

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

НУСАМТИН 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

### 2. Количествен и качествен състав

Всеки флакон от 1 mg съдържа 1 mg topotecan под формата на topotecan hydrochloride, с 10% излишък при пълнене.

За помощните вещества, виж 6.1

### 3. Лекарствена форма

Прах за концентрат за инфузионен разтвор.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Topotecan е показан за лечение на пациенти с метастатичен карцином на яйчника след неуспех на начална или последваща терапия.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Употребата на topotecan трябва да бъде ограничена в специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията.

##### *Първоначална доза*

Препоръчаната доза topotecan е  $1,5 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност дневно под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно за 5 последователни дни с интервал от 3 седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи, докато заболяването прогресира (виж 4.8. Нежелани реакции и 5.1. Фармакодинамични свойства).

Преди началото на първият курс с topotecan пациентите трябва да имат изходящо ниво на неутрофилите  $\geq 1,5 \times 10^9 / \text{l}$  и брой на тромбоцитите  $\geq 100 \times 10^9 / \text{l}$ .

При topotecan не се изисква рутинната премедикация за нехематологични нежелани реакции.

Преди употреба, topotecan трябва да се разтвори и допълнително да се разреди (виж 6.6. Указания за работа, приложение и унищожаване).

##### *Следващи дози*

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

Пациенти с тежка форма на неутропения (брой на неутрофилите  $< 0,5 \times 10^9 / \text{l}$ ) за седем или повече дни, или тежка неутропения, свързана с висока температура или инфекция, или такива, чието лечение е било отложено заради неутропения, трябва да бъдат лекувани както следва:

*или*

да им бъде приложена намалена доза, т.е.  $1,25 \text{ mg/m}^2$  на ден (или последващо намаление до  $1,0 \text{ mg/m}^2$  на ден, ако е необходимо)

*или*

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12642/22.03.09	
692/17.03.09	<i>M. C. J.</i>



при следващите курсове за поддържане интензивността на дозата да им бъде приложена профилактика с фактор, стимулиращ левкопоезата (G-CSF), започваща на шестия ден от курса (денят след завършване приложението на topotecan). Ако неутропенията не се повлияе от приложението на G-CSF, дозите трябва да се намалят.

Дозите трябва да бъдат редуцирани по същия начин, ако броят на тромбоцитите падне под  $25 \times 10^9 / l$ . При клиничните изпитвания, когато дозата е била намалена до  $1,0 \text{ mg/m}^2$  и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с topotecan е било преустановено.

#### ***Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане***

Данните, на базата на които може да се препоръча доза при пациенти с креатининов клирънс  $< 20 \text{ ml/min}$ , са недостатъчни. Ограничените данни показват, че дозата трябва да бъде намалена при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчаната доза при пациенти с креатининов клирънс между 20 и  $39 \text{ ml/min}$  е  $0,75 \text{ mg/m}^2$  на ден.

### **4.3. Противопоказания**

Topotecan е противопоказан при пациенти, които:

- имат анамнеза за тежка свръхчувствителност към topotecan или някое от помощните вещества в продукта;
- са бременни или кърмят (виж раздел 4.6. Бременност и кърмене);
- вече страдат от тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, установено от броя на неутрофилите  $< 1,5 \times 10^9 / l$  и /или броя на тромбоцитите  $\leq 100 \times 10^9 / l$ .

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

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

Както се очаква, при пациенти със силно увредено състояние се наблюдават по-ниска степен на отговор и повече случаи на усложнения като висока температура и инфекции.

Няма опит в употребата на topotecan при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс  $< 20 \text{ ml/min}$ ) или тежко увредена чернодробна функция (серумен билирубин  $\geq 10 \text{ mg/dl}$ ) поради цироза. Не се препоръчва прилагането на topotecan при тези групи пациенти.

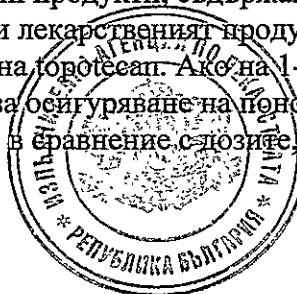
Малка част от пациентите с чернодробно увреждане (стойности на серумния билирубин между  $1,5$  и  $10 \text{ mg/dl}$ ) са понасяли добре доза от  $1,5 \text{ mg/m}^2$  в продължение на пет дни всеки три седмици, макар че е наблюдавано редуциране клирънса на topotecan. Няма достатъчно данни, на базата на които да се препоръча дозировка за тази група пациенти.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

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

Topotecan не инхибира  $P_{450}$  ензимите при човека (виж раздел 5.2. Фармакокинетични свойства). При едно изследване в популацията едновременното прилагане с granisetron, ondansetron, morphine или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общото количество topotecan (активна и неактивна форма).

