

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOPOXİN 4 mg I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;

Topotekan 4 mg (4,35 mg topotekan hidroklorür olarak)

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit 5 ml/L (uygun pH'ı ayarlamak için)

Diğer yardımcı maddeler için (bkz. 6.1)

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Sarı toz görünümündedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Topotekan monoterapi halinde aşağıdaki tedaviler için endikedir.

- Metastatik over kanserinde birinci basamak tedavisi veya izleyen kemoterapinin başarısız olduğu hastalıkta.
- Birinci basamak tedavi ile yeniden tedavinin uygun bulunmadığı relaps küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında.

Radyoterapi sonrası nüks eden serviks kanseri hastaları ve Evre IVB hastalığı olanlarda topotekanın sisplatin ile kombinasyon halinde kullanımında endikedir. Öncesinde sisplatin maruziyeti olan hastalarda, bu kombinasyon ile tedavinin uygunluğunun doğrulanması için tedavisiz uzun süreli bir ara verilmesi gerekir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TOPOXİN sitotoksik kemoterapi uygulamasında uzmanlaşmış birimlerce ve sadece kemoterapi kullanımında deneyimli bir doktor gözetiminde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Pozoloji:

Sisplatin ile kombinasyon halinde uygulandığında sisplatinin Kısa Ürün Bilgisine başvurulmalıdır.

TOPOXİN'in ilk kürünün uygulamasından önce, hastaların başlangıç nötrofil sayısı $\geq 1,5 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/L$ ve hemoglobin seviyesi ≥ 9 g/dL olmalıdır (gerekirse transfüzyondan sonra)

Over ve küçük hücreli akciğer kanseri

Başlangıç dozu:

TOPOXİN'in (topotekan hidroklorür) önerilen dozu, 21 günlük kürün birinci günü başlamak üzere 5 gün süreyle, 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon yolu ile uygulanan günlük doz $1,5 \text{ mg/m}^2$ 'dir. İyi tolere edilirse, tedaviye hastalık progresyonuna kadar devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

İzleyen dozlar

Nötrofil sayısı $\geq 1 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/L$ ve hemoglobin seviyesi ≥ 9 g/dL (gerekirse transfüzyondan sonra) olmadıkça topotekan tekrar uygulanmamalıdır.

Nötropeni yönetimi için standart onkoloji uygulaması ya topotekanı diğer tıbbi ürünlerle (örneğin, G-CSF) uygulamak ya da nötrofil sayısının korunması için dozu azaltmaktır.

Yedi gün veya daha fazla süre şiddetli nötropeni (nötrofil sayısı $< 0,5 \times 10^9/L$) veya ateş veya enfeksiyonla birlikte şiddetli nötropeni geçiren veya nötropeni nedeniyle tedavisi geciktirilmiş hastalar için dozu azaltmak seçilmişse doz, günde $0,25 \text{ mg/m}^2$ azaltılarak günde $1,25 \text{ mg/m}^2$ 'ye (veya daha sonra gerekirse günde $1,0 \text{ mg/m}^2$ 'ye) düşürülmelidir.

Trombosit sayısı $25 \times 10^9/L$ 'nin altına düşerse, dozlar benzer şekilde azaltılmalıdır. Klinik çalışmalarda, doz günde $1,0 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürüldüğünde ve advers etkileri yönetmek için ilave bir doz azaltımı gerektiğinde topotekan kesilmiştir.

Serviks kanseri

Başlangıç dozu

Topotekanın önerilen dozu, birinci, ikinci ve üçüncü günlerde günlük 30 dakika intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 0,75 mg/m²/gün'dür. Sisplatin topotekan dozunu takiben ve birinci günde uygulanan 50 mg/m²/gün dozunda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Bu tedavi şeması 6 kür ya da hastalık progresyonuna kadar her 21 günde tekrarlanır.

İzleyen dozlar

Nötrofil sayısı $\geq 1,5 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/L$ ve hemoglobin seviyesi ≥ 9 g/dL (gerekirse transfüzyondan sonra) olmadıkça topotekan tekrar uygulanmamalıdır.

