

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topotecan Accord 1 mg /ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat de topotecan).

Fiecare flacon a 1 ml cu concentrat conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat de topotecan).

Fiecare flacon a 4 ml cu concentrat conține topotecan 4 mg (sub formă de clorhidrat de topotecan).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede de culoare galbenă fără particule străine vizibile. pH cuprins între 1,5 și 2,5 și osmolaritate de 100 până la 40 mOsm/litru.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Topotecan administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul:

- Pacientelor cu carcinom ovarian metastazat după eșecul terapiei de primă linie sau a celei ulterioare.
- Pacienților cu recidivă de carcinom pulmonar cu celule mici (CPCM) la care reluarea tratamentului cu terapie de primă linie nu este considerată adecvată (vezi pct. 5.1.)

Topotecan administrat în asociere cu cisplatina este indicat pentru tratamentul pacientelor cu carcinom de col uterin recidivant după radioterapie și al pacientelor cu carcinom în stadiul IVB. Pacientele tratate anterior cu cisplatină, necesită un interval prelungit fără tratament, pentru a justifica tratamentul în asociere (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea topotecan trebuie restrânsă la unitățile specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice. Topotecan trebuie administrat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei (vezi pct. 6.6).

Doze

Atunci când se utilizează topotecan în asociere cu cisplatina, trebuie acordată atenție tuturor informațiilor referitoare la prescrierea cisplatinei

Înainte de administrarea primei cure de topotecan, pacienții trebuie să prezinte un număr de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și o valoare a hemoglobinei ≥ 9 g/dl (după transfuzie, în cazul în care este necesară).

Carcinom ovarian și carcinom pulmonar cu celule mici

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de $1,5 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală și zi, administrată zilnic, sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv, cu un interval de 3 săptămâni între curele administrate. Dacă este bine tolerat, tratamentul poate fi continuat până la apariția progresiei bolii (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este ≥ 9 g/dl (după transfuzie, în cazul în care este necesară).

Practica standard în oncologie cu privire la abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan împreună cu alte medicamente (cum este FSC-G), fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

În cazul în care se alege reducerea dozelor la pacienții la care apare neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de 7 zile sau peste, neutropenie severă asociată cu febră sau infecții sau la care tratamentul a fost amânat din cauza neutropeniei, doza trebuie redusă cu $0,25 \text{ mg/m}^2$ și zi la $1,25 \text{ mg/m}^2$ și zi (sau ulterior dacă este necesar, până la $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$).

Dozele trebuie reduse în mod similar în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$. În studiile clinice, tratamentul cu topotecan a fost întrerupt atunci când doza a fost redusă la $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ și a fost necesară o reducere ulterioară pentru controlul reacțiilor adverse.

Carcinom de col uterin

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de $0,75 \text{ mg/m}^2$ și zi, sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 de minute, în zilele 1, 2 și 3. Cisplatina este administrată în ziua 1, sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză de 50 mg/m^2 și zi, și după administrarea dozei de topotecan. Această schemă de tratament este repetată la fiecare 21 de zile, pentru 6 cure sau până la apariția progresiei bolii.

Dozele ulterioare

Topotecanul nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$ și concentrația de hemoglobină este ≥ 9 g/dl (după transfuzie, în cazul în care este necesară).

Practica standard în oncologie privind abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan împreună cu alte medicamente (de exemplu FSC-G), fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

În cazul în care se alege reducerea dozelor la pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de 7 zile sau peste, sau neutropenie severă asociată cu febră sau infecții, sau la care tratamentul a fost amânat din cauza neutropeniei, doza trebuie redusă în curele ulterioare cu 20%, până la $0,60 \text{ mg/m}^2$ și zi (sau scăzută ulterior dacă este necesar, până la $0,45 \text{ mg/m}^2$ și zi).

Dozele trebuie reduse în mod similar în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Monoterapie (Carcinom ovarian și carcinom pulmonar cu celule mici)

Experiența privind utilizarea topotecan la pacienții cu funcție renală afectată sever (clearance al creatininei <20 ml/minut) este insuficientă. Nu este recomandată utilizarea topotecan la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Date limitate indică faptul că la pacienții cu insuficiență renală moderată doza trebuie redusă. Doza de topotecan recomandată în monoterapie la pacienții cu carcinom pulmonar cu celule mici și cu un clearance al creatininei cuprins între 20 și 39 ml/min este de 0,75 mg/m² și zi, timp de 5 zile consecutiv.

Terapie asociată (Carcinom de col uterin)

În studiile clinice în care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină pentru tratamentul neoplasmului de col uterin, terapia a fost inițiată doar la pacientele cu o valoare a creatininei plasmatice mai mică sau egală cu 1,5 mg/dl. Dacă în timpul tratamentului asociat cu topotecan/cisplatină

creatininemia depășește 1,5 mg/dl, se recomandă să se consulte toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatină privind recomandările referitoare la reducerea dozei/continuarea tratamentului.

