

## Переклад макету листка-вкладиша: Інформація для пацієнта

### Аккорд

### Листок-вкладиш до упаковки: інформація для пацієнта

### Топотеканум Аккорд 1 мг/мл, концентрат для розчину для інфузій Топотекан

**Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж почати використовувати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.**

Зберігайте цей листок. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.

- Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до лікаря, фармацевта чи медсестри.

- У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри. Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Дивіться розділ 4.

### Що міститься в цьому листку-вкладиші

1. Що таке Топотеканум Аккорд і для чого він використовується
2. Те, що вам потрібно знати, перш ніж отримати – Топотеканум Аккорд
3. Як використовувати Топотеканум Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Топотеканум Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

### 1. Що таке Топотеканум Аккорд і для чого він використовується

Топотеканум Аккорд допомагає знищити пухлини. Лікар або медсестра дадуть вам лікарський засіб у вигляді інфузії у вену (крапельниці) у лікарні.

Топотеканум Аккорд використовується для лікування:

- рака яєчників або дрібноклітинного раку легенів, який повернувся після хіміотерапії

- поширеного раку шийки матки, якщо хірургічне або променеве лікування неможливо. При лікуванні раку шийки матки розчин Топотеканум Аккорд для інфузій поєднують з іншим лікарським засобом, який називається цисплатинум.

Ваш лікар разом з Вами вирішить, чи є терапія Топотеканум Аккорд кращою, ніж подальше лікування за допомогою початкової хіміотерапії.

### 2. Те, що вам потрібно знати перед тим, як ви -отримаєте Топотеканум Аккорд

*Д/Т. Положенська*



**Ви не повинні отримувати Топотеканум Аккорд**

- якщо у Вас алергія на топотекан або будь-який з інших інгредієнтів цього препарату (перелічені в розділі 6).

- якщо Ви годуєте груддю

- якщо кількість клітин крові занадто низька. Ваш лікар скаже Вам, чи це так, на основі результатів останнього аналізу крові.

**Повідомте свого лікаря, якщо щось із цього стосується Вас.**

**Попередження та запобіжні заходи**

Поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, перш ніж приймати цей препарат:

- якщо у Вас є проблеми з нирками або печінкою. Можливо, вам знадобиться відкоригувати дозу Топотеканум Аккорд.

- якщо Ви вагітні або плануєте завагітніти. Дивіться розділ «Вагітність, годування груддю та фертильність» нижче.

- якщо Ви плануєте стати батьком дитини. Дивіться розділ «Вагітність, годування груддю та фертильність» нижче.

**Інші ліки та Топотеканум Аккорд**

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби, включаючи будь-які рослинні продукти або лікарські засоби, які відпускаються без рецепта.

**Не забудьте повідомити лікаря, якщо ви починаєте приймати будь-які інші лікарські засоби під час лікування Топотеканом Аккорд.**

**з їжею, напоями та алкоголем**

Немає відомої взаємодії між Топотеканом Аккорд та алкоголем. Однак Ви повинні уточнити у лікаря, чи доцільно Вам вживати алкоголь.

**Вагітність, годування груддю та фертильність**

Топотеканум Аккорд не рекомендується вагітним жінкам. Це може зашкодити дитині, зачатій до, під час або щонайменше через шість місяців після лікування. Слід використовувати ефективний метод контрацепції. Зверніться за порадою до лікаря. Не намагайтеся завагітніти, поки лікар не повідомить Вам, що це безпечно.

Пацієнти-чоловіки, які бажають стати батьком дитини, повинні звернутися до свого лікаря за порадою щодо планування сім'ї або лікування. Якщо Ваша партнерка завагітніла під час лікування, негайно повідомте лікаря.

*Dr. J. Tolomeo*



Не годуйте груддю, якщо Ви лікуєтеся Топотеканом Аккорд. Не починайте годування груддю, поки лікар не скаже Вам, що це безпечно.

### **Керування автомобілем та використання механізмів**

Топотеканум Аккорд може викликати у людей відчуття втоми. Якщо Ви відчуваєте втому або слабкість, не керуйте автомобілем та не керуйте механізмами.

### **Топотеканум Аккорд містить натрій**

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично «без натрію». Якщо Ваш лікар використовує розчин хлорида натрію для розведення Топотекану Аккорду, отримана доза натрію буде більшою.

### **3. Як використовувати**

Дозу Топотекану Аккорду, яку Вам призначають, визначає Ваш лікар на основі:

- розміру Вашого тіла (площа поверхні вимірюється в квадратних метрах)
- результатів аналізів крові, проведених до лікування
- захворювання, що лікується.

### **Рекомендована доза**

- Рак яєчників і дрібноклітинний рак легенів: 1,5 мг на квадратний метр поверхні тіла на добу. Ви будете лікуватися один раз на день протягом 5 днів. Ця схема лікування зазвичай повторюється кожні 3 тижні.
- Рак шийки матки: 0,75 мг на квадратний метр поверхні тіла на добу. Ви будете лікуватися один раз на день протягом 3 днів. Ця схема лікування зазвичай повторюється кожні 3 тижні.

При лікуванні раку шийки матки Топотеканум Аккорд поєднують з іншим лікарським засобом, який називається цисплатином. Ваш лікар визначить правильну дозу цисплатину.

### **Як готується Топотеканум Аккорд**

Топотеканум Аккорд випускається у вигляді концентрату для приготування розчину для інфузій. Перед застосуванням концентрат необхідно розбавити.

### **Як дається Топотеканум Аккорд**

*D. J. Taborovskis*

*Beif*

Лікар або медсестра дадуть Вам відповідну дозу Топотеканум Аккорду у вигляді інфузії (крапельниці). Зазвичай його капають у Вашу руку протягом приблизно 30 хвилин.

Лікування може відрізнятись в залежності від результатів регулярних аналізів крові.

### **Якщо ви припините приймати Топотеканум Аккорд**

Ваш лікар вирішить, коли припинити лікування.

### **4. Можливі побічні реакції**

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

### **Серйозні побічні реакції: повідомте лікаря**

**Дуже часто** (може вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- Ознаки інфекцій. Топотеканум Аккорд може зменшити кількість білих кров'яних тілець і знизити вашу стійкість до інфекції. Це навіть може бути небезпечним для життя. Ознаки включають:

- лихоманку
- серйозне погіршення загального стану
- місцеві симптоми, такі як біль у горлі або проблеми з сечовипусканням (наприклад, відчуття печіння під час сечовипускання, що може бути сечовою інфекцією)

- іноді сильний біль у животі, лихоманка та, можливо, діарея (рідко з кров'ю) можуть бути ознаками запалення кишечника (коліт)

**Нечасто** (може вражати до 1 з 1000 людей)

- Тяжкі алергічні або анафілактичні реакції, що спричиняють набряк губ, обличчя або шиї, що призводить до серйозних труднощів з диханням, шкірного висипу або кропив'янки, анафілактичного шоку (сильне зниження артеріального тиску, блідість, збудження, слабкий пульс, зниження свідомості).

- Запалення легенів (інтерстиціальна хвороба легенів): Ви найбільше схильні до ризику, якщо у вас є захворювання легенів, променеве лікування легенів або Ви раніше приймали ліки, які спричинили ураження легень. Ознаки включають:

- утруднення дихання
- кашель
- лихоманку.

**Негайно повідомте лікаря**, якщо у Вас з'явилися будь-які симптоми цих станів, оскільки може бути необхідною госпіталізація.

### **Інші побічні реакції:**

*Dr. J. Polyzos et al.*

*Dr. J. Polyzos*

**Дуже часто (може вражати більше ніж 1 з 10 осіб)**

- Загальне відчуття слабкості та втоми (тимчасова анемія). У деяких випадках може знадобитися переливання крові.
- Аномально низька кількість лейкоцитів (нейтропенія), яка може супроводжуватися лихоманкою та ознаками інфекцій (фебрильна нейтропенія)
- Незвичайні синці або кровотечі, спричинені зменшенням кількості клітин згортання крові. Це може призвести до сильної кровотечі від відносно невеликих травм, таких як невеликий поріз. Рідко це може призвести до більш сильної кровотечі (крововиливу). Порадьтеся зі своїм лікарем, як мінімізувати ризик кровотечі.
- Втрата ваги та втрата апетиту (анорексія); втома; слабкість.
- Нездорове відчуття у шлунку (нудота), потяг до випорожнення шлунка (блювання); діарея; біль у животі; запор.
- Запалення та виразки ротової порожнини, язика або ясен
- Висока температура тіла (лихоманка).
- Втрата волосся.

**Дуже часто (може вражати до 1 з 10 осіб)**

- Алергічні реакції або реакції гіперчутливості (включаючи висипання).
- Пожовтіння шкіри.
- Відчуття свербіжув.
- Погане самопочуття (нездужання).
- Дефіцит усіх трьох компонентів крові (еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів) крові (панцитопенія).

**Нечасто (може вражати до 1 з 1000 людей)**

- набряк, викликаний накопиченням рідини (ангіоневротичний набряк).
- Легкий біль і запалення в місці ін'єкції.
- висип з свербіжем (або кропив'янка).

**Рідко: (може вразити до 1 з 10 000 осіб)**

- Виділення крові в тканини (екстравазація).

**Частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними)**

Частота деяких побічних реакцій невідома (події зі спонтанних повідомлень, а частоту неможливо оцінити за наявними даними):

- Сильний біль у шлунку, нудота, блювання з кров'ю, чорний або кров'яний стілець (можливі симптоми перфорації шлунково-кишкового тракту).

*Д. Т. Колосовська*

*Вей*

- виразки у роті, утруднення ковтання, біль у животі, нудота, блювання, діарея, кривавий стілець (можливі ознаки та симптоми запалення внутрішньої оболонки рота, шлунка та/або кишки [запалення слизової оболонки]).

**Якщо Ви лікуєтесь від раку шийки матки, у Вас можуть виникнути побічні реакції від іншого препарату (цисплатину), який вам буде призначено разом із Топотеканум Аккорд. Ці реакції описані в інструкції для пацієнтів з цисплатином.**

### **Повідомлення про побічні реакції**

У разі появи побічних реакцій, у тому числі й тих, які не вказані у цьому листку-вкладиші, слід повідомити лікаря або фармацевта. Також про побічні реакції можна повідомити безпосередньо у Відділ моніторингу побічних реакцій на лікарські препарати Управління реєстрації лікарських препаратів, виробів медичного призначення і біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолімське 181С, 02-222 Варшава  
(Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa)  
Тел.: + 48 22 49 21 301, факс: + 48 22 49 21 309  
Інтернет-сторінка: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції також можна повідомити відповідальному суб'єкту. Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете збере більше інформації про безпечність препарату.

### **5. Як зберігати Топотеканум Аккорд**

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на флаконі та коробці після терміну придатності. Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Зберігати при температурі не вище 25°C

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Цей препарат призначений лише для одноразового застосування. Після відкриття продукт слід негайно використати для розведення.

Хімічна та фізична стабільність під час використання після розведення були продемонстровані протягом 30 днів при 25 °C за нормальних умов освітлення та при 2-8°C за умови захисту від світла.

З мікробіологічної точки зору, розведений розчин слід застосовувати негайно. Якщо розчин для інфузій не вводити одразу ж, за терміном та умовами його

*Dr J. Stojanowski*

*Beuf*

зберігання має стежити відповідальна особа (медичний персонал). Приготований розчин препарату необхідно використати не пізніше ніж протягом 24 годин і лише в тому випадку, якщо розчинення та розведення проводили в атестованих асептичних умовах, а температура зберігання приготованого розчину становила 2-8 °С.

Не викидайте лікарський засіб у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як викинути лікарський засіб, який Ви більше не використовували. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

## 6. Вміст упаковки та інша інформація

### Що містить Топотеканум Аккорд

- Діюча речовина - топотекану гідрохлорид. Кожен флакон з об'ємом концентрату 1 мл містить 1 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду). Кожен флакон з об'ємом концентрату 4 мл містить 4 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду).

- Допоміжні речовини: кислота винна (E334), вода для ін'єкцій та кислота хлористоводнева концентрована (E507) або натрію гідроксид (для регулювання рН).

### Як виглядає Топотеканум Аккорд та вміст упаковки

Препарат являє собою концентрат для розчину для інфузій.

Концентрат являє собою прозорий розчин жовтого кольору. Він заповнений у флакон з бурштинового скла, закритий гумовою пробкою з фторполімерним покриттям з відкидним ковпачком типу flip-off.

Кожен флакон об'ємом 1 мл містить 1 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду).

Кожен флакон об'ємом 4 мл містить 4 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду).

Цей лікарський засіб доступний у двох упаковках, які містять 1 або 5 флаконів.

### Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.

вулиця Тасмова, будинок 7,

Варшава, 02-677, Польща

### Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.

