

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topotecano Venus Pharma, 4 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém 4,346 mg de topotecano, cloridrato que corresponde a 4 mg de topotecano.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó amarelo claro a esverdeado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O topotecano, em monoterapia, é indicado no tratamento de:

§ doentes com carcinoma metastático do ovário após falência da terapêutica de primeira linha ou subsequente.

§ doentes com recidiva do cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) para os quais o tratamento com um regime de 1ª linha não é considerada apropriada (ver secção 5.1).

O topotecano, em associação com cisplatina, é indicado no tratamento de doentes com carcinoma recorrente do colo do útero após radioterapia e em doentes com doença de estadio IVB. Doentes com exposição prévia a cisplatina requerem um intervalo sustentado livre de tratamento para justificar o tratamento com a associação (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

A utilização de topotecano deve ser confinada a unidades especializadas na administração de quimioterapia citotóxica e ser apenas administrada sob a supervisão de um médico experiente em quimioterapia (ver secção 6.6).

O topotecano tem que ser reconstituído e posteriormente diluído antes de administrado (ver secção 6.6).

Posologia

Quando utilizado em associação com cisplatina, deve consultar-se o Resumo das Características do Medicamento da cisplatina.

Antes da administração do primeiro ciclo terapêutico com topotecano, os doentes devem ter, como valores base, uma contagem de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, uma contagem plaquetária $\geq 100 \times 10^9/l$ e um nível de hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (se necessário, após transfusão).

Carcinoma do Ovário e Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células

Dose inicial

A dose recomendada de topotecano é de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal/dia administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos diariamente, durante cinco dias consecutivos, com um intervalo de três semanas entre o início de cada ciclo terapêutico. Se o tratamento for bem tolerado pode continuar até progressão da doença (ver secções 4.8 e 5.1).

Doses subsequentes

O topotecano não deverá voltar a ser administrado a menos que a contagem de neutrófilos seja $\geq 1 \times 10^9/l$, a contagem plaquetária seja $\geq 100 \times 10^9/l$ e o nível de hemoglobina seja $\geq 9 \text{ g/dl}$ (se necessário, após transfusão).

A prática usual em oncologia para o controlo da neutropenia é, administrar topotecano com outros medicamentos (por exemplo: G-CSF) ou reduzir a dose para manter a contagem de neutrófilos.

Se for escolhida a redução da dose para doentes que apresentem neutropenia grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) durante sete ou mais dias, ou neutropenia grave associada a febre ou infeção, ou que tiveram o tratamento adiado devido a neutropenia, a dose deve ser reduzida de $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ para $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ (ou reduzida posteriormente para $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$, se necessário).

As doses deverão ser igualmente reduzidas se a contagem plaquetária descer abaixo de $25 \times 10^9/l$. Nos ensaios clínicos, o topotecano era suspenso se a dose tivesse sido reduzida para $1,0 \text{ mg/m}^2$ e se fosse necessária uma redução adicional para controlar acontecimentos adversos.

Carcinoma do Colo do Útero

Dose inicial

A dose recomendada de topotecano é de 0,75 mg/m²/dia administrada como uma perfusão intravenosa diária de 30 minutos, nos dias 1, 2 e 3. A cisplatina é administrada como uma perfusão intravenosa no dia 1, com uma dose de 50 mg/m²/dia, após a administração de topotecano. Este esquema terapêutico é repetido a cada 21 dias, durante seis ciclos ou até doença progressiva.

Doses subsequentes

O topotecano não deverá voltar a ser administrado a menos que a contagem de neutrófilos seja $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a contagem plaquetária seja $\geq 100 \times 10^9/l$ e o nível de hemoglobina seja ≥ 9 g/dl (se necessário após transfusão).

A prática usual em oncologia para o controlo da neutropenia é, administrar topotecano com outros medicamentos (por exemplo: G-CSF) ou reduzir a dose para manter a contagem de neutrófilos.

Se for escolhida a redução da dose para doentes que apresentem neutropenia grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$), durante sete dias ou mais, ou neutropenia grave associada a febre ou infeção, ou que tiveram tratamento adiado devido a neutropenia, a dose deve ser reduzida em 20 %, para 0,60 mg/m²/dia nos ciclos subsequentes (ou posteriormente reduzida para 0,45 mg/m²/dia, se necessário).