În cazul în care se întrerupe tratamentul cu cisplatină, nu există suficiente date cu privire la continuarea monoterapiei cu topotecan la pacientele cu neoplasm de col uterin.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La un număr mic de pacienți cu afectare hepatică (bilirubinemie plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) s-a administrat topotecan intravenos la o doză de 1,5 mg/m² și zi, timp de cinci zile, la interval de trei săptămâni. S-a observat o scădere a clearance-ului topotecanului. Totuși, sunt disponibile date insuficiente pentru a face o recomandare privind doza la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Experiența privind utilizarea topotecanului la pacienții cu funcție hepatică afectată sever (bilirubinemie plasmatică ≥10 mg/dl) din cauza cirozei este insuficientă. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Topotecan trebuie diluat înainte de utilizare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Mielosupresie severă înainte de administrarea primei cure, evidențiată printr-un număr inițial de neutrofile < 1,5 x 10⁹/l și/sau un număr de trombocite < 100 x 10⁹/l.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitatea hematologică este dependentă de doză și este necesară determinarea periodică a hemoleucogramei complete, incluzând și numărul de trombocite (vezi pct. 4.2).

Similar altor medicamente citotoxice, topotecanul poate determina apariția mielosupresiei severe. La pacienții tratați cu topotecan s-a raportat apariția mielosupresiei care conduce la sepsis și decese cauzate de sepsis (vezi pct 4.8).

Neutropenia indusă de topotecan poate determina apariția colitei neutropenice. În studiile clinice efectuate cu topotecan au fost raportate decese determinate de colita neutropenică. Trebuie luată în

considerare posibilitatea existenței colitei neutropenice la pacienții care prezintă febră, neutropenie și o durere abdominală în concordanță cu acest diagnostic.

Administrarea de topotecan a fost asociată cu raportări de boală pulmonară interstițială (BPI), câteva dintre acestea ducând la deces (vezi pct. 4.8). Factorii de risc preexistenți includ antecedente de boală pulmonară interstițială (BPI), fibroză pulmonară, neoplasm pulmonar, expunere toracică la radiații și utilizarea substanțelor pneumotoxice și/sau a factorilor de stimulare a coloniilor. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare ce pot indica existența unei BPI (de exemplu tuse, febră, dispnee și/sau hipoxie), iar administrarea topotecanului trebuie întreruptă în cazul în care se confirmă un nou diagnostic de BPI.

Tratamentul cu topotecan în monoterapie și topotecan administrat în asociere cu cisplatină este în mod frecvent asociat cu apariția trombocitopeniei semnificative din punct de vedere clinic. Acest fapt trebuie avut în vedere, de exemplu dacă terapia este indicată pacienților cu risc crescut de sângerare tumorală.

Așa cum era de așteptat, pacienții cu indice de performanță fizică mic (IPF > 1) au o rată mai mică de răspuns la tratament și o incidență mai mare a complicațiilor, cum sunt febra, infecțiile și sepsisul (vezi pct. 4.8). Evaluarea exactă a indicelui de performanță fizică la momentul administrării terapiei este importantă, pentru a se asigura că starea pacienților nu s-a deteriorat până la un IPF 3.

Există o experiență limitată în ceea ce privește utilizarea topotecanului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 20 ml/min) sau cu insuficiență hepatică severă (bilirubină serică \geq 10 mg/dl) din cauza cirozei. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la aceste categorii de pacienți (vezi pct. 4.2).

La un număr mic de pacienți cu insuficiență hepatică (valori ale bilirubinemiei cuprinse între 1,5 și 10 mg/dl) au fost administrate doze de 1,5 mg/m² și zi, timp de cinci zile, la fiecare trei săptămâni. S-a observat o reducere a clearance-ului topotecanului. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date suficiente pentru a face o recomandare privind doza administrată la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Topotecan Accord 1 mg /ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică, în esență, „nu conține sodiu”. Totuși, dacă înainte de administrare se utilizează o soluție salină obișnuită (soluție de clorură de sodiu 0,9 % m/v) pentru diluarea Topotecan Accord 1 mg /ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, atunci doza de sodiu primită este mai mare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune farmacocinetică *in vivo* la om.

Topotecanul nu inhibă enzimele citocromului P450 la om (vezi pct. 5.2). În cadrul unui studiu populațional, administrarea intravenoasă concomitentă de granisetron, ondansetron, morfină sau corticosteroizi nu a manifestat un efect semnificativ asupra farmacocineticii topotecanului total (forma activă și inactivă).