вул. Лутомерська 50, 95-200 Паб'яніце,

02-677, Польща

*D. J. Polowinski*

*Beuf*

Цей лікарський засіб дозволено в країнах-членах Європейської Економічної Зони (ЄЕЗ) під такими назвами:

Назва держави-члена	Назва лікарського засобу
Велика Британія	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Австрія	Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Бельгія	Topotecan Accord Healthcare 1 mg/ml Solution à Diluer pour Perfusion / concentraat voor oplossing voor infusie / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Болгарія	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Кіпр	Topotecan Accord Healthcare 1 mg Concentrate for Solution for Infusion
Чеська Республіка	Topotecan Accord 1 mg/ml Koncentrát pro Přípravu Infuzního Roztoku
Німеччина	Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Данія	Topotecan Accord
Естонія	Topotecan Accord 1 mg/ml
Греція	Τοποτεκάνη Accord 1 mg / ml Πυκνό Διάλυμα για έγχυση
Іспанія	Topotecán Accord 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Фінляндія	Topotecan Accord 1 mg/ml Infuusiokonsentraatti, Liuosta Varten/konzentrat till infusionsvätska, lösning
Франція	Topotecan Accord 1 mg/ml Solution à Diluer pour Perfusion
Угорщина	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Ірландія	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Італія	Topotecan Accord
Латвія	Topotecan Accord 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Литва	Topotecan Accord 1mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Мальта	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Польща	Topotecanum Accord
Нідерланди	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie
Норвегія	Topotecan Accord 1 mg/ml Konsentrat til infusjonsvæke

*D. L. Podolsky*

*Def*



Португалія	Topotecan Accord
Румунія	Topotecan Accord 1 mg / ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Словацька Республіка	Topotecan Accord 1 mg/ml concentrate for solution for infusion
Словенія	Topotekan Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
Швеція	Topotecan Accord 1 mg/ml Koncentrat till Infusionsvätska, Lösning

**Дата останнього перегляду листка-вкладиша: травень 2021**

*D. J. Kovalenko*

*Beuf*

Наведена нижче інформація призначена лише для медичних працівників

## Інструкції щодо приготування, зберігання та утилізації Топотеканум Аккорду

### Інструкція по розведенню

Концентрат є прозорим розчином жовтого кольору та містить 1 мг/мл топотекану. Подальше розведення відповідного об'єму концентрату розчином хлориду натрію 9 мг/мл, (0,9 %) для ін'єкцій або розчином глюкози 50 мг/мл (5 %) для ін'єкцій для досягнення кінцевої концентрації топотекану від 25 до 50 мкг/мл у розчині для інфузій.

### Зберігання розведеного розчину

Хімічна та фізична стабільність під час використання була продемонстрована протягом 30 днів при 25°C за нормальних умов освітлення та при 2-8°C за умови захисту від світла. З мікробіологічної точки зору, розведений розчин слід застосовувати негайно. Якщо розчин для інфузій не вводити одразу ж, за терміном та умовами його зберігання має стежити відповідальна особа (медичний персонал). Приготований розчин препарату необхідно використати не пізніше ніж протягом 24 годин і лише в тому випадку, якщо розчинення та розведення проводили в атестованих асептичних умовах, а температура зберігання приготованого розчину становила 2-8 °C.

### Обробка та утилізація

Необхідно дотримуватися звичайних процедур належного поведження та утилізації протипухлинних лікарських засобів:

- Персонал повинен бути навчений розводити лікарський засіб.
- Вагітний персонал не повинен працювати з цим лікарським засобом.
- Персонал, який працює з цим лікарським засобом під час розведення, повинен носити захисний одяг, включаючи маску, окуляри та рукавички.
- Усі предмети для введення або очищення, включаючи рукавички, повинні бути поміщені в пакети для утилізації відходів високої небезпеки для високотемпературного спалювання.
- При випадковому контакті зі шкірою або очима необхідно негайно змити великою кількістю води.

INP001

10 3120 2 6008900

(6008900) Дата: 19.05.21, 25.05.21, 28.05.21

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною*

*Д. І. Головатська*

*Бегларян Ануш*

## Листок-вкладиш до упаковки: інформація для пацієнта

### Топотеканум Аккорд 1 мг/мл, концентрат для розчину для інфузій Топотекан

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж почати використовувати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

Зберігайте цей листок. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.

- Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до лікаря, фармацевта чи медсестри.

- У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри. Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Дивіться розділ 4.

#### Що міститься в цьому листку-вкладиші

1. Що таке Топотеканум Аккорд і для чого він використовується
2. Те, що вам потрібно знати, перш ніж отримати – Топотеканум Аккорд
3. Як використовувати Топотеканум Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Топотеканум Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

#### 1. Що таке Топотеканум Аккорд і для чого він використовується

Топотеканум Аккорд допомагає знищити пухлини. Лікар або медсестра дадуть вам лікарський засіб у вигляді інфузії у вену (крапельниці) у лікарні.

Топотеканум Аккорд використовується для лікування:

- рака яєчників або дрібноклітинного раку легенів, який повернувся після хіміотерапії

- поширеного раку шийки матки, якщо хірургічне або променеве лікування неможливо. При лікуванні раку шийки матки розчин Топотеканум Аккорд для інфузій поєднують з іншим лікарським засобом, який називається цисплатинум.

Ваш лікар разом з Вами вирішить, чи є терапія Топотеканум Аккорд кращою, ніж подальше лікування за допомогою початкової хіміотерапії.

#### 2. Те, що вам потрібно знати перед тим, як ви -отримаєте Топотеканум Аккорд

**Ви не повинні отримувати Топотеканум Аккорд**

- якщо у Вас алергія на топотекан або будь-який з інших інгредієнтів цього препарату (перелічені в розділі 6).

*Dr. J. Polowinski*





Топотеканум Аккорд може викликати у людей відчуття втоми. Якщо Ви відчуваєте втому або слабкість, не керуйте автомобілем та не керуйте механізмами.

### **Топотеканум Аккорд містить натрій**

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично «без натрію». Якщо Ваш лікар використовує розчин хлорида натрію для розведення Топотекану Аккорду, отримана доза натрію буде більшою.

### **3. Як використовувати**

Дозу Топотекану Аккорду, яку Вам призначають, визначає Ваш лікар на основі:

- розміру Вашого тіла (площа поверхні вимірюється в квадратних метрах)
- результатів аналізів крові, проведених до лікування
- захворювання, що лікується.

### **Рекомендована доза**

- Рак яєчників і дрібноклітинний рак легенів: 1,5 мг на квадратний метр поверхні тіла на добу. Ви будете лікуватися один раз на день протягом 5 днів. Ця схема лікування зазвичай повторюється кожні 3 тижні.
- Рак шийки матки: 0,75 мг на квадратний метр поверхні тіла на добу. Ви будете лікуватися один раз на день протягом 3 днів. Ця схема лікування зазвичай повторюється кожні 3 тижні.

При лікуванні раку шийки матки Топотеканум Аккорд поєднують з іншим лікарським засобом, який називається цисплатином. Ваш лікар визначить правильну дозу цисплатину.

### **Як готується Топотеканум Аккорд**

Топотеканум Аккорд випускається у вигляді концентрату для приготування розчину для інфузій. Перед застосуванням концентрат необхідно розбавити.

### **Як дається Топотеканум Аккорд**

Лікар або медсестра дадуть Вам відповідну дозу Топотеканум Аккорду у вигляді інфузії (крапельниці). Зазвичай його капають у Вашу руку протягом приблизно 30 хвилин.

Лікування може відрізнитися в залежності від результатів регулярних аналізів крові.

*Dr. I. Golovatsky*



## Якщо ви припините приймати Топотеканум Аккорд

Ваш лікар вирішить, коли припинити лікування.

### 4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

#### Серйозні побічні реакції: повідомте лікаря

**Дуже часто** (може вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- Ознаки інфекцій. Топотеканум Аккорд може зменшити кількість білих кров'яних тілець і знизити вашу стійкість до інфекції. Це навіть може бути небезпечним для життя. Ознаки включають:

- лихоманку
- серйозне погіршення загального стану
- місцеві симптоми, такі як біль у горлі або проблеми з сечовипусканням (наприклад, відчуття печіння під час сечовипускання, що може бути сечовою інфекцією)

- іноді сильний біль у животі, лихоманка та, можливо, діарея (рідко з кров'ю) можуть бути ознаками запалення кишечника (коліт)

**Нечасто** (може вражати до 1 з 1000 людей)

- Тяжкі алергічні або анафілактичні реакції, що спричиняють набряк губ, обличчя або шиї, що призводить до серйозних труднощів з диханням, шкірного висипу або кропив'янки, анафілактичного шоку (сильне зниження артеріального тиску, блідість, збудження, слабкий пульс, зниження свідомості).

- Запалення легенів (інтерстиціальна хвороба легенів): Ви найбільше схильні до ризику, якщо у вас є захворювання легенів, променеве лікування легенів або Ви раніше приймали ліки, які спричинили ураження легень. Ознаки включають:

- утруднення дихання
- кашель
- лихоманку.

**Негайно повідомте лікаря**, якщо у Вас з'явилися будь-які симптоми цих станів, оскільки може бути необхідною госпіталізація.

#### Інші побічні реакції:

**Дуже часто** (може вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- Загальне відчуття слабкості та втоми (тимчасова анемія). У деяких випадках може знадобитися переливання крові.

- Аномально низька кількість лейкоцитів (нейтропенія), яка може супроводжуватися лихоманкою та ознаками інфекцій (фебрильна нейтропенія)

*Д-р І. Толочковська*

*Без*

- Незвичайні синці або кровотечі, спричинені зменшенням кількості клітин згортання крові. Це може призвести до сильної кровотечі від відносно невеликих травм, таких як невеликий поріз. Рідко це може призвести до більш сильної кровотечі (крововиливу). Порадьтеся зі своїм лікарем, як мінімізувати ризик кровотечі.
- Втрата ваги та втрата апетиту (анорексія); втома; слабкість.
- Нездорове відчуття у шлунку (нудота), потяг до випорожнення шлунка (блювання); діарея; біль у животі; запор.
- Запалення та виразки ротової порожнини, язика або ясен
- Висока температура тіла (лихоманка).
- Втрата волосся.

### **Дуже часто (може вражати до 1 з 10 осіб)**

- Алергічні реакції або реакції гіперчутливості (включаючи висипання).
- Пожовтіння шкіри.
- Відчуття свербіжжю.
- Погане самопочуття (нездужання).
- Дефіцит усіх трьох компонентів крові (еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів) крові (панцитопенія).

### **Нечасто (може вражати до 1 з 1000 людей)**

- набряк, викликаний накопиченням рідини (ангіоневротичний набряк).
- Легкий біль і запалення в місці ін'єкції.
- висип з свербіжем (або кропив'янка).

### **Рідко: (може вразити до 1 з 10 000 осіб)**

- Виділення крові в тканини (екстравазація).

### **Частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними)**

Частота деяких побічних реакцій невідома (події зі спонтанних повідомлень, а частоту неможливо оцінити за наявними даними):

- Сильний біль у шлунку, нудота, блювання з кров'ю, чорний або кров'яний стілець (можливі симптоми перфорації шлунково-кишкового тракту).
- виразки у роті, утруднення ковтання, біль у животі, нудота, блювання, діарея, кривавий стілець (можливі ознаки та симптоми запалення внутрішньої оболонки рота, шлунка та/або кишки [запалення слизової оболонки]).

**Якщо Ви лікуєтесь від раку шийки матки, у Вас можуть виникнути побічні реакції від іншого препарату (цисплатину), який вам буде призначено разом із**

*Д. Л. Коломєска*

*Фей*

Топотеканум Аккорд. Ці реакції описані в інструкції для пацієнтів з цисплатином.

### **Повідомлення про побічні реакції**

У разі появи побічних реакцій, у тому числі й тих, які не вказані у цьому листку-вкладиші, слід повідомити лікаря або фармацевта. Також про побічні реакції можна повідомити безпосередньо у Відділ моніторингу побічних реакцій на лікарські препарати Управління реєстрації лікарських препаратів, виробів медичного призначення і біоцидних препаратів.

Ал. Єрозолімське 181С, 02-222 Варшава  
(Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa)  
Тел.: + 48 22 49 21 301, факс: + 48 22 49 21 309

Інтернет-сторінка: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції також можна повідомити відповідальному суб'єкту.

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете збере більше інформації про безпечність препарату.

### **5. Як зберігати Топотеканум Аккорд**

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на флаконі та коробці після терміну придатності. Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Зберігати при температурі не вище 25°C

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Цей препарат призначений лише для одноразового застосування. Після відкриття продукт слід негайно використати для розведення.

Хімічна та фізична стабільність під час використання після розведення були продемонстровані протягом 30 днів при 25 °C за нормальних умов освітлення та при 2-8°C за умови захисту від світла.

