetylowej pochodnej, której aktywność wykazana w badaniach na komórkach jest podobna lub mniejsza od związku macierzystego, stwierdzana była w moczu, osoczu i kale. Stosunek wielkości pola powierzchni pod krzywą metabolit: związek macierzysty był ≤10% zarówno dla całkowitego topotekanu jak i laktonu. Zarówno metabolit O-glukuronidacji topotekanu jak i N-demetylową pochodną topotekanu wykryto w moczu.

### Eliminacja

Całkowity odzysk pochodnego materiału topotekanu po podaniu pięciu dobowych dawek topotekanu wynosił 71 do 76% dawki podanej dożylnie. Około 51% było wydalane w moczu jako całkowity topotekan a 3% jako N-demetylowa pochodna topotekanu. Wydalanie całkowitego topotekanu z kałem wynosiło 18%, natomiast 1,7% stanowiła pochodna N-demetylowa topotekanu. Ogólnie, N-demetylowa pochodna topotekanu stanowiła średnio mniej niż 7% (zakres 4-9%) całkowitego materiału pochodnego topotekanu wykrywanego w moczu i kale. O-glukuronid topotekanu i N-demetyl-O-glukuronid topotekanu w moczu stanowiły mniej niż 2,0%.

Badania prowadzone *in vitro* na mikrosomach wątroby człowieka wykazały powstawanie niewielkiej ilości pochodnej N-demetylowej topotekanu. *In vitro* topotekan nie hamuje ani ludzkich izoenzymów cytochromu P-450 takich, jak: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A lub CYP4A, ani ludzkich enzymów cytoplazmatycznych takich jak dihydropirymidyna czy oksydaza ksantynowa.

Podczas stosowania w skojarzeniu z cisplatyną (cisplatyna w dniu 1., topotekan w dniach od 1. do 5.), klirens topotekanu w dniu 5., w porównaniu z dniem 1. był zmniejszony (19,1 l/h/m<sup>2</sup> w porównaniu do 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n=9]) (patrz punkt 4.5).

## Szczególne grupy pacjentów

### Zaburzenia czynności wątroby

Wartości klirensu osocznego u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenia bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10,0 mg/dl) były zmniejszone do około 67% wartości w porównaniu do grupy kontrolnej. Okres półtrwania topotekanu był zwiększony o około 30%, ale nie obserwowano zmian w objętości dystrybucji. Osoczowy klirens całkowitego topotekanu (aktywnej i nieaktywnej postaci) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby był zmniejszony tylko o około 10% w porównaniu do kontrolnej grupy pacjentów.

### Zaburzenia czynności nerek

Wartość klirensu osocznego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) zmniejszała się do około 67% w porównaniu do grupy kontrolnej. Objętość dystrybucji była nieznacznie zmniejszona, a okres półtrwania zwiększał się o 14%. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek osoczowy klirens topotekanu był zmniejszony do 34% wartości w grupie kontrolnej. Średni okres półtrwania zwiększał się z 1,9 do 4,9 godzin.

### Wiek/masa ciała

W badaniu populacyjnym, czynniki takie jak wiek, masa ciała i wodobrzusze nie były istotnym czynnikiem wpływającym na klirens całkowitego topotekanu (postaci aktywnej i nieaktywnej).

### Dzieci i młodzież

Podczas dwóch badań oceniano właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego w 30-minutowym wlewie przez 5 dni. W jednym z tych badań stosowano dawki od 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc. do 2,4 mg/m<sup>2</sup> pc. u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat; n = 18), młodzieży (w wieku od 12 do 16 lat; n = 9) oraz u młodych osób dorosłych (w wieku od 16 do 21 lat; n = 9) z opornymi na leczenie guzami litymi. W drugim badaniu stosowano dawki od 2,0 mg/m<sup>2</sup> do 5,2 mg/m<sup>2</sup> pc. u dzieci (n = 8), młodzieży (n = 3) oraz u młodych osób dorosłych (n = 3) z białaczką. W żadnym z tych badań nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce topotekanu u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych z guzami litymi lub białaczką, tym niemniej dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie formułować jednoznaczne wnioski.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wyniku swojego mechanizmu działania, topotekan jest genotoksyczny w stosunku do komórek ssaków (komórki chłoniaka mysiego i ludzkie limfocyty) *in vitro* i mysich komórek szpiku kostnego *in vivo*. Topotekan wykazywał działanie letalne na zarodki i płody, kiedy był podawany szczurom i królikom.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej topotekanu u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic. Jednakże u samic obserwowano jajeczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego topotekanu.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas winowy

Kwas solny stężony (dla dobrania odpowiedniego pH)

Sodu wodorotlenek (dla dobrania odpowiedniego pH)

Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

## 6.3 Okres ważności

*Nieotwarte fiolki*

36 miesięcy

*Rozcieńczony roztwór*

Chemiczną i fizyczną stabilność użytkową wykazano dla okresu 30 dni w temperaturze 25°C w normalnych warunkach oświetlenia oraz w temperaturze 2-8°C w warunkach chronionych od światła. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca produkt leczniczy. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jałowych.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Topotecanum Accord o zawartości 1 ml koncentratu jest pakowany w fiolki o pojemności 2 ml ze szkła oranżowego typu I, zamknięte korkiem z gumy pokrytej fluoropolimerem z uszczelnieniem typu *Flip-off*, w tekturowym pudełku.

Produkt Topotecanum Accord o zawartości 4 ml koncentratu jest pakowany w fiolki pojemności 5 ml ze szkła oranżowego typu I, zamknięte korkiem z gumy pokrytej fluoropolimerem z uszczelnieniem typu *Flip-off*, w tekturowym pudełku.

Produkt dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Topotecanum Accord to sterylny koncentrat zawierający 1 mg topotekanu w 1 ml koncentratu oraz 4 mg topotekanu w 4 ml koncentratu.

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy poddać wizualnej ocenie na obecność cząstek stałych oraz odbarwień przed podaniem. Ten produkt leczniczy to klarowny, żółty roztwór. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych w roztworze produktu nie należy podawać. Aby otrzymać oczekiwane stężenie pomiędzy 25-50 µg/ml koncentrat należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) lub 5% roztworem glukozy (50 mg/ml) przed podaniem pacjentowi.

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego użytkowania przeciwnowotworowych produktów leczniczych, mianowicie:

- Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rozpuszczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- Wszelkie materiały użyte podczas podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, należy umieścić w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach.
- W razie przypadkowego kontaktu produktu ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody. Jeśli objawy podrażnienia utrzymują się, należy skontaktować się z lekarzem.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

20222

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.06.2012  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.08.2018

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18.09.2025