În cazul asocierii topotecanului cu alte medicamente chimioterapice, este necesară reducerea dozelor fiecărui medicament pentru a îmbunătăți toleranța. Cu toate acestea, în cazul tratamentului asociat cu compuși de platină, există o interacțiune diferită în funcție de momentul administrării compusului de platină, în ziua 1 sau ziua 5 a curei cu topotecan. Pentru îmbunătățirea toleranței, dacă cisplatină sau carboplatină se administrează în ziua 1 a curei cu topotecan, trebuie utilizată o doză mai mică din fiecare medicament, comparativ cu doza din fiecare medicament care poate fi utilizată dacă compusul de platină se administrează în ziua 5 a curei cu topotecan.

Atunci când topotecanul (0,75 mg/m² și zi, timp de 5 zile consecutiv) și cisplatină (60 mg/m² și zi, în ziua 1) au fost administrate unui număr de 13 pacienți cu neoplasm ovarian, s-a observat o ușoară

creștere a ASC (12%, n = 9) și C_{max} (23%, n = 11) în ziua 5. Se consideră că această creștere este puțin probabil să aibă semnificație clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la femei și bărbați

În studiile preclinice s-a demonstrat că topotecanul determină mortalitate embrio-fetală și malformații (vezi pct. 5.3). Similar altor medicamente citotoxice, topotecanul poate avea efecte dăunătoare asupra fătului și, de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe parcursul terapiei cu topotecan.

Similar altor medicamente chimioterapice citotoxice, pacienții tratați cu topotecan trebuie sfătuiți că ei/ele sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție.

Sarcina

În cazul în care topotecanul este utilizat în timpul sarcinii, sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu topotecan, pacienta trebuie avertizată asupra potențialului risc pentru făt.

Alăptarea

Topotecanul este contraindicat în timpul perioadei de alăptare (vezi pct. 4.3). Deși nu se cunoaște dacă topotecanul se excretă în laptele matern, alăptarea trebuie întreruptă în momentul inițierii terapiei.

Fertilitatea

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolani, nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, similar altor medicamente citotoxice, topotecanul este genotoxic, iar efectele asupra fertilității, inclusiv a celei masculine, nu pot fi excluse.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă fatigabilitatea și astenia persistă, este necesară prudență în cazul conducerii vehiculelor și al folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

În studiile de stabilire a dozei care au inclus 523 paciente cu recidivă de neoplasm ovarian și 631 pacienți cu recidivă de neoplasm pulmonar cu celule mici, toxicitatea care limitează doza de topotecan administrat în monoterapie a fost cea hematologică. Toxicitatea a fost predictibilă și reversibilă. Nu au existat semne de toxicitate cumulativă hematologică sau non-hematologică.

Profilul de siguranță pentru topotecan administrat în asociere cu cisplatina în cadrul studiilor clinice efectuate la paciente cu neoplasm de col uterin este similar cu cel observat în cazul monoterapiei cu topotecan. Toxicitatea hematologică cumulativă este mai mică la pacienții tratați cu topotecan în asociere cu cisplatină, în comparație cu monoterapia cu topotecan, dar mai mare decât în cazul monoterapiei cu cisplatină.

Evenimente adverse suplimentare s-au observat atunci când topotecanul a fost administrat în asociere cu cisplatina; cu toate acestea, aceste evenimente adverse au fost observate în timpul monoterapiei cu cisplatină și nu sunt atribuibile topotecanului. Pentru lista completă a evenimentelor adverse asociate cu utilizarea cisplatinei, trebuie consultate informațiile referitoare la prescrierea acesteia.

Datele complete privind siguranța administrării topotecanului în monoterapie sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvența absolută (toate evenimentele raportate). Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecții
Frecvente	sepsis ¹
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	neutropenie febrilă, neutropenie (vezi „Tulburări gastro-intestinale”), trombocitopenie, anemie, leucopenie
Frecvente	pancitopenie
Cu frecvență necunoscută	sângerări severe (asociate cu trombocitopenia)
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	reacții de hipersensibilizare inclusiv erupții cutanate
Rare	reacție anafilactică, angioedem, urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	anorexie (care poate fi severă)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare	boală pulmonară interstițială (unele cazuri au fost letale)
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață, vărsături și diaree (toate pot fi severe), constipație, durere abdominală ² și mucozită
Cu frecvență necunoscută	perforație gastro-intestinală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	alopecie
Frecvente	prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	febră, astenie, fatigabilitate
Frecvente	stare generală de rău
Foarte rare	extravazare ³
Cu frecvență necunoscută	inflamație a mucoaselor
¹ Au fost raportate decese cauzate de sepsis la pacienții tratați cu topotecan (vezi pct. 4.4)	
² Apariția cazurilor de colită neutropenică, inclusiv colită neutropenică finalizată cu deces, a fost raportată ca o complicație a neutropeniei induse de topotecan (vezi pct. 4.4).	
³ Reacțiile au fost de intensitate ușoară și, în general, nu au necesitat terapie specifică.	