As doses deverão ser igualmente reduzidas se a contagem plaquetária descer abaixo de $25 \times 10^9/l$.

Posologia em doentes com compromisso renal

Monoterapia (Carcinoma do Ovário e Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células)

Os dados disponíveis são insuficientes para se recomendar uma dose em doentes com depuração da creatinina < 20 ml/min. Dados limitados indicam que a dose deve ser reduzida em doentes com compromisso renal moderado. A dose de topotecano recomendada, em monoterapia, em doentes com carcinoma do ovário ou carcinoma do pulmão de pequenas células e com depuração da creatinina entre 20 e 39 ml/min é de 0,75mg/m²/dia durante cinco dias consecutivos.

Terapêutica de associação (Carcinoma do Colo do Útero)

Nos estudos clínicos com topotecano em associação com cisplatina, para o tratamento do cancro do colo do útero, a terapêutica apenas foi iniciada em doentes com creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl. Se, durante a terapêutica de associação topotecano/cisplatina, os valores de creatinina sérica excederem 1,5 mg/dl, é recomendado que seja consultado o Resumo das Características do Medicamento para mais informações sobre a redução de dose/continuação de cisplatina.

Se a cisplatina for interrompida, não existem dados suficientes quanto à continuação da monoterapia com topotecano em doentes com cancro do colo do útero.

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada, por isso, não pode ser dada nenhuma recomendação para o tratamento de doentes pediátricos com Topotecano Venus Pharma (ver secções 5.1 e 5.2).

4.3 Contraindicações

O Topotecano Venus Pharma está contraindicado em doentes que:
têm história de hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes
estão a amamentar (ver secção 4.6)
já têm depressão grave da medula óssea antes do início do primeiro ciclo de tratamento, evidenciada por valores-base da contagem de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ e/ou uma contagem plaquetária $<100 \times 10^9/l$.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A toxicidade hematológica está relacionada com a dose e o hemograma completo, incluindo plaquetas, deverá ser monitorizado com regularidade (ver secção 4.2).

Tal como outros medicamentos citotóxicos, o topotecano pode causar mielossupressão grave. Foi notificada mielossupressão que conduziu a sepsis e morte devida a sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.8).

A neutropenia induzida pelo topotecano pode causar colite neutropénica. Foram notificados casos fatais devidos a colite neutropénica nos ensaios clínicos com topotecano. Deve ser considerada a possibilidade de colite neutropénica nos doentes que apresentem febre, neutropenia e um padrão compatível de dor abdominal.

O topotecano tem sido associado a notificações de doença pulmonar intersticial (DPI), algumas fatais (ver secção 4.8). Os fatores de risco subjacentes incluem história de DPI, fibrose pulmonar, cancro do pulmão, exposição torácica à radiação e o uso de medicamentos pneumotóxicos e/ou fatores de crescimento de colónias. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI (por exemplo: tosse, febre, dispneia e/ou hipoxia), e o topotecano deve ser interrompido se for confirmado um novo diagnóstico de DPI.

O topotecano em monoterapia e o topotecano em associação com cisplatina são frequentemente associados a trombocitopenia clinicamente relevante. Este facto deve ser tido em consideração, por exemplo, em casos em que os doentes com risco aumentado de hemorragia tumoral são considerados para a terapêutica.

Como previsto, os doentes com mau performance status ($PS > 1$) têm uma menor taxa de resposta e uma maior incidência de complicações tais como febre, infeção e sepsis (ver secção 4.8). É importante a correta avaliação do performance status na altura da administração da terapêutica, para assegurar que os doentes não regrediram para performance status 3.

A experiência da utilização de topotecano em doentes com compromisso grave da função renal (depuração da creatinina < 20 ml/min) ou com compromisso grave da função hepática (bilirrubina sérica $\geq$ 10 mg/dl) devida a cirrose é insuficiente não se recomenda a utilização de topotecano neste grupo de doentes.

A um pequeno número de doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) foi administrado topotecano intravenoso a 1,5 mg/m² durante cinco dias, de três em três semanas. Observou-se uma redução na depuração do topotecano. Contudo não existem dados disponíveis suficientes para recomendar uma dose neste grupo de doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram efetuados estudos de interação farmacocinética in vivo no ser humano.

