**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TOPOTECAN Atb 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare galben deschis până la verzui.

Soluția reconstituită: limpede, de culoare galben deschis.

4. DATE CLINICE**4.1. Indicații terapeutice**

Topotecanul administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul:

- pacienților cu carcinom ovarian metastatic după eșecul terapiei de primă linie sau a celei ulterioare.
- pacienților cu neoplasm pulmonar cu celule mici (NPCM) recidivat, la care reinițierea tratamentului cu medicația de primă linie nu este considerată adecvată (vezi pct. 5.1).

Topotecanul administrat în asociere cu cisplatină este indicat la pacientele cu carcinom de col uterin recidivat după radioterapie și la pacientele cu stadiul IVB de boală. Pacientele tratate anterior cu cisplatină necesită un interval prelungit fără tratament pentru a justifica administrarea terapiei asociate (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare**Mod de administrare**

Utilizarea topotecanului trebuie limitată la unitățile specializate în administrarea medicamentelor citotoxice, iar acest medicament trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei (vezi pct. 6.6).

Înainte de utilizare topotecanul trebuie reconstituit și diluat suplimentar (vezi pct. 6.6).

Doze

În cazul utilizării în asociere cu cisplatina, trebuie consultate toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei.



Anterior administrării primei cure de topotecan, pacienții trebuie să aibă 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, dacă este necesară).

Carcinom ovarian și neoplasm pulmonar cu celule mici

Doza inițială

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

Dozele ulterioare

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

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

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9 / l$) cu durată de șapte zile sau mai mult, sau 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 până la $1,25 \text{ mg/m}^2$ și zi (sau scăzută ulterior până la $1,0 \text{ mg/m}^2$ și zi, dacă este necesar).

Dozele trebuie reduse în același mod în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9 / l$. În studii clinice, administrarea de topotecan a fost întreruptă dacă doza a fost redusă la $1,0 \text{ mg/m}^2$ și apoi a fost necesară o reducere suplimentară a dozei pentru a controla reacțiile adverse.

Carcinom de col uterin

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de $0,75 \text{ mg/m}^2$ și zi, administrată zilnic sub formă de perfuzie intravenoasă 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 șase cure sau până la apariția progresiei bolii.

Dozele ulterioare

Topotecanul nu trebuie readministrat decât dacă numărul de neutrofile este mai mare sau egal cu $1,5 \times 10^9 / l$, numărul de trombocite este mai mare sau egal cu $100 \times 10^9 / l$ și concentrația de hemoglobină este mai mare sau egală cu 9 g/dl (după transfuzie, dacă este necesară).

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

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9 / l$) cu durată de șapte zile sau mai mult, 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 până la $0,45 \text{ mg/m}^2$ și zi, dacă este necesar).

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



Dozele la pacienții cu insuficiență renală

Monoterapie (Carcinom ovarian și neoplasm pulmonar cu celule mici)

Nu sunt disponibile date suficiente pentru a face recomandări la pacienții cu un clearance al creatininei < 20 ml/min. Date limitate indică faptul că la pacienții cu insuficiență renală moderată doza trebuie redusă. Doza de topotecan recomandată în monoterapie la pacienții cu carcinom ovarian și neoplasm 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, cinci zile consecutive.

Terapie asociată (Carcinom de col uterin)

În studiile clinice în care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină pentru tratamentul carcinomului de col uterin, tratamentul a fost inițiat numai la pacienții cu o valoare a creatininei serice 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 privind recomandările referitoare la reducerea dozei/continuarea tratamentului cu cisplatină.

Dacă tratamentul cu cisplatină se întrerupe, nu există suficiente date cu privire la continuarea monoterapiei cu topotecan la pacienții cu carcinom de col uterin.

Copii și adolescenți

Experiența utilizării medicamentului la copii este limitată; prin urmare, nu se pot face recomandări privind tratamentul cu Topotecan la această grupă de vârstă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

4.3. Contraindicații

Topotecan este contraindicat la pacienții care

- au antecedente de hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- alăptează (vezi pct. 4.6)
- prezintă deja mielosupresie severă înainte de administrarea primei cure, evidențiată printr-un număr de neutrofile $< 1,5 \times 10^9$ /l și/sau un număr de trombocite $< 100 \times 10^9$ /l la momentul inițial.