За осигуряване на поносимост при комбиниране на topotecan с други химиотерапевтични агенти, се налага намаляване дозата на всеки от лекарствените продукти. Трябва да се има предвид, че комбинирането с лекарствени продукти, съдържащи платина, води до отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 1-вия или на 5-тия ден от приема на topotecan. Ако на 1-вия ден от приема на topotecan е приложен cisplatin или carboplatin, за осигуряване на поносимост дозите на всяко от лекарствата трябва да бъдат намалени, в сравнение с дозите, които могат



да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-тия ден от приема на topotecan.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Topotecan е противопоказан при бременност. При предклинични изпитвания е установено, че topotecan води до ембрио-фетален леталитет и малформации. Жените трябва да бъдат посъветвани да предприемат мерки срещу забременяване по време на терапията с topotecan и да уведомят незабавно лекуващия лекар в случай че забременеят.

##### **Кърмене**

Topotecan е противопоказан при кърмене. Макар че, не е установено дали topotecan се екскретира в млякото, кърменето трябва да се прекъсне в началото на терапията.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

При шофиране и работа с машини трябва да се внимава, ако се наблюдават продължителна умора и астения.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

##### **Въведение**

При проучвания за определяне на дозировката е установено, че лимитираща дозата токсичност е хематологичната. Токсичността е предвидима и обратима. Не се наблюдават факти, показващи кумулиране на хематологичната и нехематологичната токсичност, при анализа на данните от проучване при 523 пациента с рецидивирал карцином на яйчника, в което 152 пациента са подложени на повече от 6 цикъла на лечение, а 46 пациента - на повече от 10 цикъла.

Следните нежелани реакции, съобщавани по време на лечението, са изброени по органични системи и абсолютна честота. В зависимост от честотата на появата им те са: много чести (> 1/10); чести (> 1/100, <1/10); не чести (> 1/1000, <1/100); редки (> 1/10 000, <1/1000); много редки (<1/10 000), включително изолирани съобщения.

##### **Нарушения от страна на кръвната и лимфната система**

Много чести: неутропения\*, тромбоцитопения\*, анемия\*.

##### **Нарушения от страна на имунната система**

Редки: анафилактична реакция, реакция на свръхчувствителност, ангиоедем, уртикария, обрив.

##### **Нарушения на храненето и метаболизма**

Не чести: анорексия.

##### **Гастроинтестинални нарушения**

Много чести: гадене\*, повръщане\*, диария\*, запек, мукозит\*

Чести: коремна болка.

##### **Жлъчно-чернодробни нарушения**

Не чести: хипербилирубинемия.

##### **Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан**

Много чести: алопеция\*.

Чести: сърбеж.



### **Общи нарушения и реакции на мястото на приложение:**

Много чести: астения\*, умора\*.

Не чести: неразположение.

Редки: екстравазация\*.

\* за повече подробности, виж инфограцията по-долу.

#### **Хематологични**

**Неутропения:** Установява се тежка форма (брой на неутрофилите  $< 0.5 \times 10^9/l$ ) по време на първия курс при 60 % от пациентите, с продължителност  $\geq 7$  дни - при 20 % от пациентите, или общо при 79 % от пациентите (42 % от всички проведени курсове). Във връзка с тежката форма на неутропения, висока температура или инфекция е наблюдавана при 16 % от пациентите по време на курс 1 и общо при 21 % от пациентите (7 % от всички курсове). Средното време за настъпване на тежка неутропения е 9 дни, а средната продължителност - 7 дни. Тежка неутропения за повече от 7 дни е наблюдавана при 13 % от всички проведени курсове.

От всички пациенти, лекувани при клиничните изпитвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са я развили), при 13 % (5 % от курсовете) е наблюдавано повишаване на температурата и при 27 % (10 % от курсовете) е развита инфекция. Също така, 5 % от всички лекувани пациенти (1 % от курсовете) са развили сепсис.

**Тромбоцитопения:** Тежка форма (тромбоцити по-малко от  $25 \times 10^9/l$ ) при 23 % от пациентите (9 % от курсовете); средно тежка форма (тромбоцити между  $25,0$  и  $49,9 \times 10^9/l$ ) при 20 % от пациентите (13 % от курсовете).

Средното време за настъпване на тежката форма на тромбоцитопения е 14 дни, а средната продължителност - 5 дни. Трансфузия на тромбоцити е направена на 4 % от пациентите от всички проведени курсове. Редки са случаите на значителни последици, свързани с тромбоцитопенията.

**Анемия:** Средна до тежка форма ( $Hb \leq 7,9$  g/dl) при 36 % от пациентите (15 % от курсовете). Трансфузия на еритроцитна маса е направена при 54 % от пациентите (23 % от курсовете).