З мікробіологічної точки зору, розведений розчин слід застосовувати негайно. Якщо розчин для інфузій не вводити одразу ж, за терміном та умовами його зберігання має стежити відповідальна особа (медичний персонал). Приготований розчин препарату необхідно використати не пізніше ніж протягом 24 годин і лише в тому випадку, якщо розчинення та розведення проводили в атестованих асептичних умовах, а температура зберігання приготованого розчину становила 2-8 °C.

*Dr J. Jankowska*

*Берг*



Не викидайте лікарський засіб у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як викинути лікарський засіб, який Ви більше не використовували. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

## 6. Вміст упаковки та інша інформація

### Що містить Топотеканум Аккорд

- Діюча речовина - топотекану гідрохлорид. Кожен флакон з об'ємом концентрату 1 мл містить 1 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду).

Кожен флакон з об'ємом концентрату 4 мл містить 4 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду).

- Допоміжні речовини: кислота винна (E334), вода для ін'єкцій та кислота хлористоводнева концентрована (E507) або натрію гідроксид (для регулювання рН).

### Як виглядає Топотеканум Аккорд та вміст упаковки

Препарат являє собою концентрат для розчину для інфузій.

Концентрат являє собою прозорий розчин жовтого кольору. Він заповнений у флакон з бурштинового скла, закритий гумовою пробкою з фторполімерним покриттям з відкидним ковпачком типу flip-off.

Кожен флакон об'ємом 1 мл містить 1 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду).

Кожен флакон об'ємом 4 мл містить 4 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду).

Цей лікарський засіб доступний у двох упаковках, які містять 1 або 5 флаконів.

### Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.

вулиця Тасмова, будинок 7,

Варшава, 02-677, Польща

### Виробник

Акорд Хелскеа Лімітед,

Сейдж Хаус, 319 Пінер Роад,

Норс Хароу HA1 4HF,

Велика Британія

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.

вул. Лутомерська 50, 95-200 Паб'яніце,

02-677, Польща

Акорд Хелскеа B.V.

вул. Вінхонтлаан 200,

3526 KB м. Утрехт,

*D. J. Głowacki*

*Beij*



Нідерланди	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie
Норвегія	Topotecan Accord 1 mg/ml Konsentrat til infusjonsvæke
Португалія	Topotecan Accord
Румунія	Topotecan Accord 1 mg / ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Словацька Республіка	Topotecan Accord 1 mg/ml concentrate for solution for infusion
Словенія	Topotekan Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
Швеція	Topotecan Accord 1 mg/ml Koncentrat till Infusionsvätska, Lösning

**Дата останнього перегляду листка-вкладиша: травень 2021**

*Dr. J. Polowinski*



Наведена нижче інформація призначена лише для медичних працівників

## Інструкції щодо приготування, зберігання та утилізації Топотеканум Акорду

### Інструкція по розведенню

Концентрат є прозорим розчином жовтого кольору та містить 1 мг/мл топотекану. Подальше розведення відповідного об'єму концентрату розчином хлориду натрію 9 мг/мл, (0,9 %) для ін'єкцій або розчином глюкози 50 мг/мл (5 %) для ін'єкцій для досягнення кінцевої концентрації топотекану від 25 до 50 мкг/мл у розчині для інфузій.

### Зберігання розведеного розчину

Хімічна та фізична стабільність під час використання була продемонстрована протягом 30 днів при 25°C за нормальних умов освітлення та при 2-8°C за умови захисту від світла. З мікробіологічної точки зору, розведений розчин слід застосовувати негайно. Якщо розчин для інфузій не вводити одразу ж, за терміном та умовами його зберігання має стежити відповідальна особа (медичний персонал). Приготований розчин препарату необхідно використати не пізніше ніж протягом 24 годин і лише в тому випадку, якщо розчинення та розведення проводили в атестованих асептичних умовах, а температура зберігання приготованого розчину становила 2-8 °C.

### Обробка та утилізація

Необхідно дотримуватися звичайних процедур належного поводження та утилізації протипухлинних лікарських засобів:

- Персонал повинен бути навчений розводити лікарський засіб.
- Вагітний персонал не повинен працювати з цим лікарським засобом.
- Персонал, який працює з цим лікарським засобом під час розведення, повинен носити захисний одяг, включаючи маску, окуляри та рукавички.
- Усі предмети для введення або очищення, включаючи рукавички, повинні бути поміщені в пакети для утилізації відходів високої небезпеки для високотемпературного спалювання.
- При випадковому контакті зі шкірою або очима необхідно негайно змити великою кількістю води.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

*Д. І. Головошевська*

## Коротка характеристика продукту

### 1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Топотеканум Аккорд

### 2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 1 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду).

Кожен флакон з об'ємом концентрату 1 мл містить 1 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду)

Кожен флакон з об'ємом концентрату 4 мл містить 4 мг топотекану (у вигляді гідрохлориду)

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

### 3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Концентрат для розчину для інфузій.

Прозорий розчин жовтого кольору без видимих сторонніх частинок. рН в діапазоні від 1,5 до 2,5 і осмолярність в діапазоні приблизно від 100 до 40 мОсм/літр.

### 4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

#### 4.1 Терапевтичні показання

Монотерапія топотеканом показана для лікування:

- Пацієнтів з метастатичною карциномою яєчників після неефективної терапії першої лінії або подальшої терапії.
- Пацієнтів з рецидивуючим дрібноклітинним раком легенів (ДРЛ), для яких повторне лікування схемою першої лінії не вважається доцільним (див. розділ 5.1).

Топотеканум Аккорд у комбінації з цисплатином показаний пацієнтам із рецидивуючим раком шийки матки після променевої терапії та пацієнтам із IVB стадією захворювання. Пацієнти, які раніше отримували цисплатин, потребують тривалого інтервалу без лікування, щоб виправдати лікування комбінацією (див. розділ 5.1).

#### 4.2 Дозування та спосіб застосування

*Dr. L. Povolotska*



Застосування топотекану слід обмежувати відділеннями, які спеціалізуються на проведенні цитотоксичної хіміотерапії. Топотеканум Аккорд слід застосовувати лише під наглядом лікаря, який має досвід застосування хіміотерапії (див. розділ 4,4).

### Дозування

Якщо Топотеканум Аккорд використовується в комбінації з цисплатином, слід ознайомитися з повною інформацією про призначення цисплатину. Перед введенням першого курсу топотекану у пацієнтів має бути початковий рівень нейтрофілів  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , кількість тромбоцитів  $100 \times 10^9/\text{л}$  та рівень гемоглобіну  $\geq 9$  г/дл (після гемотрансфузії, якщо необхідно).

### Рак яєчників і дрібноклітинний рак легенів

#### *Початкова доза*

Рекомендована доза топотекану становить  $1,5 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла на добу, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин щодня протягом 5 днів поспіль з інтервалом у 3 тижні між початком кожного курсу. При добрій переносимості лікування можна продовжувати до досягнення прогресу в лікуванні (див. розділи 4.8 та 5.1).

#### *Наступні дози*

Топотеканум Аккорд не слід повторно вводити, якщо кількість нейтрофілів не становить  $1 \times 10^9/\text{л}$ , кількість тромбоцитів становить  $100 \times 10^9/\text{л}$ , а рівень гемоглобіну становить 9 г/дл (після гемотрансфузії, якщо необхідно). Стандартною практикою для лікування нейтропенії у онкологічних хворих є або введення топотекану з іншими лікарськими засобами (наприклад, G-CSF (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор)), або зниження дози для підтримки кількості нейтрофілів.

Якщо зниження дози обрано для пацієнтів, у яких спостерігається тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) протягом 7 днів або більше, або тяжка нейтропенія, пов'язана з пропасницею чи інфекцією, або у яких лікування було відкладено через нейтропенію, дозу слід зменшити на  $0,25 \text{ мг/ м}^2/\text{добу}$  до  $1,25 \text{ мг/ м}^2/\text{добу}$  (або згодом до  $1,0 \text{ мг/ м}^2/\text{добу}$ , якщо необхідно).

Аналогічно слід зменшити дози, якщо кількість тромбоцитів падає нижче  $25 \times 10^9/\text{л}$ . У клінічних дослідженнях прийом топотекану припиняли, якщо дозу було знижено до  $1,0 \text{ мг/м}^2$ , і для усунення побічних реакцій було необхідним подальше зниження дози.

### Карцинома шийки матки

#### *Початкова доза*

Рекомендована доза топотекану становить  $0,75 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ , яку вводять у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії на 1, 2 та 3 дні. Цисплатин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії на 1 день у дозі  $50 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$  та після дози топотекану. Таку

*Д-р І.Т.Положенський*

*Белл*

схему лікування повторюють кожні 21 день протягом 6 курсів або доки буде прогресування захворювання.

#### *Наступні дози*

Топотеканум Аккорд не слід повторно вводити, якщо рівень нейтрофілів не досягне  $\geq 1,5 \times 10^9$ , кількість тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  і рівень гемоглобіну  $\geq 9$  г/дл (після гемотрансфузії, якщо необхідно).

Стандартною практикою для лікування у онкологічних хворих нейтропенії є або введення топотекану з іншими лікарськими засобами (наприклад, G-CSF (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор)), або зниження дози для підтримки кількості нейтрофілів.

Якщо зниження дози обрано для пацієнтів, у яких спостерігається тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) протягом 7 днів або більше, або тяжка нейтропенія, пов'язана з гарячкою чи інфекцією, або у яких лікування було відкладено через нейтропенію, дозу слід зменшити на 20 % до  $0,60 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$  для наступних курсів (або згодом до  $0,45 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ , якщо необхідно).

Аналогічно слід зменшити дозу, якщо кількість тромбоцитів падає нижче  $25 \times 10^9/\text{л}$ .

#### Особливі групи населення

##### *Пацієнти з порушеннями функції нирок*

##### *Моноterapia (рак яєчників і дрібноклітинний рак легенів)*

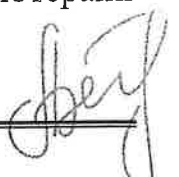
Досвід застосування топотекану пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну  $< 20$  мл/хв) недостатній. Застосування топотекану цій групі пацієнтів не рекомендується (див. розділ 4.4).

Обмежені дані вказують на те, що дозу слід зменшити пацієнтам із помірною нирковою недостатністю. Рекомендована доза топотекану для моноterapiї пацієнтам із раком яєчників або дрібноклітинним раком легенів та кліренсом креатиніну від 20 до 39 мл/хв становить  $0,75 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$  протягом 5 днів поспіль.

##### *Комбінована терапия (карцинома шийки матки)*

У клінічних дослідженнях із застосуванням топотекану в комбінації з цисплатином для лікування раку шийки матки терапію розпочинали лише у пацієнтів із рівнем сироваткового креатиніну  $\leq 1,5$  мг/дл. Якщо під час комбінованої терапії топотекан/цисплатин рівень креатиніну в сироватці крові перевищує 1,5 мг/дл, рекомендується ознайомитися з повною інформацією про призначення для отримання будь-яких порад щодо зменшення/продовження дози цисплатину. У разі припинення застосування цисплатину недостатньо даних щодо продовження моноterapiї топотеканом у пацієнтів з раком шийки матки.

*Д. І. Головошевський*



### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Невеликій групі пацієнтів з порушенням функції печінки (сироватковий білірубін від 1,5 до 10 мг/дл) внутрішньовенно вводили топотекан у дозі 1,5 мг/м<sup>2</sup>/добу протягом п'яти днів кожні три тижні. Спостерігалось зниження кліренсу топотекану. Проте, недостатньо даних для рекомендацій щодо дозування для цієї групи пацієнтів (див. розділ 4.4).

Досвід застосування топотекану пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки (сироватковий білірубін  $\geq 10$  мг/дл) внаслідок цирозу недостатній. Топотеканум Аккорд не рекомендується застосовувати цій групі пацієнтів (див. розділ 4.4).

### *Діти*

Доступні наразі дані описані в розділах 5.1 та 5.2, але рекомендацій щодо дозування не можна дати.

### Спосіб введення

Перед застосуванням топотекан необхідно додатково розвести (див. розділ 6.6).

### **4.3 Протипоказання**

- Тяжка реакція гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Період годування груддю (див. розділ 4.6).
- Тяжка супресія кісткового мозку перед початком першого курсу, про що свідчить початковий рівень нейтрофілів  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  та/або кількість тромбоцитів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ .

### **4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи щодо використання**

Гематологічна токсичність є дозозалежною, тому слід регулярно проводити повний аналіз крові, включаючи тромбоцити (див. розділ 4.2).

Як і інші цитотоксичні лікарські засоби, топотекан може спричинити тяжку мієлосупресію. Повідомлялося про мієлосупресію, що призводить до сепсису та летальних випадків через сепсис у пацієнтів, які отримували топотекан (див. розділ 4.8).