Evenimentele adverse enumerate mai sus prezintă probabilitatea de apariție mai mare la pacienții cu indice de performanță fizică mic (vezi pct. 4.4).

Frecvențele asociate cu evenimentele adverse hematologice și non-hematologice enumerate mai jos reprezintă evenimentele adverse raportate, considerate ca fiind în relație cu/posibil în relație cu tratamentul cu topotecan.

Hematologic

Neutropenie: în timpul primei cure a fost observată neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) la 55% dintre pacienți, cu durată ≥ 7 zile la 20% dintre pacienți, iar în total a fost observată la 77% dintre pacienți (39% din cure). În asociere cu neutropenia severă, a apărut febra sau infecția la 16% dintre pacienți în timpul primei cure, iar în total la 23% dintre pacienți (6% din cure). Valoarea

mediană a timpului până la apariția neutropeniei severe a fost de 9 zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de 7 zile. Neutropenia severă a avut o durată mai mare de 7 zile în 11% din cure, în total. Dintre toți pacienții care au fost tratați în cadrul studiilor clinice (incluzându-i atât pe cei cu neutropenie severă, cât și pe cei la care nu a apărut neutropenia severă), 11% (4% din cure) au prezentat febră și 26% (9% din cure) au prezentat infecții. În plus, 5% dintre toți pacienții tratați (1% din cure) au dezvoltat sepsis (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie: la 25% dintre pacienți (8% din cure) s-a observat trombocitopenie severă (număr de trombocite $< 25 \times 10^9/l$); moderată (număr de trombocite între 25,0 și $50,0 \times 10^9/l$) la 25% dintre pacienți (15% din cure). Valoarea mediană a timpului până la apariția trombocitopeniei severe a fost de 15 zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de 5 zile. În 4% din cure s-a administrat masă trombocitară. Raportările privind complicațiile semnificative ale trombocitopeniei, inclusiv decese cauzate de sângerările tumorale, au fost sporadice.

Anemie: la 37% dintre pacienți (14% din cure) s-a observat anemie moderată până la severă ($Hb \leq 8,0$ g/dl). S-au administrat transfuzii cu masă eritocitară la 52% dintre pacienți (21% din cure).

Non-hematologice

Reacțiile adverse non-hematologice raportate frecvent au fost cele de tip gastro-intestinal, cum sunt greața (52%), vărsăturile (32%), diareea (18%), constipația (9%) și mucozita (14%). Greața, vărsăturile, diareea și mucozita severă (de grad 3 sau 4) au fost raportate cu o frecvență de 4, 3, 2 și, respectiv, 1%.

Durerea abdominală ușoară a fost raportată la 4% dintre pacienți.

În cursul tratamentului cu topotecan, fatigabilitatea a fost observată la aproximativ 25% dintre pacienți, iar astenia la 16% dintre pacienți. Incidența fatigabilității și a asteniei severe (de grad 3 sau 4) a fost de 3% pentru ambele.

Alopecia totală sau accentuată a fost observată la 30% dintre pacienți, iar alopecia parțială la 15% dintre pacienți.

Alte evenimente severe care au fost clasificate ca fiind legate sau posibil legate de tratamentul cu topotecan, au fost anorexia (12%), starea generală de rău (3%) și hiperbilirubinemia (1%).

Reacțiile de hipersensibilizare incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem și reacții anafilactice au fost raportate rar. În studiile clinice, erupțiile cutanate tranzitorii au fost raportate la 4% dintre pacienți, iar pruritul la 1,5% dintre pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj la pacienții la care se administrează topotecan intravenos (până la 10 ori doza recomandată) și topotecan capsule (până la 5 ori doza recomandată). Semnele și simptomele observate după supradozaj au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute asociate cu administrarea de topotecan (vezi pct. 4.8). Principalele complicații ale supradozajului sunt supresia medulară și mucozita. În plus, au fost raportate valori ridicate ale enzimelor hepatice în cazul supradozajului cu topotecan intravenos.

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu topotecan. Tratamentul ulterior trebuie efectuat conform indicațiilor clinice sau așa cum este recomandat de centrul național de toxicologie, acolo unde acesta există.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alcaloizi din plante și alte produse naturale
codul ATC: L01CE01

Mecanism de acțiune

Activitatea antitumorală a topotecanului implică inhibarea topoizomerazei-I, o enzimă cu acțiune importantă în replicarea ADN-ului, care diminuează tensiunea de răsucire indusă în fața furcii mobile de replicare. Topotecanul inhibă topoizomeraza-I prin stabilizarea complexului covalent format de enzimă și ADN-ul monocatenar, ce reprezintă o structură intermediară în procesul de replicare. Rezultatele la nivel celular ale inhibării topoizomerazei-I de către topotecan sunt reprezentate de inducerea de rupturi ale ADN-ului monocatenar asociat cu proteine.