4.4 Atenționări și precauții speciale

Toxicitatea hematologică este dependentă de doză și este necesară monitorizarea periodică a hemoleucogramei complete, incluzând 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 determină sepsis și decese ca urmare a sepsisului (vezi pct. 4.8).

Neutropenia indusă de topotecan poate determina apariția colitei neutropenice. În studiile clinice efectuate cu topotecan au fost raportate decese ca urmare a colitei neutropenice. Trebuie luată în considerare posibilitatea existenței colitei neutropenice la pacienții care prezintă febră, neutropenie și o durere abdominală compatibilă cu acest diagnostic.

Administrarea de topotecan a fost asociată cu raportări de boală pulmonară interstițială (BPI), câteva dintre acestea finalizându-se cu 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 decelarea simptomelor pulmonare care pot indica existența unei BPI (de exemplu tuse, febră, dispnee și/sau hipoxie), iar administrarea topotecanului trebuie întreruptă dacă se confirmă un nou diagnostic de BPI.

Tratamentul cu topotecan în monoterapie și topotecan în asociere cu cisplatină este în mod frecvent asociat cu apariția trombocitopeniei semnificative din punct de vedere clinic. Acest fapt trebuie avut în vedere când se prescrie topotecan, de exemplu în cazul în care tratamentul este indicat pacienților cu risc crescut de sângerare la nivelul tumorii.

Așa cum era de așteptat, pacienții cu indice de performanță fizică scăzut ($IPF > 1$) au o rată de răspuns la tratament mai mică 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 tratamentului este importantă, pentru a se asigura că starea pacienților nu s-a deteriorat până la un indice de performanță fizică de 3.

Există o experiență limitată în ceea ce privește utilizarea topotecanului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 20 ml/min) sau insuficiență hepatică severă (bilirubină serică ≥ 10 mg/dl) secundară cirozei. La aceste grupe de pacienți utilizarea topotecanului nu este recomandată.

La un număr mic de pacienți cu insuficiență hepatică (valori ale bilirubinei serice cuprinse între 1,5 și 10 mg/dl) au fost administrate intravenos doze de 1,5 mg/m² topotecan 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.

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 izoenzimele citocromului P450 la om (vezi pct. 5.2). În cadrul unui studiu populațional cu administrare intravenoasă, administrarea concomitentă de granisetron, ondansetron, morfină sau corticosteroizi nu a avut 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 tolerabilitatea. Cu toate acestea, în cazul tratamentului asociat cu derivați de platină există o interacțiune diferită în funcție de momentul administrării derivatului de platină, în ziua 1 sau ziua 5 a curei cu topotecan. Pentru îmbunătățirea tolerabilității, dacă cisplatina sau carboplatina 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 derivatul de platină se administrează în ziua 5 a curei cu topotecan.

Atunci când topotecanul (0,75 mg/m² și zi, timp de 5 zile consecutive) și cisplatina (60 mg/m² și zi, în ziua 1) au fost administrate unui număr de 13 pacienți cu carcinom 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

Contracepția la bărbați și femei

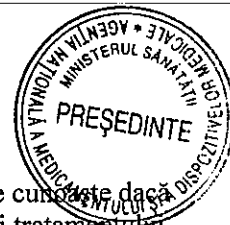
Similar altor medicamente citotoxice, trebuie recomandate metode contraceptive eficiente în cazul în care unul dintre parteneri este tratat cu topotecan.

Femei aflate la vârstă fertilă

În studii preclinice s-a demonstrat că topotecanul determină mortalitate și malformații embriofetale (vezi pct. 5.3.). Similar altor medicamente citotoxice, topotecanul poate avea efecte nocive asupra fătului și, prin urmare, femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu topotecan.