#### **Нехематологични**

При клинични изпитвания с 445 пациенти с карцином на яйчника често съобщаваните нехематологични реакции са гастроинтестинални като гадене (68 %), повръщане (44 %) и диария (26 %), запек (14 %) и мукозити (28,5 %). Тежки (степен 3 или 4) на гадене, повръщане, диария или мукозити е наблюдавана при съответно 6, 4, 3 и 2,5 %.

Лека абдоминална болка е докладвана от 8 % от пациентите.

Умора е наблюдавана при около една трета и астения при около една пета от пациентите, докато са приемали topotecan. Тежка (степен 3 или 4) умора и астения е наблюдавана при съответно 4 и 2 %. Обща или изразена алопеция е наблюдавана при 42 % от пациентите и частична алопеция - при 17 % от пациентите.

Други реакции в тежка форма, наблюдавани при  $\geq 1$  % от пациентите и отбелязани като свързани или възможно свързани с лечението с topotecan, са анорексия (1 %), неразположение (1 %) и хипербилирубинемия (1 %).

Рядко са били съобщавани реакции на свръхчувствителност, включващи обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции. При 12,4 % от пациентите по време на клиничните изпитвания се съобщава за обрив, а при 2,7 % от пациентите - за сърбеж.

Рядко се съобщава за екстравазация. Реакциите са леки и обикновено не налагат специфична терапия.



## 4.9. Предозиране

Няма известен антидот при предозиране с topotecan. Съществени усложнения при предозиране се очаква да са потискане на костномозъчната функция и мукозити.

## 5. Фармакологични свойства

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичен и имуномодулиращ агент.  
АТС код: L01X X17.

Антитуморната активност на topotecan включва инхибирането на топоизомераза-I, ензим, участващ непосредствено в репликацията на ДНК, тъй като той освобождава торзионалното напрежение по протежение на движещото репликацията разклонение. Topotecan инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разклонената ДНК, който е посредник на каталитичния механизъм. Последствие на клетъчно ниво от инхибирането на топоизомераза-I от topotecan е индукцията на протеин-свързани ДНК едноверижни разкъсвания.

В сравнително проучване с topotecan и paclitaxel при пациенти с предшестващо лечение на овариален карцином с хемотерапия на основата на platinum (n=112 и 114, респективно), честотата на повлияване (95% CI) е 20,5% (13; 28) в сравнение с 14% (8; 20) и средното време за прогрес е 19 седмици сравнено с 15 седмици (съотношение на риска 0,7 [0,6; 1,0]) съответно за topotecan и paclitaxel. Средната обща преживяемост е 62 седмици при topotecan и 53 седмици за paclitaxel (съотношение на риска 0,97 [0,6; 1,3]).

Честотата на повлияване за цялата програма за овариален карцином (n=392, всички предварително лекувани с cisplatin или cisplatin и paclitaxel) е 16%. Средното време за отговор към лечението при клиничните изпитвания е 7,6 - 11,7 седмици. При не повлияващи се пациенти или при пациенти с рецидив на заболяването три месеца след терапията с cisplatin (n=186), честотата на повлияване е 10%.

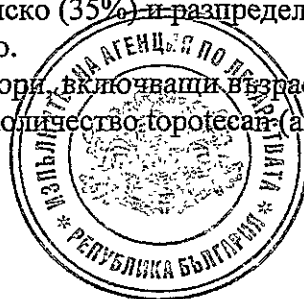
Тези данни трябва да се оценяват в контекста на цялостния профил на безопасност на лекарството, особено по отношение на значителната хематологичната токсичност (виж раздел 4.8. Нежелани реакции).

Извършен е допълнителен ретроспективен анализ на данните от 523 пациента с рецидивирал карцином на яйчника. Наблюдават се общо 87 пълни и частични случая на повлияване, като 13 от тях са през цикъл 5 и цикъл 6 и 3 случая – по-късно. При пациентите, преминали повече от 6 цикъла на лечение, 91% приключват изпитването съгласно плана или са лекувани, докато заболяването прогресира, а само 3% прекратяват участието си поради нежелани реакции.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение на topotecan в дози 0,5 до 1,5 mg/m<sup>2</sup> под формата на 30 минутна инфузия на ден за пет дни, topotecan показва висок плазмен клирънс от 62 l/h (SD22), съответстващ на около 2/3 от преминаващата през черния дроб кръв. Също така, topotecan има голям обем на разпределение - около 132 l (SD 57) и относително къс елиминационен полуживот от два до три часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри не показва никакви промени във фармакокинетиката през петте дни на дозиране. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на увеличението на дозата. Свързването на topotecan с плазмените протеини е ниско (35%) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

В проучване на популацията определени фактори, включващи възраст, тегло и асцит, не оказват значим ефект върху клирънса на общото количество topotecan (активна и неактивна форма).