Eficacitate și siguranță clinică

Neoplasm ovarian recidivant

Într-un studiu comparativ între topotecan și paclitaxel efectuat la pacienții tratați anterior pentru neoplasm ovarian prin chimioterapie pe bază de platină (n=112 și respective n=114) rata de răspuns (Î 95%) a fost 20,5% (13%, 28%) versus 14% (8%, 20%) și valoarea mediană de supraviețuire de 19 săptămâni versus 15 săptămâni (riscul relativ 0,9[0,6; 1,3]). Valoarea mediană de supraviețuire a fost de 62 săptămâni pentru topotecan respectiv 53 de săptămâni pentru paclitaxel (riscul relativ 0,9[0,6; 1,3]).

Rata de răspuns în întregul program de neoplasm ovarian (n=392, toate pacienții au fost tratați anterior cu cisplatină sau cisplatină și paclitaxel) a fost de 16%. Valoarea mediană de răspuns, în studiul clinic, a fost 7,6-11,6 săptămâni. La pacienții refractare sau cu recidivă după 3 luni de tratament cu cisplatină (n=186), rata de răspuns a fost de 10%.

Aceste date trebuie evaluate în contextul profilului general al medicamentului, în particular cu toxicitatea hematologică (vezi pct. 4.8)

O analiza retrospectivă suplimentară a fost condusă pentru date obținute de la 523 pacienți cu neoplasm ovarian recidivant. În total, la 87 dintre pacienți s-au observat răspunsuri complete și parțiale, la 13 dintre acestea au apărut după ciclul 5 și 6, iar la 3 dintre pacienți mai târziu. Dintre pacienții la care s-au administrat mai mult de 6 cure de terapie, 91% au terminat studiul planificat sau fost tratați până la regresia bolii iar 3% s-au retras din cauza reacțiilor adverse.

Carcinom pulmonar cu celule mici (CPCM) recidivant

Un studiu de fază III (Studiul 478) a comparat tratamentul cu topotecan, administrat pe cale orală, plus utilizarea celor mai bune măsuri de susținere [BMS] [n = 71] cu utilizarea doar a BMS [n = 70] la pacienți cu recidivă după terapia de primă linie [valoarea mediană a timpului până la apariția progresiei bolii [TAP] după terapia de primă linie: 84 de zile în cazul administrării de topotecan pe cale orală + BMS, 90 de zile în cazul BMS în monoterapie] și la care reînceperea chimioterapiei i.v. nu a fost considerată adecvată. Grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS a înregistrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic în ce privește supraviețuirea globală, în comparație cu grupul BMS (Logrank p = 0,0104). Valoarea neajustată a riscului relativ pentru grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS, comparativ cu grupul care a

beneficiat doar de BMS, a fost de 0,64 (Î 95% 0,45; 0,90). Valoarea mediană a supraviețuirii la pacienții tratați cu topotecan + BMS a fost de 25,9 săptămâni [Î 95% 18,3; 31,6], comparativ cu 13,9 săptămâni [Î 95% 11,1; 18,6] la pacienții care au primit doar BMS [p = 0,0104].

Rapoartele de autoevaluare a simptomelor, efectuate de către pacienți cu ajutorul unei metode deschise, au arătat o tendință constantă de ameliorare a simptomelor sub tratamentul cu topotecan administrat pe cale orală + BMS.

Un studiu de Fază II (Studiul 065) și un studiu de Fază III (Studiul 396) au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea topotecanului administrat pe cale orală, comparativ cu cea a topotecanului administrat pe cale intravenoasă, în rândul pacienților care au prezentat o recidivă după ≥ 90 de zile de la terminarea unui regim anterior de chimioterapie (vezi Tabelul 1). În rapoartele de autoevaluare a simptomelor, efectuate de către pacienți cu ajutorul unei scale de evaluare deschise, în fiecare dintre aceste două studii, administrarea orală și cea intravenoasă a topotecanului au fost asociate cu o ameliorare similară a simptomelor la pacienții cu CPCPM recidivant, sensibil la tratament.