O topotecano não inibe as enzimas P450 humanas (ver secção 5.2). Num estudo populacional por via intravenosa, a administração concomitante de granisetrom, ondansetrom, morfina ou corticosteroides não pareceu ter um efeito significativo sobre a farmacocinética do topotecano total (formas ativa e inativa).

Quando o topotecano é associado a outros agentes quimioterapêuticos poderá ser necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a melhorar a tolerabilidade. Contudo, ao associar com compostos de platina, existe uma interação sequência-dependente distinta, dependendo se o composto de platina é administrado no dia 1 ou 5 do regime terapêutico de topotecano. Se a cisplatina ou carboplatina for administrada no dia 1 do regime de topotecano, devem ser prescritas doses mais baixas de cada um dos compostos de forma a melhorar a tolerabilidade, comparativamente às doses de cada composto que podem ser administradas se o composto de platina for administrado no dia 5 do regime com topotecano.

Quando o topotecano (0,75 mg/m²/dia durante 5 dias consecutivos) e a cisplatina (60 mg/m²/dia no dia 1) foram administrados em 13 doentes com cancro do ovário, verificou-se um pequeno aumento na AUC (12 %, n=9) e na C_{max} (23 %, n=11) no dia 5. É improvável que este aumento tenha relevância clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

Tal como com toda a quimioterapia citotóxica, deverão ser aconselhados métodos contraceptivos eficazes quando um dos parceiros é tratado com topotecano.

Mulheres com potencial para engravidar

O topotecano demonstrou em estudos pré-clínicos, causar letalidade embriofetal e malformações (ver secção 5.3). Tal como outros medicamentos citotóxicos, o topotecano pode causar danos fetais e por isso mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com topotecano.

Gravidez

Caso o topotecano seja utilizado durante a gravidez, ou caso a doente fique grávida durante a terapêutica com topotecano, a doente deve ser advertida dos riscos potenciais para o feto.

Amamentação

O topotecano está contraindicado durante o aleitamento (ver secção 4.3). Embora não se saiba se o topotecano é excretado no leite materno humano, a amamentação deve ser interrompida no início da terapêutica.

Fertilidade

Não foram observados efeitos na fertilidade de machos ou fêmeas nos estudos de toxicidade reprodutiva em ratos (ver secção 5.3). Contudo, tal como outros medicamentos citotóxicos, o topotecano é genotóxico e não podem ser excluídos efeitos sobre a fertilidade, incluindo na fertilidade masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, deverá ter-se o máximo cuidado durante a condução ou utilização de máquinas se persistir fadiga ou astenia.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos clínicos para estabelecimento da dose envolvendo 523 doentes com recidiva do cancro do ovário e 631 doentes com recidiva do cancro do pulmão de pequenas células, verificou-se que a toxicidade dose-limitante de topotecano em monoterapia era de natureza hematológica. A toxicidade era previsível e reversível. Não se observaram sinais de toxicidade hematológica ou não hematológica cumulativa.

O perfil de acontecimentos adversos do topotecano quando administrado em associação com cisplatina, nos ensaios clínicos do cancro do colo do útero, é consistente com o observado com topotecano em monoterapia. A toxicidade hematológica total é mais baixa em doentes tratados com topotecano em associação com cisplatina, comparativamente com topotecano em monoterapia, mas é mais elevada que com cisplatina isolada.

Observaram-se acontecimentos adversos adicionais, quando o topotecano foi administrado em associação com cisplatina, contudo, estes acontecimentos adversos foram verificados com cisplatina em monoterapia, não sendo atribuíveis ao topotecano. Para uma lista completa de acontecimentos adversos associados à utilização da cisplatina, recomenda-se a consulta do Resumo das Características do Medicamento da mesma.

Apresentam-se seguidamente os dados integrados de segurança, para topotecano em monoterapia.

As reações adversas estão listadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta (todos os acontecimentos notificados). As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10000$), incluindo notificações isoladas e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes: neutropenia febril, neutropenia (ver Doenças gastrointestinais), trombocitopenia, anemia, leucopenia.

Frequentes: pancitopenia

Desconhecidas: hemorragia grave (associada com trombocitopenia)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: doença pulmonar intersticial (alguns casos foram fatais).