Sarcina

Pacienții trebuie atenționați asupra potențialului risc asupra fătului dacă topotecan este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu topotecan.



Alăptarea

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

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 de paciente cu carcinom ovarian recidivat și 631 de pacienți cu neoplasm pulmonar cu celule mici recidivat, 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 hematologică sau nehematologică cumulativă.

Profilul evenimentelor adverse pentru topotecan administrat în asociere cu cisplatină în cadrul studiilor clinice efectuate la paciente cu carcinom 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 cisplatină; 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 de apariție 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 ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), incluzând și raportările izolate și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

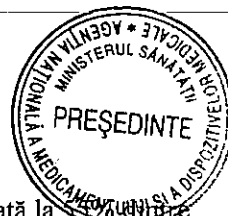
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
<i>Foarte frecvente:</i>	neutropenie febrilă neutropenie (vezi mai jos „Tulburări gastro-intestinale”) trombocitopenie anemie leucopenie
<i>Frecvente:</i>	pancitopenie
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	sângerări severe (asociate cu trombocitopenie)



Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
<i>Rare:</i>	boală pulmonară interstițială (unele cazuri au fost letale)
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Foarte frecvente:</i>	greață, vărsături și diaree (toate pot fi severe), constipație durere abdominală ¹ mucozită ¹ Colită neutropenică, inclusive colită neutropenică finalizată cu deces, a fost raportată ca o complicație a neutropeniei induse de topotecan (vezi pct. 4.4).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Foarte frecvente:</i>	alopecie
<i>Frecvente:</i>	prurit
Tulburări metabolice și de nutriție	
<i>Foarte frecvente:</i>	infecții Anorexie ² care poate fi severă
Infecții și infestări <i>Frecvente:</i>	sepsis ² ² Au fost raportate decese cauzate de sepsis la pacienții tratați cu topotecan (vezi pct. 4.4)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<i>Foarte frecvente:</i>	febră astenie fatigabilitate
<i>Frecvente:</i>	stare generală de rău
<i>Foarte rare:</i>	extravazare ³ ³ Extravazarea a fost raportată foarte rar. Reacțiile au fost de intensitate ușoară și, în general, nu au necesitat tratament specific.
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Frecvente:</i>	reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii
<i>Rare:</i>	reacție anafilactică angioedem urticarie
Tulburări hepatobiliare	
<i>Frecvente:</i>	hiperbilirubinemie

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

Frecvențele asociate cu evenimentele adverse hematologice și nehematologice enumerate mai jos reprezintă evenimentele adverse raportate, considerate ca fiind legate/posibil legate de tratamentul cu topotecan.



Hematologice

Neutropenie: Severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) în timpul primei cure a fost observată la 33% dintre pacienți, cu durată $\geq$ șapte zile la 20% dintre pacienți, iar în total a fost observată la 77% dintre pacienți (39% din curele de tratament). În asociere cu neutropenia severă, febra sau infecția au apărut la 16% dintre pacienți în timpul primei cure de tratament, iar în total la 23% dintre pacienți (6% din curele de tratament). Valoarea mediană a timpului până la apariția neutropeniei severe a fost de nouă zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de șapte zile. Neutropenia severă a avut o durată mai mare de șapte zile în 11% din totalul curelor de tratament. 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), la 11% (4% din curele de tratament) a apărut febră și la 26% (9% din curele de tratament) au apărut infecții. În plus, 5% dintre toți pacienții tratați (1% din curele de tratament) au dezvoltat sepsis (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie: Severă (număr de trombocite mai mic de $25 \times 10^9/l$) la 25% dintre pacienți (8% din curele de tratament); moderată (număr de trombocite între $25,0$ și $50,0 \times 10^9/l$) la 25% dintre pacienți (15% din curele de tratament). Valoarea mediană a timpului până la apariția trombocitopeniei severe a fost de 15 zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de cinci zile. În 4% dintre curele de tratament s-a administrat masă trombocitară. Raportările privind complicațiile semnificative ale trombocitopeniei, inclusiv decese ca urmare a sângerărilor la nivelul tumorii, au fost sporadice.