Нейтропенія, спричинена топотеканом, може спричинити нейтропенічний коліт. У клінічних дослідженнях топотекану повідомлялося про летальні випадки внаслідок нейтропенічного коліту. У пацієнтів із лихоманкою, нейтропенією та сумісною картиною болю в животі слід враховувати можливість нейтропенічного коліту.

Топотеканум Аккорд був пов'язаний з повідомленнями про інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ), деякі з яких були летальними (див. розділ 4.8). Основні фактори ризику включають ІЗЛ в анамнезі, фіброз легенів, рак легенів, вплив радіації на грудну клітку та використання пневмотоксичних речовин та/або колонієстимулюючих факторів. Пацієнтів слід контролювати на предмет наявності легеневих симптомів, що вказують на ІЗЛ (наприклад, кашель, лихоманку, задишку

*Д. П. Яковлевський*

*Фей*



та/або гіпоксію), а лікування топотеканом слід припинити, якщо буде підтверджено новий діагноз ІЗЛ.

Монотерапія топотеканом і топотекан у комбінації з цисплатином зазвичай асоціюються з клінічно значущою тромбоцитопенією. Це слід враховувати при призначенні топотекану, наприклад, якщо пацієнти з підвищеним ризиком кровотечі з пухлини розглядаються для лікування.

Як і слід було очікувати, пацієнти з низькою працездатністю (Poor performance status (PS), PS>1)) мають нижчий рівень відповіді та підвищену частоту ускладнень, таких як лихоманка, інфекція та сепсис (див. розділ 4.8). Точна оцінка стану працездатності під час проведення терапії важлива, щоб переконатися, що стан пацієнтів не погіршився до PS 3.

Досвід застосування топотекану пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв) або тяжким порушенням функції печінки (сироватковий білірубін 10 мг/дл) внаслідок цирозу недостатній. Застосування топотекану цим групам пацієнтів не рекомендується (див. розділ 4.2).

Невеликій групі пацієнтів з порушенням функції печінки (сироватковий білірубін від 1,5 до 10 мг/дл) внутрішньовенно вводили топотекан у дозі 1,5 мг/м<sup>2</sup>/добу протягом п'яти днів кожні три тижні. Спостерігалось зниження кліренсу топотекану. Однак для даної рекомендації щодо дози для цієї групи пацієнтів недостатньо даних (див. розділ 4.2).

Топотеканум Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто практично «без натрію». Однак, якщо для розведення Топотекан Аккорд перед введенням використовується розчин хлориду натрію (0,9 % вага/об'єм розчину хлориду натрію), тоді отримана доза натрію буде вищою.

#### 4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Дослідження фармакокінетичної взаємодії людини *in vivo* не проводилися.

Топотеканум Аккорд не інгібує ферменти P450 людини (див. розділ 5.2). У дослідженні в популяції з використанням внутрішньовенного введення одночасно з введенням гранісетрону, ондансетрону, морфіну або кортикостероїдів не виявило значного впливу на фармакокінетику загального топотекану (активної та неактивної форми).

При поєднанні топотекану з іншими хіміотерапевтичними засобами може знадобитися зниження доз кожного лікарського засобу для покращення переносимості. Однак при поєднанні з препаратами платини існує чітка взаємодія, залежна від послідовності, залежно від того, чи вводиться препарат платини на 1 чи 5 день дозування топотекану. Якщо цисплатин або карбоплатин вводять у 1-й день дозування топотекану, то для покращення переносимості слід призначати нижчу дозу кожного засобу порівняно з

*Д. І. Головатська*

*Фей*

дозою кожного препарату, яку можна призначити, якщо платиновий засіб вводиться на 5-й день курсу топотекану.

При застосуванні топотекану (0,75 мг/м<sup>2</sup>/добу протягом 5 днів поспіль) і цисплатину (60 мг/м<sup>2</sup>/добу у 1-й день) 13 пацієнткам з раком яєчників спостерігалось незначне збільшення AUC (12 %, n=9) та Стмах (23 %, n=11) було відзначено на 5 день. Вважається, що це підвищення мало ймовірно має клінічне значення.

#### **4.6 Фертильність, вагітність і лактація**

##### Жінки репродуктивного віку / Контрацепція у чоловіків і жінок

У доклінічних дослідженнях було показано, що топотекан спричиняє ембріофетальну летальність та вади розвитку (див. розділ 5.3). Як і інші цитотоксичні лікарські засоби, топотекан може завдати шкоди плоду, тому жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час та протягом щонайменше шести місяців після припинення лікування топотеканом.

Як і при будь-якій цитотоксичній хіміотерапії, пацієнтам, які отримують лікування топотеканом, необхідно повідомити, що вони або їхній партнер повинні використовувати ефективний метод контрацепції.

##### Вагітність

Якщо топотекан використовується під час вагітності, або якщо пацієнтка завагітніла під час терапії топотеканом, пацієнтку необхідно попередити про потенційну небезпеку для плода.

##### Годування груддю

Топотеканум Аккорд протипоказаний у період годування груддю (див. розділ 4.3). Хоча невідомо, чи проникає топотекан у грудне молоко людини, годування груддю слід припинити на початку терапії.

##### Фертильність

У дослідженнях репродуктивної токсичності на щурах не спостерігалось впливу на фертильність (див. розділ 5.3). Однак, як і інші цитотоксичні лікарські засоби, топотекан є генотоксичним і не можна виключати вплив на фертильність, включаючи чоловічу фертильність.

#### **4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами**

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводилось. Однак слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, якщо пацієнт протягом тривалого часу відчуває стомлюваність і астенію.

#### **4.8 Побічні реакції**

*Д. І. Толочковська*

*Фей*

У дослідженнях визначення дози за участю 523 пацієток із рецидивом раку яєчників та 631 пацієнта з рецидивом дрібноклітинного раку легенів виявлено, що токсичність, при обмеженні дози монотерапії топотеканом, є гематологічною. Токсичність була передбачуваною та оборотною. Ознак кумулятивної гематологічної або негематологічної токсичності не було.

Профіль безпеки топотекану у комбінації з цисплатином у клінічних дослідженнях раку шийки матки узгоджується з тим, що спостерігався при монотерапії топотеканом. Загальна гематологічна токсичність нижча у пацієнтів, які отримували топотекан у комбінації з цисплатином, порівняно з монотерапією топотеканом, але вища, ніж при монотерапії цисплатином.

Додаткові побічні реакції спостерігалися при застосуванні топотекану в комбінації з цисплатином, однак ці реакції спостерігалися при монотерапії цисплатином і не були пов'язані з топотеканом. Для отримання повного списку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням цисплатину, слід ознайомитися з інформацією в інструкціях з медичного застосування цисплатину.

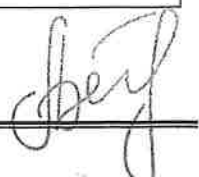
Інтегровані дані про безпеку монотерапії топотеканом наведені нижче.

Побічні реакції наведені нижче за класами систем органів і абсолютною частотою (усі зареєстровані події). За частотою виникнення визначено такі категорії: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

У кожній категорії побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

<b>Інфекції та інвазії</b>	
Дуже часто	Інфекція
Часто	Сепсис <sup>1</sup>
<b>З боку крові та лімфатичної системи</b>	
Дуже часто	Фебрильна нейтропенія, нейтропенія (див. «Порушення з боку шлунково-кишкового тракту») тромбоцитопенія
Часто	Панцитопенія
Частота	Тяжка кровотеча (пов'язана з тромбоцитопенією)
<b>З боку імунної системи</b>	
Часто	Реакція гіперчутливості, включаючи висипання
Рідко	Анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, кропив'янка
<b>З боку обміну речовин і харчування</b>	
Дуже часто	Анорексія (яка може мати тяжкий перебіг)

*Dr. J. Kolesovskiy*



<b>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</b>	
Рідко	Інтерстиціальні захворювання легенів (деякі випадки були
<b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>	
Дуже часто	Нудота, блювання та діарея (усі вони можуть бути важкими), запор, біль в животі <sup>2</sup> , мукозит
Частота невідома	Перфорація шлунково-кишкового тракту
<b>З боку гепатобіліарної системи</b>	
Часто	Гіпербілірубінемія
<b>З боку шкіри та підшкірних тканин</b>	
Дуже часто	Алопеція
Часто	Свербіж
<b>Загальні розлади та реакції у місці введення</b>	
Дуже часто	Пірексія, астенія, втома
Часто	Нездужання
Дуже рідко	Екстравазація <sup>3</sup>
Частота	Запалення слизової оболонки
<p><sup>1</sup> Повідомлялося про летальні випадки внаслідок сепсису у пацієнтів, які отримували топотекан (див. розділ 4.4).</p> <p><sup>2</sup> Повідомлялося, що нейтропенічний коліт, включаючи летальний нейтропенічний коліт, виникає як ускладнення нейтропенії, спричиненої топотеканом (див. розділ 4.4).</p> <p><sup>3</sup> Реакції були слабо виражені і, як правило, не потребували специфічної терапії.</p>	

Перераховані вище небажані явища можуть виникати з більшою частотою у пацієнтів із поганим станом працездатності (див. розділ 4.4).

Наведені нижче категорії, пов'язані з гематологічними та негематологічними побічними ефектами, представляють повідомлення про небажані явища, які вважаються пов'язаними/можливо пов'язаними з терапією топотеканом.

#### Гематологічні

**Нейтропенія:** тяжка (кількість нейтрофілів  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) протягом 1 курсу спостерігалась у 55 % пацієнтів тривалістю  $\geq 7$  днів – у 20 %; загалом – у 77 % пацієнтів (39 % курсів). У зв'язку з тяжкою нейтропенією лихоманка або інфекція виникали у 16 % пацієнтів протягом 1 курсу та загалом – у 23 % пацієнтів (6 % курсів). Медіана часу до початку тяжкої нейтропенії становила 9 днів, а середня тривалість – 7 днів. Тяжка нейтропенія тривала більше 7 днів у 11 % курсів загалом. Серед усіх

*Д. І. Головова*

*Фей*

пацієнтів, які отримували лікування у клінічних дослідженнях (включаючи як тих, хто мав тяжку нейтропенію, так і тих, у кого тяжка нейтропенія не розвинулася), у 11 % (4 % курсів) розвинулася лихоманка та у 26 % (9 % курсів) — інфекція. Крім того, у 5 % усіх пацієнтів, які отримували лікування (1 % курсів), розвинувся сепсис (див. розділ 4.4).

*Тромбоцитопенія:* тяжка (тромбоцити < 25 x 10<sup>9</sup>/л) у 25 % пацієнтів (8 % курсів); помірна (розмір тромбоцитів від 25,0 до 50,0 x 10<sup>9</sup>/л) у 25 % пацієнтів (15 % курсів). Тяжка тромбоцитопенія розвивалася в середньому через 15 діб і тривала в середньому 5 діб. Переливання тромбоцитів проводилось у 4 % курсів. Повідомлення про значні наслідки, пов'язані з тромбоцитопенією, включаючи летальні випадки внаслідок кровотечі з пухлини, були нечастими.

*Анемія:* від помірної до тяжкої (Hb 8,0 г/дл) спостерігалась у 37 % пацієнтів (14 % курсів). Переливання еритроцитів проводили 52 % пацієнтів (21 % курсів).

#### Негематологічні

Часто повідомлялося про негематологічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота (52 %), блювання (32 %) та діарея (18 %), запор (9 %) та запалення слизової оболонки (14 %). Частота тяжких (3 або 4 ступеня) нудоти, блювання, діареї та мукозиту становила 4, 3, 2 та 1 % відповідно.

Помірний біль у животі спостерігався у 4 % пацієнтів.

Втома спостерігалася приблизно у 25 %, а астенія – у 16 % пацієнтів, які отримували топотекан. Тяжка (3 або 4 ступінь) втома та астенія спостерігалися у 3С% випадків.

Тотальна або виражена алопеція спостерігалася у 30 % пацієнтів та часткова – у 15 % пацієнтів.

Іншими важкими явищами, які були зареєстровані як пов'язані або, можливо, пов'язані з лікуванням топотеканом, були анорексія (12 %), нездужання (3 %) та гіпербілірубінемія (1 %).

Були окремі повідомлення про реакції гіперчутливості, включаючи висип, кропив'янку, ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції. У клінічних дослідженнях повідомлялося про висипання у 4 % пацієнтів та свербіж у 1,5 % пацієнтів.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після дозволу на застосування лікарського засобу. Це дозволяє продовжити моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, наведену в Додатку V\*.

#### 4.9 Передозування

*Д. І. Пономаренко*

*Фей*

Повідомлялося про передозування у пацієнтів, які отримували внутрішньовенне введення топотекану (дозою, у 10 разів вищою за рекомендовану) та капсул топотекану (дозою, у 5 разів вищою за рекомендовану). Ознаки та симптоми, що спостерігалися після передозування, узгоджувалися з відомими побічними реакціями, пов'язаними з топотеканом (див. розділ 4.8). Основними ускладненнями передозування є пригнічення функції кісткового мозку та мукозит. Крім того, повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів при внутрішньовенному передозуванні топотекану.