Nötropeni yönetimi için standart onkoloji yaklaşımı ya diğer tıbbi ürünlerle (örneğin, G-CSF) birlikte topotekan kullanmak ya da nötrofil sayısını korumak üzere dozu azaltmaktır.

Yedi gün veya daha fazla süre şiddetli nötropeni (nötrofil sayısı $< 0,5 \times 10^9/L$) veya ateş ya da enfeksiyonla ilişkili şiddetli nötropeni olan veya nötropeni nedeniyle tedavisi ertelenmiş hastalarda dozun azaltması seçilmişse doz, sonraki kürlerde %20 azaltılarak günde 0,60 mg/m²'ye (veya daha sonra gerekirse günde 0,45 mg/m²'ye) düşürülmelidir.

Trombosit sayısı $25 \times 10^9/L$ 'nin altına düşerse, dozlar benzer şekilde azaltılmalıdır.

Uygulama şekli:

Her bir flakon, 4 ml enjeksiyonluk steril su ile kullanıma hazır hale getirilir. Kullanıma hazır hale getirilen çözeltinin gerekli miktarı, intravenöz %0.9 sodyum klorür infüzyonu ya da intravenöz %5 dekstroz infüzyonu içinde uygulamadan önce seyreltilir. Liyofilize formu antibakteriyel koruyucu içermediğinden, hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği:

Monoterapi (over ve küçük hücreli akciğer karsinomu):

Böbrek fonksiyonu ciddi şekilde bozulmuş (kreatinin klirensi < 20 mL/dak) hastalarda topotekan kullanımı konusunda deneyim yetersizdir. Bu hasta grubunda topotekan kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sınırlı veri, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerektiğini göstermektedir. Over veya küçük hücreli akciğer karsinomu ve kreatinin klirensi 20 ila 39 ml/dak olan hastalarda önerilen monoterapi dozu art arda beş gün boyunca günde 0,75 mg/m²'dir.

Kombinasyon tedavisi (Serviks kanseri)

Serviks kanserinin tedavisi için sisplatin ile kombinasyon halinde topotekan ile yapılan klinik çalışmalarda, tedavi yalnızca serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dL'den düşük veya ona eşit olan hastalarda başlamıştır. Topotekan/sisplatin kombinasyon tedavisi sırasında serum kreatinin seviyesi 1,5 mg/dL'yi aşarsa, sisplatin dozunun azaltılması/sürdürülmesi ile ilgili herhangi bir tavsiye için kısa ürün bilgilerine başvurulması önerilir. Sisplatin kesilirse, serviks kanseri hastalarında topotekan ile monoterapiye devam edilmesine ilişkin yeterli veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan az sayıda hastaya (serum bilirubin düzeyi 1.5 ile 10 mg/dL arası), her üç haftada bir beş gün boyunca günde 1,5 mg/m² intravenöz topotekan verildi. Topotekan klirensinde bir azalma gözlemlendi. Bununla birlikte, bu hasta grubuna yönelik doz önerisinde bulunmak için yeterli veri yoktur (bkz. Bölüm 4.4).

Siroza bağlı ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (serum bilirubin \geq 10 mg/dL) olan hastalarda topotekan kullanımı konusunda deneyim yetersizdir. Topotekanın bu hasta grubunda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Veriler sınırlı olduğu için çocuklarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üstü hastalar ve daha genç hastalar arasında etkinlik yönünden önemli bir farklılık bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TOPOXİN,

- Topotekan veya bileşenlerden herhangi birine karşı şiddetli aşırı duyarlılık gösteren hastalarda,

- Süt veren annelerde (Bkz. Bölüm 4.6),
- Gebelikte,
- İlk küre başlamadan önce ciddi kemik iliği depresyonu olan kişilerde (nötrofil sayısı $1.5 \times 10^9/l$ 'den az ve/veya trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik toksisite doza bağlıdır ve trombosit dahil tam kan hücresi sayımı düzenli olarak izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Diğer sitotoksik ilaçlar gibi, TOPOXİN de ciddi miyelosupresyona neden olabilir. Topotekan ile tedavi gören hastalarda miyelosüpresyona bağlı sepsis ve ölüm vakaları rapor edilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.8)