Anemie: Moderată până la severă ($Hb \leq 8,0$ g/dl) la 37% dintre pacienți (14% din curele de tratament). S-au administrat transfuzii cu masă eritocitară la 52% dintre pacienți (21% din curele de tratament).

Nehematologice

Reacțiile adverse nehematologice raportate frecvent au fost cele de tip gastro-intestinal, cum ar fi greață (52%), vărsături (32%) și diaree (18%), constipație (9%) și mucozită (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%.

De asemenea, durerea abdominală ușoară a fost raportată la 4% dintre pacienți.

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

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

Alte evenimente severe raportate la pacienți, care au fost clasificate ca fiind legate sau posibil legate de tratamentul cu topotecan, au fost anorexie (12%), stare generală de rău (3%) și hiperbilirubinemie (1%).

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

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște un antidot pentru supradozajul cu topotecan. Principalele complicații anticipate ale supradozajului sunt supresia medulară și mucozita.



5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antineoplazice, codul ATC: L01XX17

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, care 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.

Carcinom ovarian recidivat

Într-un studiu comparativ cu topotecan și paclitaxel la paciente tratate anterior pentru carcinom ovarian cu chimioterapie cu derivați de platină ($n = 112$ și, respectiv 114), rata de răspuns (Î 95%) a fost de 20,5% (13%, 28%) comparativ cu 14% (8%, 20%), iar valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 19 săptămâni, comparativ cu 15 săptămâni (risc relativ 0,7 [0,6; 1,0]) pentru topotecan și, respectiv paclitaxel. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 62 de săptămâni pentru topotecan comparativ cu 53 de săptămâni pentru paclitaxel (risc relativ 0,9 [0,6; 1,3]).

Rata de răspuns la nivelul întregului program referitor la carcinomul ovarian ($n = 392$, toate pacientele tratate anterior cu cisplatină sau cu cisplatină și paclitaxel) a fost de 16%. Valoarea mediană a timpului până la apariția răspunsului în studiile clinice a fost de 7,6-11,6 săptămâni. La pacientele refractare la cisplatină sau cu recidivă în primele 3 luni după tratamentul cu cisplatină ($n = 186$), rata de răspuns a fost de 10%.

Aceste date trebuie evaluate în contextul profilului de siguranță global al medicamentului, în special al toxicității hematologice importante (vezi pct. 4.8).

O analiză retrospectivă suplimentară a fost efectuată utilizând datele obținute de la 523 de paciente cu carcinom ovarian recidivat. În total, au fost înregistrate 87 de răspunsuri complete sau parțiale, 13 dintre acestea survenind în timpul curelor 5 și 6, iar 3 după aceea. Dintre pacientele la care s-au administrat mai mult de 6 cure de tratament, 91% au terminat studiul conform protocolului sau au fost tratate până la apariția progresiei bolii, la doar 3% din paciente înregistrându-se întreruperea studiului datorită evenimentelor adverse.

Neoplasm pulmonar cu celule mici (NPCM) recidivat

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) și la care reinițierea chimioterapiei intravenoase 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 (log-rank $p = 0,0104$). 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 beneficiat numai de BMS ($p = 0,0104$).

Rapoartele de autoevaluare a simptomelor 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, la pacienții care au suferit o recidivă după ≥ 90 de zile de la terminarea unui regim anterior de chimioterapie (vezi Tabelul 1). În rapoartele de autoevaluare a simptomelor 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 a simptomelor similară la pacienții cu NPCM recidivant și a dispo-



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

	Studiu 065		Studiu 396	
	Topotecan oral	Topotecan intravenos	Topotecan oral	Topotecan 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 de 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 = numărul total de pacienți tratați