Немає відомого антидоту при передозуванні топотекану. Подальше лікування повинно здійснюватися за клінічними показаннями або згідно з рекомендаціями національного токсикологічного центру, якщо це можливо.

## 5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

### 5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протипухлинні засоби, інші протипухлинні засоби.  
Код АТС: L01C E01.

#### Механізм дії

Протипухлинна активність топотекану включає інгібування топоізомерази-I, ферменту, що бере безпосередню участь у реплікації ДНК, оскільки він знімає торсіонну деформацію, що виникає перед рухомим розщепленням при реплікації. Топотеканум Аккорд пригнічує топоізомеразу-I шляхом стабілізації ковалентного комплексу ферменту і розщепленої нитки ДНК, що є проміжною ланкою каталітичного механізму. Клітинними наслідками пригнічення топоізомерази-I топотеканом є індукція протеїн-асоційованих поодиноких розривів ланцюга ДНК.

#### Клінічна ефективність і безпека

##### *Рецидив раку яєчників*

У порівняльному дослідженні топотекану та паклітакселу у пацієнтів, які раніше отримували хіміотерапію на основі платини від карциноми яєчників (n = 112 і 114 відповідно), частота відповіді (95 % CI) становила 20,5 % (13 %, 28 %) проти 14 % (8 %, 20 %) та медіана часу до прогресування становила 19 тижнів проти 15 тижнів (відношення ризику 0,7 [0,6, 1,0]) для топотекану та паклітакселу відповідно. Медіана загальної виживаності становила 62 тижні для топотекану проти 53 тижнів для паклітакселу (відношення ризиків 0,9 [0,6, 1,3]).

Рівень відповіді у всій програмі карциноми яєчників (n = 392, усі раніше отримували цисплатин або цисплатин і паклітаксел) становив 16 %. Середній час відповіді в клінічних дослідженнях становив 7,6-11,6 тижнів. У пацієнтів, рефрактерних або рецидивуючих протягом 3 місяців після терапії цисплатином (n = 186), рівень відповіді становив 10 %.

*Д. І. Погожєвський*

*Фей*

Ці дані слід оцінювати в контексті загального профілю безпеки лікарського засобу, зокрема значної гематологічної токсичності (див. розділ 4.8).

Було проведено додатковий ретроспективний аналіз даних від 523 пацієток із рецидивом раку яєчників. Загалом спостерігали 87 повних і часткових відповідей, причому 13 з них виникли під час циклів 5, 6 а 3 – після них. З пацієнтів, які отримували більше 6 циклів терапії, 91 % завершили дослідження, як було заплановано, або проходили лікування доки було прогресування захворювання, лише 3 % відмінили у зв'язку з побічними реакціями.

#### *Рецидив дрібноклітинного раку легенів (ДРЛ)*

У дослідженні III фази (дослідження 478) порівнювали пероральне застосування топотекану плюс найкращої підтримуючої терапії [best supportive care (BSC) [n=71] з лише BSC [n=70] у пацієнтів, у яких був рецидив після терапії першої лінії [середній час до прогресування [median time to progression - TTP] від першого застосування – лінія терапії: 84 дні для перорального топотекану + найкращої підтримуючої терапії, 90 днів для лише найкращої підтримуючої терапії] і для яких повторне лікування хімотерапією внутрішньовенно не вважалось доцільним. У групі, яка приймала пероральний топотекан плюс найкращу підтримуючу терапію, було статистично значуще покращення загальної виживаності порівняно з групою, яка приймала лише найкращу підтримуючу терапію (Logrank  $p=0,0104$ ). Нескоригований коефіцієнт ризику для групи, що приймала пероральний топотекан плюс найкращу підтримуючу терапію, порівняно з групою, що приймала тільки найкращу підтримуючу терапію, становив 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Медіана виживання у пацієнтів, які отримували пероральний топотекан + BSC, становила 25,9 тижнів [95 % C.I. 18,3, 31,6] порівняно з 13,9 тижнями [95 % C.I. 11,1, 18,6] для пацієнтів, які отримують тільки найкращу підтримуючу терапію [ $p=0,0104$ ].

Самостійні звіти пацієнтів про симптоми за допомогою відкритої оцінки показали постійну тенденцію щодо користі для симптомів перорального топотекану + найкращої підтримуючої терапії.

Одне дослідження фази 2 (дослідження 065) та одне дослідження фази 3 (дослідження 396) було проведено для оцінки ефективності перорального топотекану порівняно з внутрішньовенним топотеканом у пацієнтів, у яких був рецидив через  $\geq 90$  днів після завершення одного попереднього курсу хімотерапії (див. таблицю 1). Пероральне та внутрішньовенне введення топотекану було пов'язано з подібним полегшенням симптомів у пацієнтів з рецидивом чутливого дрібноклітинного раку легенів в самозвітах пацієнтів про відкриту оцінку шкали симптомів у кожному з цих двох досліджень.

**Таблиця 1. Підсумок виживання, швидкості відповіді та часу до прогресування у пацієнтів з дрібноклітинним раком легенів, які отримували топотекан перорально або внутрішньовенно**

*Д. І. Павловська*

*Фей*

	Дослідження 065		Дослідження 396	
	Пероральний топотекан	Внутрішньовенно топотекан	Пероральний топотекан	Внутрішньовенно топотекан
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Медіана виживання (тижні) (95 % ДІ)</b>	32.3 (26.3, 40.9)	25.1 (21.1, 33.0)	33.0 (29.1, 42.4)	35.0 (31.0, 37.1)
Коефіцієнт небезпеки (95 % ДІ)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
<b>Частота відповідей (%) (95 % ДІ)</b>	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>Різниця в швидкості відповідей (95 % ДІ)</b>	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
<b>Середній час до прогресування (тижні) (95 % ДІ)</b>	14.9 (8.3, 21.3)	13.1 (11.6, 18.3)	11.9 (9.7, 14.1)	14.6 (13.3, 18.9)
Коефіцієнт небезпеки (95 % ДІ)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = Загальна кількість пролікованих пацієнтів.

ДІ = Довірчий інтервал.

В іншому рандомізованому дослідженні III фази, в якому порівнювали внутрішньовенно введений топотекан з циклофосфамідом, доксорубіцином і вінкристином (CAV) у пацієнтів з рецидивом чутливого дрібноклітинного раку, загальна частота відповіді становила 24,3 % для топотекану порівняно з 18,3 % для групи CAV. Середній час до прогресування був подібним у двох групах (13,3 тижні та 12,3 тижні відповідно). Медіана виживаності для двох груп становила 25,0 і 24,7 тижнів відповідно. Коефіцієнт ризику для виживання при внутрішньовенному застосуванні топотекану щодо CAV становив 1,04 (95% СІ 0,78–1,40).

Частота відповіді на топотекан у комбінованій програмі дрібноклітинного раку легенів [n = 480] для пацієнтів із рецидивом захворювання, чутливих до терапії першої лінії, становила 20,2 %. Середня виживаність становила 30,3 тижні (95 % СІ: 27,6, 33,4).

У популяції пацієнтів з рефрактерним дрібноклітинним раком легенів (тих, хто не реагує на терапію першої лінії) частота відповіді на топотекан становила 4,0 %.

*Dr. J. F. Halperin*

*Dr. J. F. Halperin*



### Карцинома шийки матки

У рандомізованому порівняльному дослідженні III фази, проведеному групою гінекологічних онкологів (Gynaecologic Oncology Group - GOG 0179), топотекан плюс цисплатин (n=147) порівнювали з одним цисплатином (n=146) для лікування гістологічно підтвердженого персистуючого, рецидивуючого раку або карциноми IVB стадії шийки матки, де лікування за допомогою хірургічного втручання та/або опромінення не вважалось доцільним. Топотекан Аокорд плюс цисплатин мали статистично значущу перевагу щодо загальної виживаності порівняно з монотерапією цисплатином після коригування для проміжних аналізів (Log-rank p =0,033).

**Таблиця 2: Результати дослідження Дослідження GOG-0179**

<b>ІТТ населення (intention to treat population)</b>		
	<b>Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> на 1 день, кожен 21 день</b>	<b>Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> на 1+ день Топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup> на 1-3 дні, кожен 21 день</b>
<b>Виживання (місяці)</b>	<b>(n= 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Медіана (95 % ДІ)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Коефіцієнт небезпеки (95 % ДІ)	0.76 (0.59-0.98)	
Значення р рангу логарифму	0.033	
<b>Пацієнти без попередньої хіміотерапії цисплатином</b>		
	<b>Цисплатин</b>	<b>Топотекан/Цисплатин</b>
<b>Виживання (місяці)</b>	<b>(n= 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Медіана (95 % ДІ)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Коефіцієнт небезпеки (95 % ДІ)	0.51 (0.31, 0.82)	
<b>Пацієнти, які пройшли попередню хіміотерапію цисплатином</b>		
	<b>Цисплатин</b>	<b>Топотекан/Цисплатин</b>
<b>Виживання (місяці)</b>	<b>(n= 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Медіана (95 % ДІ)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Коефіцієнт небезпеки (95% ДІ)	0.85 (0.59, 1.21)	

*Д. І. Голосовська*

*Бей*

У пацієнтів (n=39) із рецидивом протягом 180 днів після хіміопроменевої терапії цисплатином середня виживаність у групі топотекану та цисплатину становила 4,6 місяців (95 % ДІ: 2,6, 6,1) проти 4,5 місяців (95 % ДІ: 2,69), для групи цисплатину з коефіцієнтом ризику 1,15 (0,59, 2,23). У цих пацієнтів (n=102) із рецидивом через 180 днів середня виживаність у групі топотекану плюс цисплатину становила 9,9 місяців (95% ДІ: 7, 12,6) проти 6,3 місяців (95% ДІ: 4,9, 9,5) для цисплатину діапазон з коефіцієнтом небезпеки 0,75 (0,49, 1,16).

### Діти

Топотеканум Аккорд також оцінювався в педіатричній популяції; однак доступні лише обмежені дані щодо ефективності та безпеки.

У відкритому дослідженні за участю дітей (n = 108, віковий діапазон: від немовлят до 16 років) з рецидивуючими або прогресуючими солідними пухлинами, топотекан призначали у початковій дозі 2,0 мг/м<sup>2</sup> у вигляді 30-хвилинної інфузії протягом 5 днів. повторювати кожні 3 тижні протягом до одного року залежно від відповіді на терапію. Включали типи пухлин: саркома Юінга/примітивна нейроектодермальна пухлина, нейробластома, остеобластома та рабдоміосаркома. Протипухлинна активність була продемонстрована насамперед у хворих на нейробластоми. Токсичність топотекану у педіатричних пацієнтів із рецидивуючими та рефрактерними солідними пухлинами була подібна до тих, що історично спостерігалися у дорослих пацієнтів. У цьому дослідженні сорок шість (43 %) пацієнтів отримували G-CSF (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) протягом 192 (42,1 %) курсів; 65 пацієнтів (60 %) отримали трансфузію еритроцитарної маси і 50 пацієнтам (46%) проводили трансфузію тромбоцитів протягом 139 і 159 курсів (30,5 % і 34,9 %) відповідно. На основі токсичності мієлосупресії, що обмежує дозу, максимальна переносима доза (MTD) була встановлена на рівні 2,0 мг/м<sup>2</sup>/добу з G-CSF і 1,4 мг/м<sup>2</sup>/добу без G-CSF у фармакокінетичному дослідженні у дітей з рефрактерними солідними пухлинами (див. розділ 5.2).

## **5.2 Фармакокінетичні властивості**

Після внутрішньовенного введення топотекану в дозах від 0,5 до 1,5 мг/м<sup>2</sup> у вигляді 30-хвилинної інфузії щодня протягом п'яти днів топотекан продемонстрував високий плазмовий кліренс 62 л/год (SD 22), що відповідає приблизно 2/3 кровотоку печінки. Топотеканум Аккорд також має високий об'єм розподілу, близько 132 л, (SD 57) і відносно короткий період напіввиведення 2-3 години. Порівняння фармакокінетичних параметрів не показало жодних змін у фармакокінетиці протягом 5 днів прийому препарату. Площа під кривою збільшувалася приблизно пропорційно збільшенню дози. При багаторазовому щоденному прийомі топотекан накопичується незначно або взагалі не накопичується, а також немає ознак зміни фармакокінетики після багаторазового прийому. Доклінічні дослідження показують, що зв'язування топотекану з білками плазми крові низьке (35 %), а розподіл між клітинами крові та плазмою був досить однорідним.