Topotekana bağlı gelişen nötropeni, nötropenik kolitlere neden olabilir. Topotekanla yapılan klinik çalışmalarda nötropenik kolitlere bağlı ölümler rapor edilmiştir. Hastalarda ateşin eşlik ettiği, nötropeni, karın ağrısı, nötropenik kolit ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Topotekan, bazıları ölümcül olabilen interstisyel akciğer hastalığı (ILD) ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Altta yatan risk faktörleri,ILD hikayesi, pulmoner fibrozis, akciğer kanseri, toraksın radyasyona maruz kalması, ve pnömotoksik ilaç ve/veya kolon stimüle faktör kullanımını içerir. Hastalar ILD'nin baş gösteren pulmoner semptomları (örn; öksürük, ateş, dispne ve/veya hipoksi) yönünden gözetim altında tutulmalıdırlar ve eğer ILD'nin belirtisi teyit edilmişse, topotekan kullanımından vazgeçilmelidir.

Topotekan monoterapisi ve sisplatin ile kombine halde alınan topotekan tedavisi genellikle klinik olarak trombosiopeni ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, örn. hastanın tümör kanamaları açısından yüksek risk altında olduğu düşünülüyorsa, TOPOXİN reçete edilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Beklenebileceği üzere, performans durumu iyi olmayan hastalarda (PS>1) tedaviye cevap daha düşüktür ve ateş, enfeksiyon ve sepsis (Bkz. Bölüm 4.8) gibi komplikasyonlar açısından daha yüksek bir insidansa sahiptir. Hastaların PS 3'e kadar ağırlaşmadığından emin olmak için, tedavi uygulandığı sırada performans durumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi çok önemlidir.

Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatin klerensi < 20 ml/dak) veya siroza bağlı şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu (serum bilirubin \geq 10 mg/dL) olan hastalarda topotekan kullanımına dair yetersiz veri bulunmaktadır. Bu hasta gruplarında topotekan kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2)

Karaciğer yetmezliği olan (serum bilirubin miktarı 1,5 ve 10 mg/dL arasında) az sayıda hastaya her üç haftada, beş gün boyunca 1,5 mg/m²/gün intravenöz topotekan verilmiştir. Topotekan klerensinde bir düşüş gözlemlenmiştir. Ancak, bu hasta grubuna doz önerisi bulunmak için yeterli veri mevcut değildir (Bkz. Bölüm 4.2).

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vivo insan farmakokinetik etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Topotekan insan sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez (Bkz. Bölüm 5.2). Popülasyon çalışmalarında, granisetron, ondasetron, morfin veya kortikosteroidlerin ortak uygulamalarında (farklı yollarla) topotekanın (aktif ve inaktif form) i.v. uygulamasının farmakokinetiğinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Diğer miyelosupresif sitotoksik ajanlarda olduğu gibi, diğer sitotoksik ajanlarla (örn; paklitaksel, etoposide) kombinasyon halinde kullanıldığında olası miyelosupresyon görülme ihtimali daha fazladır, bu nedenle dozun azaltılması gerekmektedir. Bununla birlikte, platin ajanları (örn: sisplatin, karboplatin) ile birlikte kullanımında, günde 1 veya 5 doz topotekan dozunun verilip verilmediğine bağlı olarak sekans-ilişkili bir etkileşim olduğu katidir. Eğer platin ajanı ile birlikte günde 1 topotekan dozu verilirse, günde 5 kez verilen topotekan dozlarına nazaran her iki ilacın daha düşük dozlarının verilmesi gerekmektedir.