Î = interval de încredere

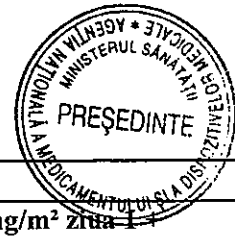
În cadrul unui alt studiu randomizat de fază III care a comparat topotecanul administrat i.v. cu asocierea ciclofosamidă, doxorubicină și vincristină (CAV) la pacienți cu NPCM recidivat responsiv la tratament, rata de răspuns global a fost de 24,3% în cazul topotecanului, comparativ cu 18,3% în grupul tratat cu CAV. Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost similară pentru cele două loturi (13,3 săptămâni și, respectiv 12,3 săptămâni). Valoarea mediană a duratei de supraviețuire pentru cele două loturi 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 neoplasmul pulmonar cu celule mici tipul combinat (n = 480), rata de răspuns la tratamentul cu topotecan a pacienților cu recidivă, responsivi la tratamentul 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 NPCM rezistent la tratament (acei pacienți care nu răspund la tratamentul 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, efectuat de către 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 monoterapia cu cisplatină, după ajustarea analizelor intermediare (Log-rank p = 0,033).



Tabelul 2. Analiza rezultatelor din studiul GOG-0179

Populația ITT		
	Cisplatină 50 mg/m ² ziua 1 la fiecare 21 de zile	Cisplatină 50 mg/m ² ziua 1-4 Topotecan 0,75 mg/m ² zile×3, la fiecare 21 de zile
Durata de supraviețuire (luni)	(n = 146)	(n = 147)
Valoare mediană (Î 95%)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Risc relativ (Î 95%)	0,76 (0,59; 0,98)	
Valoare log rank p	0,033	
Paciente care nu au efectuat anterior chimioterapie cu cisplatină în asociere cu radioterapie		
	Cisplatină	Topotecan/cisplatină
Durata de supraviețuire (luni)	(n = 46)	(n = 44)
Valoare mediană (Î 95 %)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Risc relativ (Î 95%)	0,51 (0,31; 0,82)	
Paciente care au efectuat anterior chimioterapie cu cisplatină în asociere cu radioterapie		
	Cisplatină	Topotecan/cisplatină
Durata de supraviețuire (luni)	(n = 72)	(n = 69)
Valoare mediană (Î 95%)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Risc relativ (Î 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 lotul la care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină a fost de 4,6 luni (Î 95%: 2,6; 6,1) comparativ cu 4,5 luni (Î 95%: 2,9; 9,6) în lotul 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 în asociere cu cisplatină a fost de 9,9 luni (Î 95%: 7; 12,6) comparativ cu 6,3 luni (Î 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).

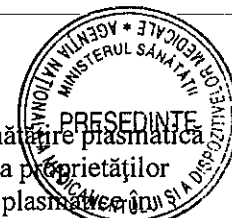
Copii și adolescenți

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

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la copii și adolescenți (n = 108, vârstă: sugar până la 16 ani) cu tumori solide recidivante sau progresive, topotecanul a fost administrat în 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 rabdomiosarcom. 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 de tratament; 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 curele de tratament (30,5% și, respectiv 34,9%). Într-un studiu de farmacocinetică efectuat 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 și zi în cazul asocierii cu FSC-G și 1,4 mg/m² și zi fără FSC-G (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă zilnică, timp de cinci zile, a topotecanului în doze de 0,5-1,5 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată 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 de distribuție mare, 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 curba concentrației plasmatice în funcție de timp 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 repetate. Studiile preclinice arată că legarea topotecanului de proteinele plasmatice este scăzută (35%), iar distribuția între celulele sanguine și plasmă a fost relativ omogenă.

Eliminarea topotecanului a fost investigată 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 compusul de bază, a fost identificat în urină, plasmă și materiile fecale. Raportul mediu dintre ASC a metabolitului și a compusului de bază 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-glucuronoconjugat al topotecanului și topotecan N-demetilat.

Regăsirea totală a substanțelor care provin din medicament 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 în materiile fecale a topotecanului total este de 18%, iar eliminarea în materiile fecale a topotecanului N-demetilat este de 1,7%. Per total, metabolitul N-demetilat reprezintă mai puțin de 7% (valori cuprinse între 4 și 9%) din totalul substanțelor care provin din medicament în urină și materiile fecale. Topotecan-O-glucuronoconjugat și N-demetil-topotecan-O-glucuronoconjugat 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 izoenzimele CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A sau CYP4A ale citocromului P450 și nici enzimele citosolice umane dihidropirimidină sau xantinoxidază.