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas, vômitos e diarreia (que podem ser graves), obstipação, dor abdominal *, e mucosite

*Foi notificada a ocorrência de colite neutropênica, incluindo colite neutropênica fatal, como complicações da neutropenia induzida pelo topotecano (ver secção 4.4)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: alopecia

Frequentes: prurido

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: anorexia (que pode ser grave)

Infeções e infestações

Muito frequentes: infeções

Frequentes: sepsis*

*Foram notificadas mortes devido à sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: pirexia, astenia, fadiga

Frequentes: mal estar

Muito raros: extravasão.*

*Foram notificados muito raramente, casos de extravasão têm sido muito raramente notificados. As reações foram ligeiras e, de modo geral, não necessitaram de terapêutica específica.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reação de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea

Raros: reações anafiláticas, angioedema, urticária

Afeções hepatobiliares

Frequentes: hiperbilirrubinemia

A incidência dos acontecimentos adversos acima listados tem o potencial de ocorrer com maior frequência em doentes que têm um mau performance status (ver secção 4.4).

As frequências associadas com os acontecimentos adversos hematológicos e não-hematológicos, abaixo listadas, representam os acontecimentos adversos considerados relacionados/possivelmente relacionados com a terapêutica de topotecano.

Hematológicos

Neutropenia: Grave (contagem de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$) observada durante o 1º ciclo em 55% dos doentes, com duração $\geq$ sete dias em 20 % e globalmente em 77 % dos doentes (39 % dos ciclos). Neutropenia grave associada a febre ou infeção ocorreu em 16 % dos doentes durante o 1º ciclo e globalmente em 23 % dos doentes (6 % dos ciclos). O tempo médio até ao início da neutropenia grave foi de nove dias e a duração média foi de sete dias. A neutropenia grave persistiu para além de sete dias, globalmente, em 11 % dos ciclos. De entre todos os doentes tratados nos estudos clínicos (incluindo quer os com neutropenia grave quer aqueles que não desenvolveram uma neutropenia grave), 11 % (4 % dos ciclos) desenvolveram febre e 26 % (9 % dos ciclos) desenvolveram infeção. Além disso, 5 % de todos os doentes tratados (1 % dos ciclos) desenvolveram septicemia (ver secção 4.4).

Trombocitopenia: Grave (contagem plaquetária inferior a $25 \times 10^9/l$) em 25 % dos doentes (8 % dos ciclos); moderada (contagem plaquetária entre $25,0$ e $50,0 \times 10^9/l$) em 25 % dos doentes (15 % dos ciclos). O tempo médio para aparecimento de trombocitopenia grave foi no Dia 15 e a duração média foi de cinco dias. Foram administradas transfusões de plaquetas em 4 % dos ciclos. Notificações de sequelas significativas associadas a trombocitopenia foram raras, incluindo casos de morte devido a hemorragia tumoral, foram pouco frequentes.

Anemia: Moderada a grave ($Hb \leq 8,0$ g/dl) em 37 % dos doentes (14 % dos ciclos). Foram administradas transfusões de eritrócitos em 52 % dos doentes (21 % dos ciclos).

Não Hematológicos

Os efeitos não hematológicos frequentemente notificados foram de natureza gastrointestinal tais como náuseas (52 %), vômitos (32 %) e diarreia (18 %), obstipação (9 %) e mucosite (14 %). A incidência de náuseas, vômitos, diarreia e mucosite graves (grau 3 ou 4) foi de 4, 3, 2, e 1 %, respetivamente.

Foram também notificadas dores abdominais ligeiras em 4 % dos doentes.

Observou-se fadiga em aproximadamente 25% e astenia em 16 % dos doentes a fazerem topotecano. A incidência de fadiga e astenia graves (grau 3 ou 4) foi de 3 e de 3 %, respetivamente.

Observou-se alopecia total ou marcada em 30 % dos doentes e alopecia parcial em 15 % dos doentes.

Outros efeitos graves que ocorreram em doentes, registados como relacionados ou possivelmente relacionados com o tratamento com topotecano foram anorexia (12 %), mal estar (3 %) e hiperbilirrubinemia (1 %).

As reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, urticária, edema angionetúrotico, e reações anafiláticas foram notificadas raramente. Nos ensaios clínicos, foi relatado erupção cutânea em 4 % dos doentes e prurido em 1,5 %.

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com topotecano. As principais complicações de uma sobredosagem são, previsivelmente, supressão da medula óssea e mucosite.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.4 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Inibidores da topoisomerase I. Código ATC: L01XX17.