При човека елиминирането на topotecan е изследвано само частично. Главният път на елиминиране на topotecan е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на хидрокси киселина с отворен пръстен. Данни от проучване *in vitro* с използване на човешки чернодробни микrozоми показват образуването на малко количество N-demethylated topotecan. При човека, както и при животински видове, значителна част от дозата (общо около 20-60%) се екскретира в урината като topotecan или форма с отворен пръстен. *In vitro* topotecan не инхибира човешките P<sub>450</sub> ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропиримидин или ксантан оксидаза.

Плазменият клирънс при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) намалява до около 67% в сравнение с контролната група пациенти. Елиминационният полуживот на topotecan е удължен с около 30%, но не е наблюдавана явна промяна в обема на разпределение. Плазменият клирънс на цялото количество topotecan (активна и неактивна форма) при пациенти с чернодробно увреждане намалява само с около 10% в сравнение с контролната група пациенти.

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно нарушение (креатининов клирънс 41-60 ml/min) намалява до около 67% в сравнение с контролната група пациенти. Обемът на разпределяне е леко намален и така елиминационният полуживот на topotecan се удължава само с 14%. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане плазменият клирънс на topotecan намалява до 34% от стойността при пациентите от контролната група. Средният елиминационен полуживот се удължава от 1,9 часа до 4,9 часа.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

В резултат на механизма си на действие topotecan е генотоксичен към клетките на бозайници (лимфомни клетки на мишки и човешки лимфоцити) *in vitro* и към костномозъчни клетки *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, topotecan води до ембрио-фетална смъртност.

Потенциалното карциногенно действие на topotecan не е изследвано.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества

Tartaric acid (E334)  
Mannitol (E421)  
Hydrochloric acid (E507)  
Sodium Hydroxide

### 6.2. Физикохимични несъвместимости

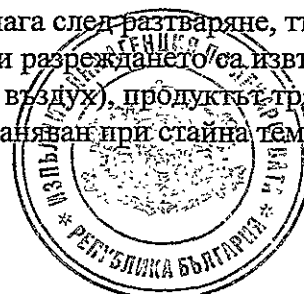
Не са известни

### 6.3. Срок на годност

Флакони  
36 месеца.

*Разтворени и разредени разтвори*

Лекарственият продукт трябва да се приложи веднага след разтваряне, тъй като не съдържа антибактериален консервант. Ако разтварянето и разреждането са извършени при стриктни асептични условия (напр. филтриран приток на въздух), продуктът трябва да се приложи (завършена инфузия) в рамките на 12 часа, съхраняван при стайна температура или



за 24 часа, ако е съхраняван при температура от +2° С до +8°С след първото отваряне на флакона.

#### **6.4. Специални условия за съхранение**

Флаконът трябва да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

#### **6.5. Данни за опаковката**

НУСАМТИН 1 mg се предлага във флакон от 3 ml, тип I твърдо стъкло, с 13 mm сива каучукова запушалка и 13 mm алуминиева запушалка с пластмасова капачка.

Флаконите с НУСАМТИН 1 mg са опаковани в картонени кутии по 1 брой или по 5 броя.

#### **6.6. Указания за работа, приложение и унищожаване**

НУСАМТИН 1mg флакон трябва да се разтвори с 1,1 ml вода за инжекции. Тъй като Нусамтин съдържа 10% излишък, приготвения разтвор съдържа 1 mg torotecan. Необходимо е последващо разреждане до подходящото количество разтвор с 0,9 % w/v натриев хлорид за интравенозна инфузия или с 5 % w/v глюкоза за интравенозна инфузия до получаване на крайна концентрация между 25 и 50 µg/ml.

Трябва да се прилагат процедурите за правилно прилагане и изхвърляне на противораковите лекарства, именно:

- Персоналът да бъде обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременните жени от персонала да бъдат изключени от работата с това лекарство.
- По време на разтварянето персоналът, работещ с това лекарство, да носи защитни дрехи, включително маска, защитни очила и ръкавици.
- Всички средства за приложение или почистване, включително ръкавиците, да бъдат поставени в торби за отпадъци с висок риск за изгаряне при висока температура. Остатъците от разтвора могат да бъдат измити с големи количества вода.
- Инцидентен контакт с кожата или очите трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.

#### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

SmithKline Beecham plc,  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex,  
TW8 9GS, UK

#### **8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

Регистрационен № 20000747

#### **9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

В България - 12.12.2000 г.

#### **10. Дата на (частична) актуализация на текста**

Септември 2005 г.