Over kanserli 13 hastada topotekan (birbirini izleyen 5 gün için 0.75 mg/m²/gün) ve sisplatin (1 günde 60 mg/m²/gün) uygulandığında, 5. günde AUC (%12, n=9) ve Cmaks (%23, n=11) değerlerinde hafif bir artış not edilmiştir. Bu artışın klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Preklinik çalışmalarda topotekanın embriyo-fötal letalite ve malformasyonlara neden olduğu gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi, topotekan hamile kadınlarda kullanıldığında fötal zarara neden olabilir ve bu nedenle hamilelik sırasında kontrendikedir. Kadınlar topotekan tedavisi sırasında hamile kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilir.

Tüm sitotoksik tedavilerde olduğu gibi, topotekan ile tedavi edilen hastalar veya partnerleri etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

TOPOXİN'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TOPOXİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Eğer hamilelik sırasında topotekan kullanıldıysa veya hasta topotekan tedavisi sırasında hamile kaldıysa, hasta olası fetal hasarlara karşı uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme süresince topotekanın kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Topotekanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmese de, tedavi başladığında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlar üzerinde yapılan üreme toksisite çalışmalarında erkek ve dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etki görülmemektedir (Bkz. Bölüm 4.3). Ancak, diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi, topotekan genotoksik olup erkek fertilitesi de dahil fertilitte üzerine etkisi göz ardı edilmemelidir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde etkilere dair bir çalışma yürütülmemiştir. Ancak, eğer devam eden yorgunluk ve asteni durumu varsa araç ve makine kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tekrarlayan over kanserli 523 hastanın ve tekrarlayan küçük hücreli akciğer kanserli 631 hastanın dahil edildiği doz araştırma çalışmalarında topotekan monoterapisinin doz sınırlayan toksisitesinin hematolojik olduğu gösterilmiştir. Toksikite tahmin edilebilir ve geri dönüşlü olmuştur. Kümülatif hematolojik veya non-hematolojik toksisite ile ilgili hiçbir belirti olmamıştır.

Serviks kanseri klinik çalışmalarında topotekanın sisplatinle birlikte kombinasyon olarak verildiğinde ortaya çıkan advers olay profili topotekanın monoterapi olarak verildiğinde ortaya çıkanlarla tutarlılık göstermektedir. Topotekan monoterapisiyle karşılaştırıldığında sisplatinle kombine edilen topotekanla tedavi edilen hastalardaki genel hematolojik toksisite oranı daha düşüktür ancak sadece sisplatinle tedavi edilenlerden daha yüksektir.

Topotekan sisplatinle kombine edilerek verildiğinde ilave advers olaylar görülür, ancak bunlar sisplatin monoterapisinde de görülür ve topotekana dayandırılmaz. Sisplatin kullanımıyla ilişkili advers olayların tam listesi için sisplatin ürün bilgisine bakılmalıdır.

Topotekan monoterapisi için güvenilirlik verileri aşağıda verilmektedir.

Listelenen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve mutlak sıklığa (tüm raporlanan advers olaylar) göreler.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan (≥ 1.000 ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık gruplamasında, beklenmeyen etkiler ciddiyetteki azalışa göre sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyon

Yaygın: Sepsis¹

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi, febril nötropeni, lökopeni, nötropeni (Bkz: Gastrointestinal hastalıklar), trombositopeni

Yaygın: Pansitopeni

Bilinmiyor: Ciddi kanamalar (trombositopeniyle alakalı)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Döküntü dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, ürtiker

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Anoreksi (ciddi olabilen)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı (bazı vakalarda ölümcül olabilen)

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare (çoğunlukla ciddi olabilen), karın ağrısı², konstipasyon ve mukozit

Bilinmiyor: Gastrointestinal perforasyon

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Hiperbilirubinemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi

Yaygın: Prurit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni, yorgunluk, pireksi

Yaygın: Malazi

Çok seyrek: Ekstravazasyon³

Bilinmiyor: Mukozal inflamasyon

¹ Topotekanla tedavi edilen hastalarda sepsise bağılı ölümler bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

²Ölümcül nötropenik kolit de dahil topotekan kaynaklı nötropeni komplikasyonu olarak nötropenik kolit meydana geldiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

³Ekstravazasyon ile ilişkili reaksiyonlar hafif olmuştur ve genellikle spesifik tedavi gerektirmemiştir.