A atividade antitumoral do topotecano envolve a inibição da topoisomerase-I, uma enzima intimamente envolvida na replicação do ADN porque alivia a tensão de torção introduzida à frente do garfo de replicação em movimento. O topotecano inibe a topoisomerase-I estabilizando o complexo covalente da enzima com a cadeia clivada do ADN que é um intermediário do mecanismo catalítico. A consequência celular da inibição da topoisomerase-I pelo topotecano é a indução de proteínas associadas a quebras em cadeia simples do ADN.

Recidiva do Cancro do Ovário

Num estudo comparativo de topotecano e paclitaxel, efetuado em doentes com carcinoma do ovário previamente tratadas com quimioterapia à base de platinos (n = 112 e 114, respetivamente), a taxa de resposta (IC 95 %) foi de 20,5 % (13%, 28%) versus 14 % (8 %, 20 %) e o tempo médio de progressão foi de 19 semanas versus 15 semanas (taxa de risco 0,7 [0,6, 1,0]), para o topotecano e paclitaxel, respetivamente. A sobrevivência global média foi de 62 semanas para o topotecano e de 53 semanas para o paclitaxel (taxa de risco 0,9 [0,6, 1,3]).

A taxa de resposta no programa global do carcinoma do ovário (n = 392 doentes, todas previamente tratadas com cisplatina ou cisplatina e paclitaxel) foi de 16 %. O tempo médio de resposta nos ensaios clínicos foi de 7,6 –11,6 semanas. Em doentes refractárias ou que recidivaram até três meses após terapêutica com cisplatina (n = 186), a taxa de resposta foi de 10 %.

Estes dados devem ser avaliados no contexto do perfil de segurança global do medicamento, particularmente no que diz respeito à toxicidade hematológica importante (ver secção 4.8).

Efetuuou-se uma análise retrospectiva suplementar aos resultados obtidos de 523 doentes com recidiva de cancro do ovário. No conjunto, foram observadas 87 respostas completas e parciais, tendo 13 destas ocorrido durante o 5º e 6º ciclo, e 3 ocorrido posteriormente. Das doentes que fizeram mais de 6 ciclos terapêuticos, 91 % completaram o estudo tal como planeado ou foram tratadas até progressão da doença com apenas 3 % de abandonos devido a acontecimentos adversos.

Recidiva do CPPC

Um ensaio clínico de fase III (estudo 478) comparou topotecano oral mais Melhores Cuidados de Suporte (BSC) (n=71) com BSC isolado (n=70) em doentes que tiveram recidiva após terapêutica de 1ª linha (tempo médio de progressão [TMP] a partir da terapêutica de 1ª linha: 84 dias para topotecano oral + BSC, 90 dias para BSC) e para os quais o tratamento com quimioterapia intravenosa não foi considerada apropriado. O grupo do BSC mais topotecano oral teve uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência global comparativamente ao grupo com apenas BSC (Log-rank p=0,0104). O risco relativo não ajustado para o grupo de topotecano oral mais BSC, relativamente ao grupo de apenas BSC foi 0,64 (IC 95 %: 0,45, 0,90). A sobrevivência média para doentes tratadas com topotecano + BSC foi de 25,9 semanas (IC 95 % 18,3, 31,6) comparativamente a 13,9 semanas (IC 95 % 11,1, 18,6) para doentes a receber BSC isolado (p=0,0104).

As autonotificações dos doentes sobre os seus sintomas, usando uma avaliação sem ocultação demonstraram uma tendência consistente para o benefício dos sintomas com topotecano oral + BSC.

Foram realizados um estudo de Fase 2 (Estudo 065) e um estudo de Fase 3 (Estudo 396) para avaliar a eficácia de topotecano oral versus topotecano intravenoso em doentes que apresentaram recidiva ≥ 90 dias após conclusão de um regime prévio de quimioterapia (ver Tabela 1). O topotecano oral e intravenoso foi associado a tratamento paliativo sintomático similar em doentes com recidiva do CPPC sensível, nas autonotificações dos doentes conforme avaliação em escala de sintomas sem ocultação em cada um destes estudos.