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/oră și m² comparativ cu 21,3 l/oră și m² [n = 9]) (vezi pct. 4.5).

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență hepatică (valori ale bilirubinemiei cuprinse între 1,5 și 10 mg/dl) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu un lot de pacienți martor. Timpul de înjumătățire plasmatică a topotecanului a crescut cu aproximativ 30%, dar nu s-a observat nicio 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 lotul de pacienți martor.

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei între 41 și 60 ml/min) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu lotul martor. 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 lotul martor. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu a crescut de la 1,9 ore la 4,9 ore.

În cadrul unui studiu populațional, mai mulți factori, incluzând vârsta, greutatea și prezența ascitei, nu au avut niciun efect semnificativ asupra clearance-ului topotecanului total (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 cadrul a două studii. Într-unul dintre studii s-au administrat doze cuprinse 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. În cadrul celui de-al doilea studiu s-au administrat 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 acest studiu nu au existat diferențe evidente între farmacocinetica topotecanului la copii, adolescenți și adulți tineri cu leucemie sau cu leucemie, dar datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii clare.



5.3 Date preclinice de siguranță

Ca urmare a mecanismului său de acțiune, topotecanul este genotoxic față de celulele de mamifere (celulele limfomului de șoarece și limfocitele umane) *in vitro* și față de celulele din măduva osoasă de șoarece *in vivo*. De asemenea, s-a demonstrat că topotecanul produce mortalitate embrionară în cazul administrării la șobolani și iepuri.

În cadrul studiilor de toxicitate 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 superovulație și o ușoară creștere a incidenței avorturilor preimplantare. Nu a fost studiat potențialul carcinogen al topotecanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Manitol (E 421)
Acid tartric (E 334)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului).

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane
2 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

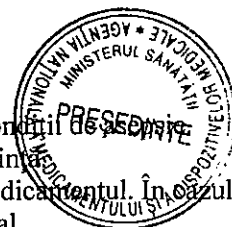
Flacon din sticlă incoloră, de tip I, cu capacitatea de 5 ml, închis cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu tip flip-off, prevăzută cu disc din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj:
Un flacon conține topotecan 1 mg.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Topotecan 1 mg trebuie reconstituit cu 1,0 ml apă pentru preparate injectabile. Concentratul rezultat este de culoare galben deschis, limpede și furnizează 1 mg topotecan/ml. Este necesară diluarea suplimentară a volumului de soluție reconstituită respectiv fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) până la o concentrație finală cuprinsă între 25 și 50 micrograme/ml.

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



1. Reconstituirea și diluarea medicamentului trebuie efectuate de personal instruit.
2. Prepararea soluției perfuzabile trebuie efectuată într-un spațiu special amenajat, în condiții de asepsie.
3. Trebuie purtate mănuși, ochelari, halat și mască de protecție adecvate, de unică folosință.
4. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita contactul accidental al ochilor cu medicamentul. În cazul contactului cu ochii, se spală cu apă din abundență. Apoi este necesar un consult medical.
5. În cazul contactului cu tegumentele, zonele interesate trebuie atent spălate cu apă din abundență. Se spală întotdeauna mâinile după îndepărtarea mănușilor de protecție.
6. Gravidele care fac parte din personalul medical nu trebuie să manipuleze preparatul citotoxic.
7. Trebuie acordată atenție deosebită și trebuie luate măsuri de precauție adecvate pentru eliminarea instrumentarului (seringi, ace etc.) utilizat la reconstituirea și/sau diluarea medicamentului citotoxic. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie colectate în saci de deșeuri cu risc crescut, pentru a fi incinerate la temperaturi ridicate. Deșeurile lichide pot fi îndepărtate utilizând cantități mari de apă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ANTIBIOTICE SA

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3656/2011/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-August 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2011