Yukarıda listelenen advers olayların performans durumu iyi olmayan hastalarda ortaya çıkma potansiyeli daha yüksektir.

Aşağıda listelenmekte olan hematolojik ve non-hematolojik advers olaylar ile ilişkili görülme sıklıkları, topotekan tedavisi ile ilişkili olan/ilişkili olma ihtimali olan advers olay raporları dikkate alınarak belirlenmiştir.

Hematolojik

Nötropeni

1. kür sırasında hastaların %55'inde şiddetli (nötrofil sayısı $<0,5 \times 10^9/l$), bunların %20'sinde 7 günden daha uzun süren ve toplamda hastaların %77'sinde (kürlerin %39'u) nötropeni görülmüştür. Şiddetli nötropeni ile ilişkili olarak, 1. kür sırasında hastaların %16'sında ve toplamda %23'ünde (kürlerin %6'sı) ateş ve enfeksiyon ortaya çıkmıştır. Şiddetli nötropeninin ortalama başlangıç süresi 9 gün olup, yaklaşık 7 gün devam etmiştir. Şiddetli nötropeni tüm kürlerin %11'inde 7 günden daha uzun sürmüştür. Klinik çalışmalarda tedavi edilen tüm hastaların (şiddetli nötropenisi olan ve şiddetli nötropeni geliştirmeyen hastalar da dahil olmak üzere) %11'inde (kürlerin %4'ü) ateş, %26'sında (kürlerin %9'u) enfeksiyon gelişmiştir. Ek olarak, tedavi edilen tüm hastaların (kürlerin %1'i) %5'inde sepsis gelişmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Trombositopeni

Hastaların %25'inde (kürlerin %8'i) şiddetli (trombosit sayısı $<25 \times 10^9/l$); %25'inde (kürlerin %15'i) orta (trombosit sayısı 25,0 ve $50.0 \times 10^9/l$ arasında) seviyede trombositopeni görülmüştür. Şiddetli trombositopeninin ortalama başlangıç zamanı tedavinin 15.günü olmuş ve yaklaşık 5 gün devam etmiştir. Kürlerin %4'ünde trombosit transfüzyonu yapılmıştır. Trombositopeni ile ilişkili, tümör kanamalarına bağılı ölümler de dahil belirgin sekel raporları nadiren bildirilmiştir.

Anemi

Hastaların %37'sinde (kürlerin %14'ü) orta-ciddi ($Hb \leq 8.0$ g/dl) seviyede anemi görülmüştür. Hastaların %52'sine (kürlerin %21'i) kırmızı hücre transferi yapılmıştır.

Non-hematolojik

En sık raporlanan non-hematolojik etkiler; bulantı (%52), kusma (%32), diyare (%18), konstipasyon (%9) ve mukozit (%14) gibi gastrointestinal etkiler olmuştur. Şiddetli (Grade 3 veya 4) bulantı, kusma, diyare ve mukozit insidansı sırasıyla %4,%3,%2 ve %1'dir.

Hastaların %4'ünde hafif karın ağrısı raporlanmıştır.

Topotekan alan hastaların yaklaşık %25'inde yorgunluk, %16'sında asteni gözlemlenmiştir. Şiddetli (Grade 3 veya 4) yorgunluk ve asteni %3'lük insidans ile meydana gelmiştir.

Total veya belirgin alopesi hastaların %30'unda, kısmi alopesi hastaların %15'inde gözlemlenmiştir.

Topotekan tedavisi ile ilişkili olan veya ilişkili olabileceği düşünülerek kaydedilen diğer şiddetli reaksiyonlar anoreksi (%12), malazi (%3) ve hiperbilirunemidir (%1).