Tabela 1. Resumo da sobrevivência, taxa de resposta, e tempo até progressão em doentes com CPPC tratados com topotecano oral ou topotecano intravenoso

	Estudo 065		Estudo 396	
	Topotecano oral	Topotecano intravenoso	Topotecano oral	Topotecano intravenoso
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sobrevivência média (semanas) (IC 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)
Risco relativo (IC 95 %)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Taxa de resposta (%) (IC 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)
Diferença na taxa de resposta (IC 95 %)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Tempo médio até progressão (semanas) (IC 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)
Risco relativo (IC 95 %)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = número total de doentes tratados.

IC = Intervalo de confiança.

Noutro ensaio clínico randomizado de fase III que comparou topotecano IV com ciclofosfamida, Adriamycin (doxorubicina) e vincristina (CAV) em doentes com recidiva do CPPC sensível, as taxas de resposta globais foram 24,3 % para topotecano comparativamente a 18,3 % para o grupo CAV. O tempo médio de progressão foi semelhante nos dois grupos (13,3 semanas e 12,3 semanas, respetivamente). A sobrevivência média para os dois grupos foi de 25,0 e 24,7 semanas, respetivamente. A taxa de risco para a sobrevivência de topotecano IV comparativamente a CAV foi de 1,04 (IC 95 % 0,78 – 1,40).

A taxa de resposta ao topotecano no programa conjunto do cancro do pulmão de pequenas células (n = 480) para doentes com recidiva de doença sensível à terapêutica de 1ª linha, foi de 20,2 %. A sobrevivência média foi de 30,3 semanas [IC 95 %: 27,6, 33,4].

A taxa de resposta ao topotecano numa população de doentes com CPPC refratário (aqueles que não respondem à terapêutica de 1ª linha) foi de 4,0 %.

Carcinoma do Colo do Útero

Num ensaio clínico randomizado, comparativo de fase III, conduzido pelo Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), topotecano adicionado a cisplatina (n=147) foi comparado com cisplatina isolada (n=146), para o tratamento do carcinoma do colo do útero persistente, confirmado histologicamente, recorrente ou de Fase IVB, onde o tratamento com cirurgia e/ou radioterapia não foi considerado apropriado. O topotecano adicionado a cisplatina teve um benefício estatisticamente significativo na

sobrevivência global, em relação à cisplatina em monoterapia, após ajuste para análises interinas (Log-rank $p = 0,033$).

Tabela 2. Resultados do Estudo GOG-0179

População com intenção de tratar (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m2 d.1 q21 d.	Cisplatina 50 mg/m2d.1 + Topotecano 0,75 mg/m2 dx3 q21
Sobrevivência (meses)	(n= 146)	(n= 147)
Média (I.C. 95 %)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Taxa de risco (I.C. 95 %)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rank valor p	0,033	
Doentes sem Quimioradioterapia Prévia com Cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/cisplatina
Sobrevivência (meses)	(n= 46)	(n= 44)
Média (I.C. 95 %)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Taxa de risco (I.C. 95 %)	0,51 (0,31; 0,82)	
Doentes com Quimioradioterapia Prévia com Cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/cisplatina
Sobrevivência (meses)	(n= 72)	(n= 69)
Média (I.C. 95 %)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Taxa de risco (I.C. 95 %)	0,85 (0,59; 1,21)	

Nos doentes (n=39) com recorrência até 180 dias após quimioradioterapia com cisplatina, a sobrevivência média no braço com topotecano mais cisplatina foi 4,6 meses (I.C. 95 %: 2,6; 6,1) contra os 4,5 meses (I.C. 95 %: 2,9; 9,6) no braço cisplatina, com uma taxa de risco de 1,15 (0,59; 2,23). Nos doentes com recorrência após 180 dias (n=102), a sobrevivência média no braço topotecano mais cisplatina foi 9,9 meses (I.C. 95 %: 7,0; 12,6) contra os 6,3 meses (I.C. 95 %: 4,9; 9,5) no braço cisplatina, com uma taxa de risco de 0,75 (0,49; 1,16).

População pediátrica

O topotecano também foi avaliado na população pediátrica, contudo, os dados de eficácia e segurança disponíveis são limitados.