### Метаболізм

*Dr. L. Tolomeev*

*[Signature]*

Виведення топотекану лише частково досліджено у людей. Основним шляхом кліренсу топотекану був гідроліз лактонового кільця з утворенням карбоксилату з відкритим кільцем.

На метаболізм припадає < 10% виведеного топотекану. У сечі, плазмі та фекаліях було виявлено N-дезметильовий метаболіт, активність якого була подібна або менша, ніж вихідна речовина у клітинному аналізі. Середнє співвідношення метаболітів: вихідна AUC була < 10 % як для загального топотекану, так і для лактону топотекану. У сечі виявлено метаболіт топотекану та N-дезметилтопотекану, що протікає через O-глюкуронізацію.

### Виведення

Загальне виведення лікарського засобу після застосування топотекану у п'яти добових дозах становило 71-76 % дози, введеної внутрішньовенно. Приблизно 51 % виводилося у вигляді загального топотекану та 3 % у вигляді N-дезметилтопотекану із сечею. Виведення з калом загального топотекану становило 18 %, тоді як виведення з калом N-дезметилтопотекану становило 1,7 %. Загалом, метаболіт N-дезметил становив у середньому менше 7 % (діапазон 4-9 %) загального вмісту топотекану в сечі та калі. Топотекан-O-глюкуронід і N-дезметилтопотекан-O-глюкуронід у сечі становили менше 2,0 %.

Дані досліджень *in vitro* з використанням мікросом печінки людини вказують на утворення невеликої кількості N-деметильованого топотекану. *In vitro* топотекан не пригнічує ферменти системи цитохорму P450 людини - CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A або CYP4A, і не пригнічує цитозольні ферменти людини – дигідропіримідин або ксантиноксидазу.

У комбінації з цисплатином (цисплатин день 1, топотекан 1-5 дні) кліренс топотекану був знижений на 5 день порівняно з 1 днем (19,1 л/год/м<sup>2</sup> порівняно з 21,3 л/год/м<sup>2</sup> [n=9]) (див. розділ 4.5).

Особливі групи населення

### Порушення функції печінки

Плазмовий кліренс у пацієнтів з печінковою недостатністю (сироватковий білірубін від 1,5 до 10 мг/дл) знизився приблизно до 67 % порівняно з контрольною групою пацієнтів. Період напіввиведення топотекану збільшувався приблизно на 30 %, але чіткої зміни об'єму розподілу не спостерігалось. Загальний плазмовий кліренс загального топотекану (активної та неактивної форми) у пацієнтів з печінковою недостатністю зменшився лише приблизно на 10 % порівняно з контрольною групою пацієнтів.

### Порушення функції нирок

*Dr. I. Stoleva*

*Stoleva*

Плазмовий кліренс у пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 41-60 мл/хв) знизився приблизно до 67 % порівняно з пацієнтами контрольної групи. Об'єм розподілу дещо зменшився, і, таким чином, період напіввиведення збільшився лише на 14 %. У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю плазмовий кліренс топотекану був знижений до 34 % від значення у пацієнтів контрольної групи. Середній період напіввиведення збільшився з 1,9 години до 4,9 години.

### Вік/вага

У популяційному дослідженні ряд факторів, включаючи вік, вагу та асцит, не мали значного впливу на кліренс загального топотекану (активної та неактивної форми).

### Діти

У двох дослідженнях оцінювали фармакокінетику топотекану у вигляді 30-хвилинної інфузії протягом 5 днів. Одне дослідження включало діапазон доз від 1,4 мг/м<sup>2</sup> до 2,4 мг/м<sup>2</sup> у дітей (віком від 2 до 12 років, n = 18), підлітків (у віці від 12 до 16 років, n = 9) та молодих дорослих (у віці 16-21 рік, n = 9) з рефрактерними солідними пухлинами. Друге дослідження включало діапазон доз від 2,0 мг/м<sup>2</sup> до 5,2 мг/м<sup>2</sup> у дітей (n = 8), підлітків (n = 3) і молодих дорослих (n = 3) з лейкемією. У цих дослідженнях не було виявлено явних відмінностей у фармакокінетиці топотекану серед дітей, підлітків та молодих дорослих пацієнтів із солідними пухлинами або лейкемією, але дані занадто обмежені, щоб зробити певні висновки.

### **5.3 Доклінічні дані щодо безпеки**

Завдяки механізму дії топотекан є генотоксичним для клітин ссавців (клітин лімфоми миші та лімфоцитів людини) *in vitro* та клітин кісткового мозку мишей *in vivo*. Було також показано, що топотекан викликає ембріофетальну летальність при введенні щурам і кроликам.

У дослідженнях репродуктивної токсичності топотекан на щурах не впливав на фертильність самців або самок; однак у самок спостерігали суперовуляцію та дещо збільшені передімплантаційні втрати.

Канцерогенний потенціал топотекану не вивчався.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ**

### **6.1 Список допоміжних речовин**

кислота винна (E334)

кислота хлористоводнева концентрована (для регулювання рН) (E507)

натрію гідроксид (для регулювання рН)

вода для ін'єкцій

### **6.2 Несумісності**

*Д. І. Столюковський*

*Фей*

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

### 6.3 Термін придатності

Нерозкриті флакони  
36 місяців.

#### *Розведений розчин*

Хімічна та фізична стабільність під час використання була продемонстрована протягом 30 днів при 25°C за нормальних умов освітлення та при 2-8°C за умови захисту від світла. З мікробіологічної точки зору, розведений розчин слід застосовувати негайно. Якщо розчин для інфузій не вводити одразу ж, за терміном та умовами його зберігання має стежити відповідальна особа (медичний персонал). Приготований розчин препарату необхідно використати не пізніше ніж протягом 24 годин і лише в тому випадку, якщо розчинення та розведення проводили в атестованих асептичних умовах, а температура зберігання приготованого розчину становила 2-8 °C.

### 6.4 Особливі заходи безпеки при зберіганні

Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігайте в оригінальній упаковці для захисту від світла. Умови зберігання після розведення лікарського засобу див. у розділі 6.3.

### 6.5 Характер та вміст контейнера

Топотеканум Аккорд 1 мг/мл, 1 мл поставляється у флаконах із бурштинового скла ємністю 2 мл типу I, закритий 13 мм гумовою пробкою з фторполімерним покриттям і 13 мм відкидним ковпачком королівського синього кольору.

Топотеканум Аккорд 1 мг/мл, 4 мл поставляється у флаконах із бурштинового скла типу I ємністю 5 мл, закритий 13 мм гумовою пробкою з фторполімерним покриттям і 13 мм відкидним ковпачком синього кольору.

Топотеканум Аккорд розчин для інфузій випускається в пачках, що містять 1 флакон і 5 флаконів.

Не всі розміри упаковок можуть бути у продажу.

### 6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Топотеканум Аккорд надається у вигляді стерильного концентрату, що містить 1 мг топотекану в 1 мл розчину та 4 мг топотекану в 4 мл розчину.

Перед застосуванням парентеральні лікарські засоби необхідно візуально перевірити на наявність твердих частинок і зміну кольору. Цей лікарський засіб являє собою

*Dr. I. J. Golovinskiy*

*[Signature]*

прозорий розчин жовтого кольору. При появі видимих частинок продукт не слід вводити. Потрібне подальше розведення розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) або розчином глюкози 50 мг/мл (5 %) для ін'єкцій для отримання кінцевої концентрації від 25 до 50 мкг/мл перед введенням пацієнту.

Слід прийняти звичайні процедури для належного поводження та утилізації протипухлинних лікарських засобів, а саме:

- Персонал повинен бути навчений готувати лікарський засіб.
- Вагітний персонал не повинен працювати з цим лікарським засобом.
- Персонал, який працює з цим лікарським засобом під час розведення, повинен носити захисний одяг, включаючи маску, окуляри та рукавички.
- Усі предмети для введення або очищення, включаючи рукавички, слід помістити в пакети для утилізації відходів високого ризику для високотемпературного спалювання.
- При випадковому попаданні на шкіру або в очі слід негайно змити великою кількістю води. При тривалому роздратуванні слід звернутися до лікаря.
- Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

## **7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.  
вулиця Тасмова, будинок 7,  
Варшава, 02-677, Польща

## **8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

20222

## **9. ДАТА ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ / ДАТА ПОНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Дата видачі першого реєстраційного посвідчення: 06.06.2012

Дата останнього подовження реєстраційного посвідчення: 22.08.2018

## **10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ**

10.05.2021

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною*



*Д. І. Голованова*

UA/19819/01/02  
lip 29.12.2022 53

Artwork No.	-	Colour Used	
Customer	Accord		Pantone Black
Description	Topotecan RTU		
Market	PL		
Language	PL		
Size	170 x 550 mm (PIL)		
Min. Font Size	8		
Version No.	7 (Page 1 of 2) (B/C15)		
Date	03.08.18 (Topotecan RTU (ACC-PL) (B505-PL))		
Prepared By	Regulatory Affairs	Checked By	Regulatory Affairs
Approved By	Quality Assurance		
Digitally signed by Riddhi Rathod Rathod Date: 2023.08.03 15:54:44 +05'30'		Digitally signed by Rishi Tiwari Rishi Tiwari Date: 2023.08.03 15:54:44 +05'30'	
Digitally signed by Gaurav Gaurav Date: 2023.08.03 15:54:44 +05'30'			



Ulotki dołączone do opakowania: Informacja dla pacjenta

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

Topotecanum

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nawiąże się łączyłki z objawów niepożądanych lub wystąpią jakikolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. Patrz punkt 4.

- Splę treści ulotki:
1. Co to jest lek Topotecanum Accord i w jakim celu się go stosuje
  2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Topotecanum Accord
  3. Jak stosować lek Topotecanum Accord
  4. Możliwe działania niepożądane
  5. Jak przechowywać lek Topotecanum Accord
  6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Topotecanum Accord i w jakim celu się go stosuje

**Co to jest lek Topotecanum Accord:**  
Lek Topotecanum Accord pomaga walczyć z niektórymi nowotworami. Lek jest podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę, w postaci infuzji dożylnych (ropłówek).

**W jakim celu stosuje się lek Topotecanum Accord**  
Topotecanum Accord stosuje się w leczeniu:  
- raka jajnika oraz drabnokomorowego raka płuca w przypadku wystąpienia nawrotu po chemioterapii  
- zaawansowanego raka szyjki macicy w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Podczas leczenia raka szyjki macicy, lek Topotecanum Accord w postaci roztworu do infuzji stosuje się w połączeniu z innym lekiem, zwanym cisplatyną.

Lekarz zdecyduje wraz z pacjentem czy lepiej zastosować terapię lekami Topotecanum Accord czy też kontynuować chemioterapię stosowaną początkowo.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Topotecanum Accord

**Kiedy NIE stosować leku Topotecanum Accord**

- jeśli pacjent ma uczulenie na topotecan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli pacjentka karmi piersią,
- jeśli liczba krwinek jest za mała. Lekarz udzieli informacji na ten temat w oparciu o wyniki ostatniego badania krwi.

Należy poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z tych okoliczności dotyczy pacjenta.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**  
Przed rozpoczęciem stosowania Topotecanum Accord należy powiadomić lekarza jeśli:  
- w pacjenta występuje choroba nerek lub wątroby. Może zaistnieć potrzeba dostosowania dawki leku Topotecanum Accord,  
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Patrz punkt 6. Ciąta, karmienie piersią i wpływ na płodność\* poniżej.  
- jeśli pacjent planuje zaszczepić ojcem dziecka. Patrz punkt 6. Ciąta, karmienie piersią i wpływ na płodność\* poniżej.

**Topotecanum Accord a inne leki**  
Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o preparatach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent planuje przyjmować inne leki w trakcie leczenia lekiem Topotecanum Accord.

**Topotecanum Accord z jedzeniem, pićm lub alkoholem**  
Nie jest znane oddziaływanie leku Topotecanum Accord z alkoholem. Należy jednak zasięgnąć opinii lekarza na temat możliwości picia alkoholu.

**Ciąta, karmienie piersią i wpływ na płodność**  
Nie zaleca się podawania leku Topotecanum Accord kobietom w ciąży, gdyż może on uszkodzić dziecko poczęte przed, w trakcie lub sześć miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy próbować zajść w ciążę dopóki lekarz nie stwierdzi, że jest to bezpieczne.  
Jeśli mężczyzna planuje związać ojcem dziecka, powinien zasięgnąć porady lekarza w zakresie planowania rodziny lub sposobu leczenia. Jeśli podczas leczenia partnerka pacjentki zajdzie w ciążę, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

**W czasie stosowania leku Topotecanum Accord nie wolno karmić piersią.** Nie należy ponownie rozpoczynać karmienia piersią, dopóki lekarz nie stwierdzi, że jest to bezpieczne.

**Przewodzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**  
Lek Topotecanum Accord może wywoływać zmęczenie. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

**Sporządzanie roztworu**  
Koncentrat jest roztworem barwy żółtej i zawiera 1 mg topotecanu w 1 ml.  
Aby otrzymać oczekiwane stężenie poniżej 25-50 µg/ml koncentrat należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu (0 mg/ml) lub 5% roztworem glukozy (50 mg/ml) przed podaniem pacjentowi.

urządzeń mechanicznych, jeśli występuje uczucie zmęczenia lub osłabienia.

Lek Topotecanum Accord zawiera sod. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jeśli lekarz użyje roztworu soli fizjologicznej do rozcieńczenia leku Topotecanum Accord, otrzymana dawka sodu będzie większa.

#### 3. Jak stosować lek Topotecanum Accord

**Dawka leku Topotecanum Accord jest ustalana przez lekarza w zależności od:**

- wielkości ciała pacjenta (ciężar powierzchni mierzonej w metrach kwadratowych) oraz
- wyników badań krwi przeprowadzonych przed rozpoczęciem leczenia oraz
- leczonych chorób.

**Zazwyczaj stosowana dawka**  
Rak jajnika oraz drabnokomorowy rak płuca: 1,5 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała na dobę. Lek podawany jest raz na dobę przez 3 dni. Taki schemat leczenia powtarzany jest zazwyczaj co 3 tygodnie.  
Rak szyjki macicy: 0,75 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała na dobę. Lek podawany jest raz na dobę przez 3 dni. Taki schemat leczenia powtarzany jest zazwyczaj co 3 tygodnie.  
Podczas leczenia raka szyjki macicy lek Topotecanum Accord stosuje się w połączeniu z innym lekiem, zwanym cisplatyną. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę cisplatyny.

**W jaki sposób przygotowany jest lek Topotecanum Accord**  
Lek Topotecanum Accord przygotowany jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat należy rozcieńczyć przed podaniem.

Jeśli podawany jest lek Topotecanum Accord Lekarz lub pielęgniarka podaje odpowiednią dawkę leku Topotecanum Accord w postaci infuzji do żyły (ropłówek). Ropłówka jest zazwyczaj podawana do żyły końcowej górnej w czasie około 30 minut.  
Sposób leczenia może zostać zmieniony w zależności od wyników regularnie wykonywanych badań krwi.

**Przerwanie stosowania leku Topotecanum Accord**  
Lekarz zdecyduje kiedy należy przerwać leczenie.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane: należy powiadomić lekarza

- Barczo często występujące działania niepożądane: występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów
- Objawy zakrzepic: Lek Topotecanum Accord może zmniejszać liczbę białych krwinek i zmniejszać odporność na zakażenia. Może to powodować zagrożenie dla życia.  
Objawy objawiają:  
- gorączką  
- poważne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia  
- objawy miejscowe, takie jak zapalenie gardła lub otępienie ze strony dróg moczowych (np. pieczenie podczas oddawania moczu, które może być objawem zakażenia dróg moczowych)  
- silnym bólem brzucha, gorączką i ewentualnie biegunką (rzadko krwawą), które mogą być objawami zapalenia jelita (zapalenie okrężnicy).

- Rzadko występujące działania niepożądane: występują u 1 na 1000 pacjentów
- Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne powodujące obrzęk warg, twarzy lub szyi, mogące powodować trudności w oddychaniu, wysypkę lub pokrzywkę, wtęże, anafilaktyczny szok, obrzęk błon śluzowych, świszczący oddech, powiększenie, słaby puls, zmniejszona świadomość.  
- Zapalenie płuc (bólmięśniowa choroba płuc): Największe ryzyko dotyczy pacjentów z historią choroby płuc, poddawanych w przeszłości największemu plus promieniowaniem jonizującym lub leczonych lekami, które spowodowały uszkodzenie płuc. Objawy obejmują:  
- trudności w oddychaniu  
- kaszel  
- gorączkę

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek z powyższych objawów, gdyż może być konieczne leczenie szpitalne.

Inne działania niepożądane:

- Barczo często występujące działania niepożądane: występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów
- **Objawy zmęczenia i osłabienia (przemijające niedokrwistość).** W niektórych przypadkach może być konieczne przeliczenie krwi.  
- **Niska liczba białych krwinek (neutropenia),** której może towarzyszyć gorączka i objawy zakażenia (gorączka neutropeniczna)  
- **Nietypowe zmniejszenie lub krwawienie,** spowodowane zmniejszeniem liczby komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie. Może to prowadzić do nienależytego krwawienia po stosunkowo niewielkich urazach, takich jak niewielkie skaleczenia. Rzadko może wystąpić barczo nasilone krwawienie (krwotok). Należy poradzić się lekarza, jak zmniejszyć ryzyko krwawienia.  
- **Zmniejszenie masy ciała i utrata apetytu (jedłowierci),** zmęczenie, osłabienie.  
- **Nudności (mdłości),** wymioty, biegunka, ból brzucha, zaparcie  
- **Stany zapalne i owrzodzenie jamy ustnej,** języka lub dziąseł  
- **Podwyższenie temperatury ciała (gorączka)**  
- **Wypalenie włosów**

Przechowywanie przygotowanego roztworu Chemiczną i fizyczną stabilność użytkową wykazuje 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 użyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca lek. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І.

Artwork No.	-	Colour Used	<input checked="" type="checkbox"/> Pantone Black
Customer	Accord		
Description	Topotecan RTU		
Market	PL		
Language	PL		
Size	170 x 550 mm (PIL)		
Min. Font Size	8		
Version No.	7 (Page 2 of 2) (08/017)		
Date	03.08.18 (Topotecan RTU (ACC-PL)005-PIL)		
Prepared By	Checked By	Approved By	
Riddhi Rathod	Rishi Tiwari	Gaurav	

Część występująca działania niepożądane: występują rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów

- Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości (w tym wysypka)
- Złote zabarwienie skóry
- Świądzenie
- Złe samopoczucie
- Niedobór komórek krwi (krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi) (pancytopenia)

Rzadko występujące działania niepożądane: występują częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów

- Ciężkie spowolniony nagromadzeniem płynu (obrzęk naczyń włosowatych)
- Niewielki ból / zapalenie w miejscu podania
- Świądząca wysypka (lub pokrzywka)

Bardzo rzadkie działania niepożądane: występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów

- Wylęw krwi do tkanek (wyciecznienie)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość występowania niektórych działań niepożądanych jest rozstraszona (działania pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz ich częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

- Ciężki ból brzucha, nudności, wymioty, czarna lub krwawa stolica (możliwe objawy perforacji jelita lub jędra),
- Zwężenie ust,
- Trudności z polykaniem,
- Ból brzucha,
- Nudności,
- Wymioty,
- Biegunka, krwawe stolice (możliwe objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, jelitka i / lub jędra).

Podczas leczenia raka szyjki macicy, mogą wystąpić działania niepożądane ze strony inwazyjnego leku (nieplanowany stosowanie jednocześnie z lekiem Topotecanum Accord. Te działania niepożądane zostały opisane w ulotce dla pacjenta dotyczącej cisplatyny.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działania 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. Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Topotecanum Accord**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lekowym lub po EXP na etykiecie folki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Produkt przeznaczony do jednorazowego użycia. Po otwarciu należy niezwłocznie rozstrzelnić.

Chemicznie i fizycznie 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 zdjąć natychmiast. Jeżeli roztwór nie jest podany od razu, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca lek. Okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że roztwór został rozstrzelony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jelowych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**6. Zawartość opakowania i Inne informacje**

Co zawiera lek Topotecanum Accord

- Substancją czynną leku jest chlorowoderek topotekanu.
- Pozostałe składniki to: kwas wibowy, kwas solny słabony (dla dobrania odpowiedniego poziomu pH) lub sodu wodorodanek (dla dobrania odpowiedniego poziomu pH) oraz woda do wadzykowania.

Jak wygląda lek Topotecanum Accord i co zawiera opakowanie

Lek Topotecanum Accord ma postać koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji. Koncentrat jest klarownym roztworem barwy żółtej.

Lek Topotecanum Accord jest pakowany w folki ze szkła szarego typu I, zamknięte korkiem z gumy pokrytej fluoropolimerem z uszczelnieniem typu flip-off.

Każda folka o objętości 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku). Każda folka o objętości 4 ml koncentratu zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).

Produkt dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 lub 5 foliek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca i Importer:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., ul. Lutomierska 50, 95-200 Pabianice

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Kraj Członkowski	Nazwa produktu leczniczego
Wielka Brytania	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Austria	Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Belgia	Topotecan Accord Healthcare 1 mg/ml Solution à Diluer pour Perfusion / concentrat voor oplossing voor infusie / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Bulgaria	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Cypr	Topotecan Accord Healthcare 1 mg Concentrate for Solution for Infusion
Republika Czeska	Konzentrat pro Připravu Infuzníh Rastuků
Niemcy	Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dania	Topotecan Accord
Estonia	Topotecan Accord 1 mg/ml
Grecja	Τοπτεκανίνης Accord 1 mg / ml Πυκνό Σόλυμα για Ένfyση
Hiszpania	Topotecan Accord 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Finlandia	Topotecan Accord 1 mg/ml Infusioonkoncentraatti, Liiuosta Vartenkoncentraatti til infusionsvätska, infusing
Francia	Topotecan Accord 1 mg/ml Solution à Diluer pour Perfusion
Węgry	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Irlandia	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Włochy	Topotecan Accord
Łotwa	Topotecan Accord 1 mg/ml koncentrāts infūzijas šķīduma pagatavošanai
Litwa	Topotecan Accord 1mg/ml koncentratas infuzijam tirpikui
Malta	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Polska	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrat voor Oplossing voor Infusie
Holandia	Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat til infusionsvætska, Lösnng
Norwegia	Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat til infusionsvætska
Portugalia	Topotecan Accord
Rumunia	Topotecan Accord 1 mg / ml concentrat pentru solutie perfuzabila.
Słowacja	Topotecan Accord 1 mg/ml concentrate for solution for Infusion
Słowenia	Topotecan Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopno za infundiranje
Szwecja	Topotecan Accord 1 mg/ml Koncentrat til infusionsvætska, Lösnng

Data ostatniej aktualizacji ulotki: maj 2021

chyba że roztwór został rozstrzelony w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach jelowych.

Postępowanie z lekiem i uoswanie jego pozostałości

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego postępowania z przeciwnowotworowymi lekami i uoswienia ich pozostałości:

- 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 rozcieplania 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 workach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukankę obficie bieżącą wodą.



IMP001  
18 1720 2 020800

КОПИЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І.



**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

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

*Topotecanum*

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Topotecanum Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Topotecanum Accord
3. Jak stosować lek Topotecanum Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Topotecanum Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest Topotecanum Accord i w jakim celu się go stosuje**

**Co to jest lek Topotecanum Accord:**

Lek Topotecanum Accord pomaga niszczyć komórki nowotworowe. Lek jest podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę, w postaci infuzji dożylniej (kroplówki).

**W jakim celu stosuje się lek Topotecanum Accord**

Topotecanum Accord stosuje się w leczeniu:

- raka jajnika oraz drobnokomórkowego raka płuca w przypadku wystąpienia nawrotu po chemioterapii
- zaawansowanego raka szyjki macicy w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie chirurgiczne lub radioterapia. Podczas leczenia raka szyjki macicy, lek Topotecanum Accord w postaci roztworu do infuzji stosuje się w połączeniu z innym lekiem, zwanym cisplatiną.

Lekarz zdecyduje wraz z pacjentem czy lepiej zastosować terapię lekiem Topotecanum Accord czy też kontynuować chemioterapię stosowaną początkowo.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Topotecanum Accord**

**Kiedy NIE stosować leku Topotecanum Accord**

- jeśli pacjent ma uczulenie na topotekan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- jeśli pacjentka karmi piersią,
- jeśli liczba krwinek jest za mała. Lekarz udzieli informacji na ten temat w oparciu o wyniki ostatniego badania krwi.

**Należy poinformować lekarza, jeśli którakolwiek z tych okoliczności dotyczy pacjenta.**

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania Topotecanum Accord należy powiedzieć lekarzowi jeśli:

- u pacjenta występują choroby nerek lub wątroby. Może zaistnieć potrzeba dostosowania dawki leku Topotecanum Accord,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność” poniżej.
- jeśli pacjent planuje zostać ojcem dziecka. Patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność” poniżej.

### **Topotecanum Accord a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o preparatach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent planuje przyjmować inne leki w trakcie leczenia lekiem Topotecanum Accord.

### **Topotecanum Accord z jedzeniem, pićm lub alkoholem**

Nie jest znane oddziaływanie leku Topotecanum Accord z alkoholem. Należy jednak zasięgnąć opinii lekarza na temat możliwości picia alkoholu.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Nie zaleca się podawania leku Topotecanum Accord kobietom w ciąży, gdyż może on uszkodzić dziecko poczęte przed, w trakcie lub sześć miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy próbować zajść w ciążę dopóki lekarz nie stwierdzi, że jest to bezpieczne.