Döküntü, ürtiker, anjiödem ve anaflaktik reaksiyonlar gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, döküntü hastaların %4'ünde ve prurit hastaların %1,5'inde raporlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İntravenöz topotekan ile tedavi edilen hastalarda doz aşımaları bildirilmiştir (önerilen dozun 10 katına kadar). Doz aşımı sonrasında gözlenen işaret ve semptomlar, topotekan ile ilişkili, bilinen advers reaksiyonlar ile uyumludur (Bkz. Bölüm 4.8). Doz aşımının başlıca

komplikasyonları kemik iliği baskılanması ve mukozittir. Bunlara ek olarak, doz aşımını takiben karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiştir.

Topotekan ile doz aşımı için bilinen bir antidot bulunmamaktadır. Ek tedavi, klinik durumun gerektirdiği gibi ya da, mevcut olduğu durumlarda, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nin önerileri doğrultusunda olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar

ATC kodu: L01XX17

TOPOXİN (topotekan hidroklorür) kamptotesinin semi-sentetik bir türevidir ve topoizomerez I-inhibitör aktivitesi olan anti-tümör bir ilaçtır.

Topoizomerez I, DNA'da reversibl tek sarmal kırılımlarını indükleyerek DNA'nın eksenini etrafındaki gerilimi ortadan kaldırır. Topotekan, topoizomerez I-DNA kompleksine bağlanır ve tek sarmal kırılımlarını engeller. Topotekanın sitotoksitesinin, DNA sentezi esnasında topotekan, topoizomerez I ve DNA tarafından oluşturulan tersiyer kompleks ile replikasyon enzimleri etkileştiğinde meydana gelen çift sarmal DNA hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Memeli hücreleri, bu çift sarmal kırılımlarını yeterli şekilde tamir edememektedirler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İ.V. formları için uygulanabilir değildir.

Dağılım:

Topotekan yüksek bir dağılım hacmine sahiptir ki (yaklaşık 132 L) bu değer yaklaşık olarak total vücut sıvısının 3 katı kadardır.

Topotekanın farmakokinetiği, kanser hastalarına 30 dakikalık bir infüzyon halinde 0.5 - 1.5 mg/m² dozunda uygulanarak saptanmıştır. Topotekan 2-3 saat olan terminal yarı-ömrü ile multieksponansiyel farmakokinetik gösterir. Eğri altındaki alan (area under the curve – AUC) yaklaşık doz ile orantılıdır. Topotekan plazma proteinlerine yaklaşık % 35 oranında bağlanır. Plazma klerensi ve dağılım hacminin erkeklerde, kadınlardan azda olsa daha yüksek olduğu

bulunmuştur. Bununla birlikte, farklılıkların vücut yüzey alanı farklılıkları ile benzer olduğu görülmüştür.

Biyotransformasyon:

Topotekan inaktivasyonundaki major yol, pH değerine bağlı ve reversibl olarak inaktif karboksilat formunun halkasının açılmasıdır.

Metabolizma topotekan eliminasyonunun %10 için açıklanır. N- desmetil metaboliti, feçeste, plazmada ve idrarda bulunmuştur. İ.V. uygulamadan sonraki metabolit: ana ilaç EAA oranı, total topotekan ve topotekan laktonun her ikisi de %10 'dan daha azdır. Topotekanın O-glukuronid ve N-desmetil metabolitleri idrarda tespit edilmiştir. İn vitro olarak, topotekan ne insan sitokrom P450 enzimlerini CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, veya CYP4A ne de sitosolik enzimler dihidroprimidine dehidrogenaz veya ksantin oksidazı inhibe etmez.

Eliminasyon:

İnsanlarda, dozun yaklaşık % 30'u idrarla atılır ve topotekanın atılımını tayinde renal klerens önemli bir yer tutar. (Özel popülasyonlara bakınız.)

Hastalardaki karakteristik özellikler

İ.V. topotekan ile yapılan ve yaş, kilo v.b. faktörleri içeren bir popülasyon çalışmasına göre klerenste anlamlı etki yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karsinojenez, mutajenez

Topotekanın karsinojenez potansiyeli üzerine çalışılmamıştır. Diğer sitotoksik ajanların birçoğuyla ortak olarak, ve etki mekanizmasından sonuçla, topotekan in vitro olarak meme hücreleri ve in vivo olarak fare kemik iliği hücreleri üzerine genotoksiktir.

Karsinojenez, Mutajenez, Fertilitenin Bozulması: Topotekanın karsinojenite testi yapılmamıştır. Ancak topotekanın memeli hücreleri için genotoksik olduğu bilinmektedir ve olası karsinojeniktir. Topotekan, L5178Y sıçan lenfoma hücrelerine mutajenik ve metabolik aktivasyonu olan veya olmayan insan lenfosit kültürlerine klastojeniktir. Aynı zamanda sıçan kemik iliğine de klastojenik olmuştur. Topotekan bakteri hücrelerinde mutasyona sebep olmamıştır.

Üreme toksikolojisi

Diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi, insanlara i.v. olarak verilen dozdan(1.5 mg/m²/gün) daha az dozlarda verildiğinde sıçanlara (0.59 mg/m²/gün) ve tavşanlara (1.25 mg/m²/gün) topotekanın fetal-embriyo toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir. 0.59 mg/m²/gün'lük bir doz sıçanlarda teratojeniktir (genelde etkiler göz, beyin, kafatası ve vertebra üzerinedir).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Tartarik asit

Sodyum hidroksit

*Hidroklorik asit

**Enjeksiyonluk su

*Gerektiği takdirde hidroklorik asit kullanılır.

**Enjeksiyonluk su, müstahzar içerisinde yalnızca prosesten kaynaklanan artık su olarak bulunmaktadır (en fazla %3.5)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

TOPOXİN, 25°C altında ışıktan uzak bir yerde orijinal ambalajında saklandığı takdirde ambalaj üzerinde belirtilen tarihe kadar stabildir. Flakonlar koruyucu ihtiva etmediği için, kullanıma hazır hale getirildikten sonra içerikler hemen kullanılmalıdır.

Sulandırma ve seyreltme aseptik koşullarda yapıldığı takdirde ürün, flakonun ilk açılmasından sonra 2-8°C sıcaklıklarda 24 saat veya oda sıcaklığında 24 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Konsantre, enjeksiyonluk %0.9 (9 mg/ml) sodyum klorür çözeltisi veya infüzyonluk %5 (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi ile **seyreltildikten sonra** elde edilen çözeltinin kimyasal ve fiziksel stabilitesinin normal ışık koşullarında 25±2°C'de 4 saat süreyle korunduğu gösterilmiştir.

Işıktan uzak bir yerde orijinal ambalajında, 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Renksiz cam, tip I, 8 mL dolum kapasiteli flakon ve bromobutilik lastik tıpa, ayaklı, tip I kapak ve açık mavi polipropilen diskli, alüminyum metalik kapak

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlanması

Kullanılmadan önce hızlı bir şekilde dilüe edilmelidir.

Topotekan 4 mg’lık flakonlar 4 ml steril enjeksiyonluk su ile kullanıma hazırlanmalıdır. Kullanıma hazır hale getirilen çözeltinin gerekli miktarı, intravenöz %0.9 sodyum klorür infüzyonu ya da intravenöz %5 dekstroz infüzyonu içinde uygulamadan önce seyreltilir ve final konsantrasyonları 25-50 mikrogram/ml arasında olan infüzyonların elde edilmesi istenir. Antikanser ilaçlarının uygun bir şekilde hazırlanması ve imha edilmesi için;

- İlaçların hazırlanması için personellerin yetiştirilmesi,
- Hamile olan personellerin bu ilaçla çalışmanın dışında bırakılması,
- İlacı hazırlayan personelin koruyucu kıyafet giymesi (maske, eldiven, gözlük)
- Uygulama veya imha için gerekli tüm malzemelerin hazır bulunması
- Kazara deri veya gözlerle temas halinde acilen bol miktarda suyla tedavi edilmesi gerekmektedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2021/162

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 17/06/2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