Num estudo aberto envolvendo crianças (n=108, escalão etário: crianças até aos 16 anos de idade) com tumores sólidos recorrentes ou progressivos, o topotecano foi administrado numa dose inicial de 2,0 mg/m², como perfusão de 30 minutos durante 5 dias, repetido a cada 3 semanas com uma duração de tratamento até 1 ano, dependendo da resposta à

terapêutica. Os tumores incluídos foram: Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo, neuroblastoma, osteoblastoma e rabdomiosarcoma. A atividade antitumoral foi principalmente demonstrada em doentes com neuroblastoma. A toxicidade de topotecano em doentes pediátricos com tumores sólidos, recorrentes ou refratários, foi semelhante ao histologicamente observado nos doentes adultos. Neste estudo, 46 doentes (43 %) receberam G-CSF durante 192 (42,1 %) ciclos; 65 doentes (60 %) receberam transfusões de sangue (“Packed red blood cells”) e 50 doentes (46 %) receberam plaquetas durante 139 e 159 ciclos (30,5 % e 34,9 %) respetivamente. Baseado na toxicidade dose-limitante da mielossupressão, a dose máxima tolerada (DMT) foi estabelecida a 2,0 mg/m²/dia com G-CSF e 1,4 mg/m²/dia sem G-CSF, num estudo farmacocinético em doentes pediátricos com tumores sólidos refratários (ver secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa de topotecano em doses de 0,5 a 1,5 mg/m² numa perfusão diária de 30 minutos durante 5 dias, o topotecano demonstrou ter uma depuração plasmática elevada de 62 l/h (SD 22), correspondendo a aproximadamente dois terços do fluxo sanguíneo hepático. O topotecano também teve um volume de distribuição elevado, de cerca de 132 l, (SD 57) e um tempo de semivida relativamente curto de 2 a 3 horas. A comparação dos parâmetros farmacocinéticos não sugeriu nenhuma alteração na farmacocinética durante os 5 dias de administração. A área sob a curva aumentou aproximadamente em proporção com o aumento da dose. Existe pouca ou nenhuma acumulação de topotecano com a dose diária repetida e não existe evidência de alteração na farmacocinética após doses múltiplas. Estudos pré-clínicos indicam que a ligação do topotecano às proteínas plasmáticas é baixa (35 %) e a distribuição entre as células sanguíneas e o plasma foi bastante homogênea.

A eliminação do topotecano foi apenas parcialmente investigada no homem. A via principal de depuração do topotecano foi por hidrólise do anel da lactona para formar o anel aberto carboxilato.

O metabolismo contribui para menos de 10 % da eliminação de topotecano. Um metabolito N- desmetilo, que demonstrou, num ensaio celular, ter uma atividade semelhante ou inferior ao composto de origem, foi encontrado na urina, plasma e fezes. O rácio médio de metabolito: AUC composto de origem foi inferior a 10% para topotecano total e topotecano lactona. Foram identificados na urina um metabolito resultante da O-glucuronidação do topotecano e o topotecano N-desmetilo.

A recuperação global dos produtos de eliminação relacionados com o medicamento, após 5 dias de doses diárias de topotecano foi de 71 a 76 % da dose IV administrada. Aproximadamente, 51 % foi excretado como topotecano total e 3 % foi excretado como topotecano N-desmetilo, na urina. A eliminação fecal de topotecano total foi de 18 %, enquanto que a eliminação fecal de topotecano N-desmetilo foi de 1,7 %. No geral, o metabolito N-desmetilo teve um contributo médio de menos de 7 % (intervalo de 4-9 %), do total dos produtos de eliminação relacionados com o medicamento, detetados na urina

e fezes. A quantidade de topotecano-O-glucuronido e N-desmetilo topotecano-O-glucuronido na urina foi inferior a 2,0 %.

Dados in vitro utilizando microssomas hepáticos humanos indicaram a formação de pequenas quantidades de topotecano N-desmetilado. In vitro, topotecano não inibiu as enzimas P450 humanas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ou CYP4A, nem inibiu as enzimas citosólicas humanas di-hidropirimidina ou xantina-oxidase.

Quando administrado em associação com cisplatina (cisplatina no dia 1, topotecano nos dias 1 a 5), a depuração de topotecano foi reduzida no dia 5, em comparação com o dia 1 (19,1 l/h/m² comparativamente a 21,3 l/h/m² [n=9]) (ver secção 4.5).