Jeśli mężczyzna planuje zostać ojcem dziecka, powinien zasięgnąć porady lekarza w zakresie planowania rodziny lub sposobu leczenia. Jeśli podczas leczenia partnerka pacjenta zajdzie w ciążę, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

W czasie stosowania leku Topotecanum Accord nie wolno karmić piersią. Nie należy ponownie rozpoczynać karmienia piersią, dopóki lekarz nie stwierdzi, że jest to bezpieczne.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek Topotecanum Accord może wywoływać zmęczenie.

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych, jeśli występuje uczucie zmęczenia lub osłabienia.

### **Lek Topotecanum Accord zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jeśli lekarz użyje roztworu soli fizjologicznej do rozcieńczenia leku Topotecanum Accord, otrzymana dawka sodu będzie większa.

## **3. Jak stosować lek Topotecanum Accord**

Dawka leku Topotecanum Accord jest ustalana przez lekarza w zależności od:

- wielkości ciała pacjenta (pola powierzchni mierzonego w metrach kwadratowych) oraz
- wyników badań krwi przeprowadzonych przed rozpoczęciem leczenia oraz
- leczonej choroby.

### **Zazwyczaj stosowana dawka**

Rak jajnika oraz drobnokomórkowy rak płuca: 1,5 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała na dobę. Lek podawany jest raz na dobę przez 5 dni. Taki schemat leczenia powtarzany jest zazwyczaj co 3 tygodnie.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Rak szyjki macicy: 0,75 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała na dobę. Lek podawany jest raz na dobę przez 3 dni. Taki schemat leczenia powtarzany jest zazwyczaj co 3 tygodnie.

Podczas leczenia raka szyjki macicy, lek Topotecanum Accord stosuje się w połączeniu z innym lekiem, zwanym cisplatyną. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę cisplatyny.

#### **W jaki sposób przygotowany jest lek Topotecanum Accord**

Lek Topotecanum Accord przygotowany jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat należy rozcieńczyć przed podaniem.

#### **Jak podawany jest lek Topotecanum Accord**

Lekarz lub pielęgniarka podaje odpowiednią dawkę leku Topotecanum Accord w postaci infuzji dożylną (kroplówkę). Kroplówka jest zazwyczaj podawana do żyły kończyny górnej w czasie około 30 minut.

Sposób leczenia może zostać zmieniony w zależności od wyników regularnie wykonywanych badań krwi.

#### **Przerwanie stosowania leku Topotecanum Accord**

Lekarz zdecyduje kiedy należy przerwać leczenie.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Ciężkie działania niepożądane: należy powiadomić lekarza**

##### **Bardzo często występujące działania niepożądane: występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów**

- **Objawy zakażenia:** Lek Topotecanum Accord może zmniejszać liczbę białych krwinek i zmniejszać odporność na zakażenia. Może to powodować zagrożenie dla życia.  
Objawy obejmują:
  - gorączkę
  - poważne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia
  - objawy miejscowe, takie jak zapalenie gardła lub dolegliwości ze strony dróg moczowych (np. pieczenie podczas oddawania moczu, które może być objawem zakażenia dróg moczowych)
- Sporadycznie silny ból brzucha, gorączka i ewentualnie biegunka (rzadko krwawa), które mogą być objawami zapalenia jelita (zapalenia okrężnicy).

##### **Rzadko występujące działania niepożądane: występują u 1 na 1000 pacjentów**

- Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne powodujące obrzęk warg, twarzy lub szyi, mogące powodować trudności w oddychaniu, wysypkę lub pokrzywkę, wstrząs anafilaktyczny (ciężkie obniżenie ciśnienia krwi, błądź, pobudzenie, słaby puls, zmniejszona świadomość).
- **Zapalenie płuc** (śródmiaższowa choroba płuc): Największe ryzyko dotyczy pacjentów z istniejącą chorobą płuc, poddawanych w przeszłości naświetlaniu płuc promieniowaniem jonizującym lub leczonych lekami, które spowodowały uszkodzenie płuc. Objawy obejmują:
  - trudności w oddychaniu
  - kaszel
  - gorączkę.

**Należy natychmiast powiadomić lekarza** w przypadku wystąpienia jakichkolwiek z powyższych objawów, gdyż może być konieczne leczenie szpitalne.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



**Inne działania niepożądane:****Bardzo często występujące działania niepożądane: występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów**

- Ogólne zmęczenie i osłabienie (przemijająca niedokrwistość). W niektórych przypadkach może być konieczne przetoczenie krwi.
- Niska liczba białych krwinek (neutropenia), której może towarzyszyć gorączka i objawy zakażenia (gorączka neutropeniczna)
- Nietypowe siniaczenie lub krwawienie, spowodowane zmniejszeniem liczby komórek krwi odpowiedzialnych za krzepnięcie. Może to prowadzić do nasilonego krwawienia po stosunkowo niewielkich urazach, takich jak niewielkie skaleczenia. Rzadko może wystąpić bardziej nasilone krwawienie (krwotok). Należy poradzić się lekarza jak zminimalizować ryzyko krwawienia.
  - Zmniejszenie masy ciała i utrata apetytu (jadłowstręt), zmęczenie, osłabienie.
  - Nudności (mdłości), wymioty, biegunka, ból brzucha, zaparcia
  - Stany zapalne i owrzodzenie jamy ustnej, języka lub dziąseł
  - Podwyższenie temperatury ciała (gorączka)
  - Wypadanie włosów

**Często występujące działania niepożądane: występują rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów**

- Reakcje alergiczne lub nadwrażliwości (w tym wysypka)
- Żółte zabarwienie skóry
- Swędzenie
- Złe samopoczucie
- Niedobór komórek krwi (krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi) (pancytopenia)

**Rzadko występujące działania niepożądane: występują częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów**

- Obrzęk spowodowany nagromadzeniem płynu (obrzęk naczynioruchowy)
- Niewielki ból i zapalenie w miejscu podania
- Swędząca wysypka (lub pokrzywka)

**Bardzo rzadkie działania niepożądane: występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów**

- Wylew krwi do tkanek (wynaczynienie)

**Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

Częstość występowania niektórych działań niepożądanych jest nieznana (działania pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz ich częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

- Ciężki ból brzucha, nudności, wymioty krwi, czarne lub krwawe stolce (możliwe objawy perforacji żołądka lub jelita)
- Owrzodzenie ust
- Trudności z połykaniem
- Ból brzucha
- Nudności
- Wymioty
- Biegunka, krwawe stolce (możliwe objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, żołądka i / lub jelit)

**Podczas leczenia raka szyjki macicy**, mogą wystąpić działania niepożądane ze strony innego leku (cisplatyny) stosowanego jednocześnie z lekiem Topotecanum Accord. Te działania niepożądane zostały opisane w ulotce dla pacjenta dotyczącej cisplatyny.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do 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.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Topotecanum Accord

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym lub po EXP na etykiecie fiolki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt przeznaczony do jednorazowego użytku. Po otwarciu należy niezwłocznie rozcieńczyć.

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 lek. 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.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Topotecanum Accord

- Substancją czynną leku jest chlorowodorek topotekanu.
- Pozostałe składniki to: kwas winowy, kwas solny stężony (dla dobrania odpowiedniego poziomu pH) lub sodu wodorotlenek (dla dobrania odpowiedniego poziomu pH) oraz woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Topotecanum Accord i co zawiera opakowanie

Lek Topotecanum Accord ma postać koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest klarownym roztworem barwy żółtej.

Lek Topotecanum Accord jest pakowany w fiolki ze szkła oranżowego typu I, zamknięte korkiem z gumy pokrytej fluoropolimerem z uszczelnieniem typu *flip-off*.

Każda fiolka o objętości 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Każda fiolka o objętości 4 ml koncentratu zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Produkt dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 lub 5 fiolek.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca i importer:**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Wielka Brytania

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomińska 50  
95-200 Pabianice  
Polska

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holandia

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

<b>Kraj Członkowski</b>	<b>Nazwa produktu leczniczego</b>
Wielka Brytania	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Austria	Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Belgia	Topotecan Accord Healthcare 1 mg/ml Solution à Diluer pour Perfusion / concentraat voor oplossing voor infusie / Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Bułgaria	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Cypr	Topotecan Accord Healthcare 1 mg Concentrate for Solution for Infusion
Republika Czeska	Topotecan Accord 1 mg/ml Koncentrát pro Přípravu Infuzního Roztoku
Niemcy	Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dania	Topotecan Accord
Estonia	Topotecan Accord 1 mg/ml
Grecja	Τοποτεκάνη Accord 1 mg / ml Πυκνό Διάλυμα για έγχυση
Hiszpania	Topotecán Accord 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Finlandia	Topotecan Accord 1 mg/ml Infusiokonsentraatti, Liuosta Varten/koncentrat till infusionsvätska, lösning
Francja	Topotecan Accord 1 mg/ml Solution à Diluer pour Perfusion
Węgry	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Irlandia	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Włochy	Topotecan Accord
Łotwa	Topotecan Accord 1 mg/ml koncentrāts infūzijū šķīduma pagatavošanai
Litwa	Topotecan Accord 1mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Malta	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Polska	Topotecanum Accord
Holandia	Topotecan Accord 1 mg/ml Concentraat voor Oplossing voor Infusie
Norwegia	Topotecan Accord 1 mg/ml Konsentrat til infusjonsvæke
Portugalia	Topotecan Accord
Rumunia	Topotecan Accord 1 mg / ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Słowacja	Topotecan Accord 1 mg/ml concentrate for solution for infusion
Słowenia	Topotekan Accord 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
Szwecja	Topotecan Accord 1 mg/ml Koncentrat till Infusionsvätska, Lösning

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: maj 2021**

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

#### **Sporządzanie roztworu**

Koncentrat jest roztworem barwy żółtej i zawiera 1 mg topotekanu w 1 ml.

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.

#### **Przechowywanie przygotowanego roztworu**

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 lek. 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.

#### **Postępowanie z lekiem i usuwanie jego pozostałości**

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego postępowania z przeciwnowotworowymi lekami i usuwania ich pozostałości:

- 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 rozcieńczania 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 leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

## 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 chlorowodorku).

Każda fiołka o zawartości 1 ml koncentratu zawiera 1 ml topotekanu (w postaci chlorowodorku).  
Każda fiołka o zawartości 4 ml koncentratu zawiera 4 ml topotekanu (w postaci chlorowodorku).

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  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 



### *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  $25 \times 10^9/l$ .

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



## 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 klirensem 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  $\geq 10$  mg/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  $< 1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczbą płytek krwi  $100 \times 10^9/l$ .

## 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 cisplatiną 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  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ , 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 przeprowadzono 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).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



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 oraz 6 miesięcy po przerwaniu terapii topotekaniem.

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

##### 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). Choć 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

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

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 cisplatyną 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 topotekanem w skojarzeniu z cisplatyną jest mniejsza, niż podczas monoterapii topotekanem, lecz większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania topotekanu w skojarzeniu z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną. 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

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



Bardzo rzadko	wynacznienie <sup>3</sup>
Częstość nieznaną	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 wyniósł 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%).

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

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, inne leki przeciwnowotworowe, 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 wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Nawrotowy rak jajnika*

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



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 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 fazy 2. (badanie 065) i jedno badanie fazy 3. (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.**

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.





	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 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 Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), porównywano wyniki leczenia topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną (n=147) z samą cisplatyną (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 cisplatyną w sposób istotny statystycznie poprawia ogólne przeżycie, w porównaniu z monoterapią cisplatyną (test log-rank, p=0,033).

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

Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat - ITT)		
	Cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 co 21 dni	Cisplatyna 50 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 + Topotekan 0,75 mg/m <sup>2</sup> w dniach 1-3

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

		co 21 dni
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n= 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediana (95% C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Współczynnik ryzyka (95% C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank test; wartość p	0,033	
<b>Pacjentki nie leczone wcześniej cisplatiną i chemioradioterapią</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan/Cisplatyna</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n= 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediana (95% C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Współczynnik ryzyka (95% C.I.)	51 (0,31-0,82)	
<b>Pacjentki leczone wcześniej cisplatiną i chemioradioterapią</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan/Cisplatyna</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n= 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediana (95% C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Współczynnik ryzyka (95% C.I.)	85 (0,59-1,21)	

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

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 dihydropyrimidyna 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 osoczowego 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 osoczowego 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 jajczkowanie 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

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



*Nieotwarte fiołki*  
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 fiołkę 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 fiołki 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 fiołki 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 fiołek.

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.

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 

- 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**

10.05.2021

КОПІЯ ВІРНА  
Положаєнко І.І. 