Tabelul 1. Rezumat al duratei de supraviețuire, ratei de răspuns și timpului scurs până la apariția progresiei bolii înregistrate în rândul pacienților cu CPCPM la care s-a administrat topotecan pe cale orală, respectiv topotecan pe cale intravenoasă

	Studiul 065		Studiul 396	
	Topotecan administrat oral	Topotecan administrat intravenos	Topotecan administrat oral	Topotecan administrat intravenos
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Valoarea mediană a duratei de supraviețuire (săptămâni) (Î 95%)	32.3 (26.3, 40.9)	25.1 (21.1, 33.0)	33.0 (29.1, 42.4)	35.0 (31.0, 37.1)
Risc relativ (Î 95%)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
Rata răspuns (%) (Î 95%)	23.1 (11.6, 34.5)	14.8 (5.3, 24.3)	18.3 (12.2, 24.4)	21.9 (15.3, 28.5)
Diferența în rata de răspuns (Î 95%)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii (săptămâni) (Î 95%)	14.9 (8.3, 21.3)	13.1 (11.6, 18.3)	11.9 (9.7, 14.1)	14.6 (13.3, 18.9)
Risc relativ (Î 95%)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = număr total de pacienți tratați.

Î = intervalul de încredere

În cadrul unui alt studiu randomizat de Fază III care a comparat topotecanul administrat pe cale intravenoasă (i.v.) cu asocierea ciclofosamidă, doxorubicină și vincristină (CAV) la pacienți cu recidivă a CPCPM sensibil la tratament, rata de răspuns global a fost de 24,3% în cazul topotecanului, comparativ cu 18,3% în grupul tratat cu CAV. Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost similară pentru cele două grupuri (13,3 săptămâni și, respectiv, 12,3 săptămâni). Valoarea mediană a duratei de supraviețuire pentru cele două grupuri au fost de 25,0 și, respectiv, 24,7 săptămâni. Indicele de risc relativ în cazul supraviețuirii cu topotecan i.v comparativ cu CAV a fost de 1,04 (Î 95% 0,78-1,40).

În cadrul programului referitor la neoplasm pulmonar cu celule mici tipul combinat [n = 480], rata de răspuns la tratamentul cu topotecan a pacienților cu recidivă, responsivi la terapia de primă linie a fost de 20,2%. Valoarea mediană a duratei de supraviețuire a fost de 30,3 săptămâni (Î 95%: 27,6; 33,4).

La o populație de pacienți cu CPCPM rezistent la tratament (acei pacienți care nu răspund la terapia de primă linie), rata de răspuns la tratamentul cu topotecan a fost de 4,0%.

Carcinom de col uterin

Într-un studiu randomizat, comparativ, de Fază III, condus de Grupul de Oncologie Ginecologică (GOG 0179), administrarea de topotecan și cisplatină (n = 147) a fost comparată cu administrarea de cisplatină în monoterapie (n = 146), în tratamentul carcinomului de col uterin confirmat histologic, persistent, recurent sau stadiul IVB, atunci când tratamentul curativ chirurgical și/sau radioterapia nu au fost considerate adecvate. Asocierea de topotecan și cisplatină a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește supraviețuirea globală, comparativ cu cisplatină administrată în monoterapie, după ajustarea analizelor intermediare (Log-rank p = 0,033).

Tabelul 2: Analiza rezultatelor Studiului GOG-0179

Populația ITT		
	Cisplatin 50mg/m² ziua 1 la fiecare 21 de zile	Cisplatin 50mg/m² ziua 1 + Topotecan 0.75mg/m² zilele 1-3 la fiecare 21 de zile
Durata de supraviețuire (luni)	(n= 146)	(n = 147)
Valoarea mediană (ÎÎ 95%.)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0.76 (0.59-0.98)	
Valoare log rank p	0.033	
Paciente care nu au efectuat anterior chimioterapie		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Durata de supraviețuire (luni)	(n= 46)	(n = 44)
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0.51 (0.31, 0.82)	
Paciente care au efectuat anterior chimioterapie cu cisplatină		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Durata de supraviețuire (luni)	(n= 72)	(n = 69)
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0.85 (0.59, 1.21)	

La pacientele (n = 39) cu recidivă apărută în interval de 180 de zile după radiochimioterapie cu cisplatină, valoarea mediană a duratei de supraviețuire în brațul la care s-a administrat topotecan plus cisplatină a fost de 4,6 luni (ÎÎ 95%: 2,6; 6,1) comparativ cu 4,5 luni (ÎÎ 95%: 2,9; 9,6) în brațul la care s-a administrat cisplatină, cu un indice de risc de 1,15 (0,59; 2,23). La pacientele (n = 102) cu recidivă apărută după 180 de zile, valoarea mediană a duratei de supraviețuire în lotul la care s-a administrat topotecan plus cisplatină a fost de 9,9 luni (ÎÎ 95%: 7; 12,6) comparativ cu 6,3 luni (ÎÎ 95%: 4,9; 9,5) în lotul la care s-a administrat cisplatină, cu un indice de risc de 0,75 (0,49; 1,16).

Copii și adolescenți

Administrarea topotecanului a fost de asemenea evaluată la copii și adolescenți; totuși, există doar date limitate cu privire la eficacitate și siguranță.

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la copii (n = 108, vârsta cuprinsă între câteva luni până la 16 ani) cu tumori solide recidivante sau progresive, topotecanul a fost administrat într-o doză inițială de 2,0 mg/m², sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv, cură repetată la fiecare 3 săptămâni timp de până la un an, în funcție de răspunsul la tratament.

Tipurile de tumori au inclus Sarcom Ewing/tumoră primitivă neuroectodermală, neuroblastom, osteoblastom și rhabdomyosarcom. Activitatea antitumorală a fost demonstrată în principal la pacienții cu neuroblastom. Toxicitatea topotecanului la copiii cu tumori solide recidivante și rezistente la tratament a fost similară cu cea observată retrospectiv la pacienții adulți. În cadrul acestui studiu, la patruzeci și șase de pacienți (43%) s-a administrat FSC-G în peste 192 (42,1%) de cure; la șaiszeci și cinci de pacienți (60%) s-au administrat transfuzii de masă eritrocitară și la cincizeci (46%) transfuzii de masă trombocitară, în 139 și, respectiv, 159 din cure (30,5% și, respectiv, 34,9%). Într-un studiu de farmacocinetică realizat la copii cu tumori solide rezistente la tratament, pe baza mielosupresiei ca toxicitate limitantă a dozei a fost stabilită doza maximă tolerată (DMT) la 2,0 mg/m² /zi în cazul asocierii cu FSC-G și 1,4 mg/m² /zi fără FSC-G (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție:

După administrarea intravenoasă zilnică, timp de cinci zile, a topotecanului în doze de 0,5-1,5 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 30 de minute, s-a observat un clearance plasmatic crescut al acestuia, de 62 l/oră (DS 22), corespunzător cu aproximativ 2/3 din fluxul sanguin hepatic. De asemenea, topotecanul a prezentat un volum mare de distribuție, de aproximativ 132 l (DS 57), și un timp de înjumătățire plasmatică relativ scurt, de 2-3 ore. Compararea parametrilor farmacocinetici nu a indicat modificarea proprietăților farmacocinetice pe parcursul celor 5 zile de administrare. Aria de sub curbă a crescut aproximativ proporțional cu creșterea dozei. Acumularea de topotecan este scăzută sau absentă în urma administrărilor zilnice repetate și nu s-a dovedit că ar exista modificări ale profilului farmacocinetic după administrarea de doze multiple. Studiile preclinice arată că legarea topotecanului de proteinele plasmatică este scăzută (35%), iar distribuția între celulele sanguine și plasmă a fost relativ omogenă.

Metabolizare

Eliminarea topotecanului a fost evaluată doar parțial la om. O cale importantă de eliminare a topotecanului este reprezentată de hidroliza inelului lactonic cu formarea carboxilatului cu inel deschis.

Metabolizarea este responsabilă de < 10% din eliminarea topotecanului. Un metabolit N-demetilat, care a demonstrat *in vitro* că are activitate similară sau mai redusă decât substanța activă inițială, a fost identificat în urină, plasmă și fecale. Raportul mediu dintre ASC a metabolitului și a substanței active inițiale a fost mai mic de 10% atât pentru topotecanul total, cât și pentru topotecanul sub formă de lactonă. În urină, au fost identificați un metabolit O-glucuroconjugat al topotecanului și topotecan N-demetilat.

Eliminare

Regăsirea totală a substanțelor care provin din topotecan după administrarea a cinci doze zilnice de topotecan a fost între 71 și 76% din doza administrată i.v. Aproximativ 51% s-a eliminat sub formă de topotecan și 3% sub formă de topotecan N-demetilat, în urină. Eliminarea prin materiile fecale a topotecanului total este de 18%, iar eliminarea prin materiile fecale a topotecanului N-demetilat este de 1,7%. Global, metabolitul N-demetilat reprezintă mai puțin de 7% (limita între 4 și 9%) din totalul substanțelor care provin din topotecan în urină și fecale. Topotecan-O-glucuroconjugat și N-demetil-topotecan-O-glucuroconjugat din urină au reprezentat mai puțin de 2%.

Datele obținute *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică formarea de cantități mici de topotecan N-demetilat. *In vitro*, topotecanul nu inhibă enzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A sau CYP4A și nici enzimele citosolice umane dihidropirimidina sau xantinoxidaza.

Atunci când s-a administrat în asociere cu cisplatină (cisplatină ziua 1, topotecan zilele 1-5), clearance-ul topotecanului a fost mai mic în ziua 5 comparativ cu ziua 1 (19,1 l/h și m² comparativ cu 21,3 l/h și m² [n = 9]) (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică cuprinsă între 1,5 și 10 mg/dl) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu un lot de pacienți de control. Timpul de înjumătățire plasmatică al topotecanului a crescut cu aproximativ 30%, dar nu s-a observat vreo modificare evidentă a volumului de distribuție. Clearance-ul plasmatic al topotecanului total (forma activă și inactivă) la pacienții cu insuficiență hepatică a scăzut doar cu aproximativ 10% comparativ cu grupul de pacienți de control.

Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei între 41 și 60 ml/min) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu grupul de control. Volumul de distribuție a scăzut ușor și, astfel, timpul de înjumătățire plasmatică a crescut cu doar 14%. La pacienții cu insuficiență renală moderată, clearance-ul plasmatic al topotecanului a scăzut la 34% din valoarea înregistrată la pacienții din grupul de control. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu a crescut de la 1,9 ore la 4,9 ore.

Vârstă/greutate

În cadrul unui studiu populațional, diferiți factori, incluzând vârsta, greutatea și prezența ascitei, nu au avut niciun efect semnificativ asupra clearance-ului total al topotecanului (forma activă și inactivă).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica topotecanului administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv a fost evaluată în două studii. Într-unul din studii s-a administrat o doză ce a variat între 1,4 mg/m² și 2,4 mg/m² la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, n = 18), adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, n = 9) și adulți tineri (vârsta cuprinsă între 16 și 21 de ani, n = 9) cu tumori solide rezistente la tratament. Al doilea studiu a inclus doze cuprinse între 2,0 mg/m² și 5,2 mg/m² la copii (n = 8), adolescenți (n = 3) și adulți tineri (n = 3) cu leucemie. În aceste studii nu au existat diferențe evidente între farmacocinetica topotecanului la copii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide sau cu leucemie, dar datele sunt insuficiente pentru a obține concluzii clare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Din cauza mecanismului său de acțiune, topotecanul este genotoxic pentru celulele de mamifere (celulele limfomului de șoarece și limfocitele umane) *in vitro* și pentru celulele din măduva osoasă de șoarece *in vivo*. A fost evidențiat, de asemenea, faptul că topotecanul produce mortalitate embriofetală în cazul administrării la șobolani și iepuri.

În cadrul studiilor cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate pentru topotecan la șobolani, nu au fost raportate efecte asupra fertilității masculine sau feminine; cu toate acestea, la femele au fost observate fenomene de super-ovulație și o ușoară creștere a incidenței pierderii sarcinii în perioada de pre-implantare.

Nu a fost studiat potențialul carcinogen al topotecanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid tartric
Acid clorhidric (pentru ajustare pH)
Hidroxid de sodium (pentru ajustare pH)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane

3 ani.

Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea fizico-chimică a medicamentului diluat a fost demonstrată pentru o perioadă de 30 de zile la 25°C în condiții normale de lumină și la 2-8°C, protejat de lumină. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de valabilitate și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să aibă o durată mai mare de 24 de ore la 2-8°C, cu excepția situațiilor în care reconstituirea se desfășoară în condiții aseptice, controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Topotecan Accord 1 mg/1 ml, 1 ml este ambalat în flacoane cu capacitatea de 2 ml din sticlă brună de tip I, închis cu dop din cauciuc fluorotec de 13 mm și sigiliu din aluminiu tip flip-off de 13 mm de culoare albastră.

Topotecan Accord 1 mg/1 ml, 4 ml este ambalat în flacoane cu capacitatea de 5 ml din sticlă brună de tip I, închis cu dop din cauciuc fluorotec de 13 mm și sigiliu din aluminiu tip flip-off de 13 mm de culoare albastră.

Topotecan Accord concentrat pentru soluție perfuzabilă este ambalat în cutii cu 1 flacon sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Topotecan Accord se prezintă ca un concentrat steril care conține topotecan 1 mg în soluție de 1 ml și topotecan 4 mg în soluție de 4 ml.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru particule și modificări de culoare. Acest medicament este o soluție clară de culoare galbenă. Dacă se observă particule vizibile, medicamentul nu trebuie administrat. Este necesară diluarea în continuare fie cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză 50 mg/ml (5%) soluție injectabilă, pentru a obține o concentrație finală cuprinsă între 25 și 50 micrograme/ml înainte de a fi administrat pacientului

Trebuie aplicate procedurile obișnuite pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase, și anume:

- Reconstituirea și diluarea medicamentului trebuie realizate de personal instruit.
- Femeile gravide din cadrul personalului nu trebuie să manipuleze preparatul citotoxic.
- Personalul trebuie să poarte mănuși, ochelari, halat și mască de protecție adecvate, de unică folosință.

- Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie strânse în saci de deșeuri cu risc crescut, pentru a fi incinerate la temperatură mare.
- În cazul contactului accidental cu pielea sau cu ochii, aceștia se spală cu apă din abundență. Dacă iritația persistă, trebuie cerut sfatul medicului.
- Orice medicament sau material rezidual neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11187/2018/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024