A depuração plasmática em doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) diminuiu para cerca de 67 % quando comparada com um grupo controlo de doentes. A semivida do topotecano aumentou em cerca de 30 %, mas não se observou nenhuma alteração nítida no volume de distribuição. A depuração plasmática do topotecano total (formas ativa e inativa) em doentes com compromisso hepático diminuiu apenas em cerca de 10 % quando comparada com o grupo controlo de doentes.

A depuração plasmática em doentes com compromisso renal (depuração da creatinina de 41 a 60 ml/min) diminuiu para cerca de 67 % em comparação com o grupo controlo de doentes. O volume de distribuição diminuiu ligeiramente e, em consequência, a semivida aumentou apenas 14 %. Em doentes com compromisso renal moderado, verificou-se a redução da depuração plasmática do topotecano para 34 % do valor observado em doentes controlo. A semivida média aumentou de 1,9 horas para 4,9 horas.

Num estudo populacional, vários fatores incluindo a idade, peso e ascite não tiveram efeito significativo sobre a depuração do topotecano total (formas ativa e inativa).

População pediátrica

A farmacocinética de topotecano, quando administrado como uma perfusão de 30 minutos durante 5 dias foi avaliada em dois estudos. Um dos estudos incluiu um intervalo de dose entre 1,4 mg/m² e 2,4 mg/m² em crianças (dos 2 aos 12 anos, n=18), adolescentes (dos 12 aos 16 anos, n=9) e jovens adultos (dos 16 aos 21 anos, n=9) com tumores sólidos refratários. O segundo estudo incluiu um intervalo de dose entre 2,0 mg/m² e 5,2 mg/m² em crianças (n=8), adolescentes (n=3) e jovens adultos (n=3) com leucemia. Nestes estudos, não existiram diferenças aparentes entre a farmacocinética do topotecano em crianças, adolescentes e jovens adultos com tumores sólidos ou leucemia, contudo, os dados obtidos são demasiado limitados para se obter conclusões definitivas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Resultante do seu mecanismo de ação, o topotecano é genotóxico para as células de mamíferos (células de linfoma do ratinho e linfócitos humanos) in vitro e para as células

da medula óssea do ratinho in vivo. O topotecano também mostrou provocar letalidade embriofetal quando administrado a ratos e coelhos.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva com topotecano em ratos não ocorreram efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea; contudo, foi observado nas fêmeas uma superovulação e um aumento ligeiro na perda de pré-implantações.

Não foi determinado o potencial carcinogénico do topotecano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido tartárico

Manitol

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injectáveis

2 anos.

Soluções reconstituídas e diluídas

O produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Topotecano Venus Pharma é fornecido em frascos para injectáveis de vidro tipo I transparente de 17 ml, com tampas cinzentas de borracha butílica de 20 mm e selos de alumínio de 20 mm com cápsulas de plástico com patilha de abertura.

O Topotecano Venus Pharma está disponível em embalagens contendo 5 frascos de injectáveis de vidro.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injectáveis de 4 mg de Topotecano Venus Pharma devem ser reconstituídos com 4 ml de água para injectáveis. A solução reconstituída é transparente de cor amarelo a amarelo esverdeado e contém 1 mg de topotecano por ml. É necessária uma diluição adicional do volume apropriado da solução reconstituída com uma solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9 % (p/v) ou com uma solução para perfusão intravenosa de glucose a 5 % (p/v) para que se obtenha uma concentração final entre 25 e 50 micrograma/ml.

Deverão ser adotados os procedimentos normais de manipulação e eliminação corretas de medicamentos anticancerosos, nomeadamente:

Os técnicos devem ser treinados na técnica de reconstituição do medicamento.

As técnicas grávidas não devem trabalhar com este medicamento.

Os técnicos que manipulam este medicamento devem usar vestuário de proteção incluindo máscara, óculos de proteção e luvas, durante a reconstituição.

Todo o material utilizado na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdício de alto risco para incineração a alta temperatura.

O contacto accidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Os restos do medicamento, bem como todos os materiais que foram utilizados para a sua reconstituição, diluição e administração devem ser destruídos de acordo com o procedimento hospitalar a aplicar aos agentes citotóxicos e conforme a legislação em vigor relativa à eliminação de resíduos perigosos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Venus Pharma GmbH
Am Bahnhof, 1-3
59368 Werne
Germany

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Frascos para injectáveis de 4 mg: 5 frascos para injectáveis: xxxxxx

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 25-09-2012 INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO