

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**ΤΟΡΟΣΑΝ** 4 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 4 mg περιέχει 4 mg τοποτεκάνη ως υδροχλωρική τοποτεκάνη.

Το σύνολο του περιεχομένου σε δραστική ουσία του φιαλιδίου παρέχει 1 mg ανά ml δραστικής ουσίας όταν ανασυσταθεί σύμφωνα με τις οδηγίες.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδοχών, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ελαφρά κίτρινη έως πρασινωπή κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ασθενών με μεταστατικό καρκίνο της ωθήκης κατόπιν αποτυχίας της θεραπείας πρώτης εκλογής ή μεταγενέστερης θεραπείας.
- ασθενών με υποτροπή μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC) για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με το σχήμα πρώτης γραμμής δεν θεωρείται κατάλληλη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η τοποτεκάνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας υποτροπιάζοντα μετά από ακτινοθεραπεία και για ασθενείς με νόσο Σταδίου IVB. Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε σισπλατίνη χρειάζονται ένα παρατεταμένο διάστημα χωρίς θεραπεία για να αξιολογηθεί η θεραπεία του συνδυασμού (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της τοποτεκάνης θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ιατρού, έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 6.6).

#### Δοσολογία

Όταν η τοποτεκάνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, πρέπει να συμβουλευούνται οι ολοκληρωμένες συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης.

Πριν τη χορήγηση του πρώτου κύκλου τοποτεκάνης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν τιμή εκκίνησης του αριθμού ουδετερόφιλων  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , του αριθμού αιμοπεταλίων

$\geq 100 \times 10^9/l$  και επίπεδο αιμοσφαιρίνης  $\geq 9$  g/dl (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

#### *Καρκίνος των ωοθηκών και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα*

##### *Αρχική δόση*

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι  $1,5 \text{ mg/m}^2$  επιφάνειας σώματος ημερησίως, χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω των 30 λεπτών ημερησίως, επί πέντε διαδοχικές ημέρες και με μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ της έναρξης κάθε κύκλου. Εάν η θεραπευτική αγωγή είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να συνεχισθεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

##### *Επόμενες δόσεις*

Η τοποτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι  $\geq 1 \times 10^9/l$ , ο αριθμός των αιμοπεταλίων  $\geq 100 \times 10^9/l$  και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης  $\geq 9$  g/dl (μετά από μετάγγιση αίματος, εάν είναι απαραίτητο).

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση της τοποτεκάνης με άλλα φάρμακα (δηλ. G-CSF) ή μείωση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετερόφιλων.

Εάν επιλεχθεί η μείωση της δόσης για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά  $0,25 \text{ mg/m}^2$  έως  $1,25 \text{ mg/m}^2$  ημερησίως (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο  $1,0 \text{ mg/m}^2$  ημερησίως, εάν είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις θα πρέπει επίσης να μειωθούν, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από  $25 \times 10^9/l$ . Σε κλινικές μελέτες, η τοποτεκάνη διακοπτόταν εάν η δόση είχε μειωθεί σε  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  και απαιτείτο περαιτέρω μείωση της δόσης για τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### *Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας*

##### *Αρχική δόση*

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  χορηγούμενη ως μία 30λεπτη ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1, 2 και 3. Η σισπλατίνη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 σε δόση  $50 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  μετά την δόση της τοποτεκάνης. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για έξι σχήματα ή μέχρι εξέλιξης της νόσου.

##### *Επόμενες δόσεις*

Η τοποτεκάνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του  $1,5 \times 10^9/l$ , ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του  $100 \times 10^9/l$  και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερο ή ίσο του  $9$  g/dl (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση τοποτεκάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. G-CSF) ή η μείωση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετερόφιλων.

Εάν επιλεγθεί η μείωση της δόσης για ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων μικρότερος του  $0,5 \times 10^9/l$ ) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 20% σε  $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  για τα επόμενα σχήματα, (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο  $0,45 \text{ mg/m}^2$  ημερησίως, εάν είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις πρέπει αρχικά να μειωθούν εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων πέφτει κάτω από  $25 \times 10^9/l$ .

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Μονοθεραπεία (καρκίνος των ωοθηκών και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα):

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία με τη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από  $20 \text{ ml/min}$ ). Η χρήση της τοποτεκάνης σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και  $39 \text{ ml/min}$  είναι  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  για πέντε συνεχόμενες ημέρες.

##### *Συνδυασμένη θεραπεία (καρκίνος του τραχήλου):*

Σε κλινικές μελέτες με συνδυασμό τοποτεκάνης και σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η αγωγή άρχισε μόνο σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού μικρότερη ή ίση του  $1,5 \text{ mg/dl}$ . Εάν κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας τοποτεκάνης/σισπλατίνης, η κρεατινίνη ορού υπερβεί τα  $1,5 \text{ mg/dl}$ , συνιστάται η αναφορά στις ολοκληρωμένες συνταγογραφικές πληροφορίες για βοήθεια ως προς την μείωση της δόσης/συνέχιση της σισπλατίνης. Εάν διακοπεί η σισπλατίνη, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με συνέχιση της μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου.

##### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού μεταξύ  $1,5$  και  $10 \text{ mg/dl}$ ) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  για πέντε ημέρες κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση της τοποτεκάνης. Εντούτοις τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη σύσταση δοσολογίας για αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Η εμπειρία με τη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού  $< 10 \text{ mg/dl}$ ) λόγω κίρρωσης είναι ανεπαρκής. Η χρήση της τοποτεκάνης δεν συνιστάται σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Παιδιατρικός Πληθυσμός*

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Η τοποτεκάνη πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

### 4.3 Αντενδείξεις

Το TOPOCAN αντενδείκνυται σε ασθενείς που:

- παρουσιάζουν ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία και/ή σε κάποιο από τα έκδοχά του.
- θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6).
- παρουσιάζουν σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου, γεγονός που καταμαρτυρείται από τιμή εκκίνησης πριν τη θεραπεία του αριθμού των ουδετερόφιλων  $<1,5 \times 10^9/l$  και/ή του αριθμού των αιμοπεταλίων  $<100 \times 10^9/l$ .

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αιματολογική τοξικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μυελοκαταστολή.

Μυελοκαταστολή που οδήγησε σε σήψη και σε θάνατο λόγω της σήψης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η επαγόμενη από την τοποτεκάνη ουδετεροπενία, μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενική κολίτιδα. Θάνατοι από ουδετεροπενική κολίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με τοποτεκάνη. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πυρετό, ουδετεροπενία και ένα συμβατό πρότυπο κοιλιακού άλγους, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ουδετεροπενικής κολίτιδας.

Η τοποτεκάνη έχει συσχετισθεί με αναφορές για διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΝ), ορισμένες από τις οποίες υπήρξαν θανατηφόρες (βλέπε παράγραφο 4.8). Υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ιστορικό ΔΠΝ, ίνωση, καρκίνο του πνεύμονα, θωρακική έκθεση σε ακτινοβολία και χρήση πνευμονοτοξικών φαρμάκων και/ή παραγόντων ενεργοποίησης αποικιών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ΔΠΝ (π.χ. βήχας, πυρετός, δύσπνοια και/ή υποξία) και η τοποτεκάνη πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί νέα διάγνωση ΔΠΝ.

Η τοποτεκάνη ως μονοθεραπεία και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη σχετίζονται συχνά με κλινικά σχετιζόμενη θρομβοκυτταροπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται το Topocan, π.χ. στην περίπτωση που εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγούντων όγκων.

Όπως αναμένεται, ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση – Performance Status, PS (PS>1) παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης και αυξημένη εμφάνιση επιπλοκών, όπως πυρετός, λοίμωξη και σήψη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η προσεκτική αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης κατά το χρόνο που χορηγείται η θεραπεία είναι

σημαντική, ώστε να διασφαλισθεί ότι η κατάσταση των ασθενών δεν επιδεινώνεται σε PS 3.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min) ή με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl), που οφείλεται σε κίρρωση. Δεν συνίσταται η χρήση της τοποτεκάνης σε τέτοιες ομάδες ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη 1,5 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για πέντε ημέρες, κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση της κάθαρσης της τοποτεκάνης, ωστόσο υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να επιτρέψουν τη δοσολογική σύσταση σε αυτήν την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί *in vivo* φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης σε ανθρώπους.

Η τοποτεκάνη δεν αναστέλλει τη δράση των ενζύμων του P450 στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.2). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη με ενδοφλέβια χορήγηση, η σύγχρονη χορήγηση γρανισετρόνης, ονδασετρόνης, μορφίνης ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολικής τοποτεκάνης (ενεργού και μη ενεργού μορφής).

Ο συνδυασμός τοποτεκάνης με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, μπορεί να απαιτεί μείωση των δόσεων και των δύο φαρμάκων για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα. Πάντως σε συνδυασμό με παράγοντες πλατίνας, υπάρχει μια διακριτή αλληλεπίδραση που εξαρτάται από την αλληλουχία ανάλογα αν ο παράγων της πλατίνας χορηγείται την ημέρα 1 ή 5 της χορήγησης τοποτεκάνης. Εάν η σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη χορηγείται την ημέρα 1 της χορήγησης τοποτεκάνης, πρέπει ο κάθε παράγοντας να δίδεται σε χαμηλότερη δόση για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα συγκριτικά με τη δόση κάθε παράγοντα που μπορεί να δοθεί αν ο παράγων της πλατίνας δοθεί την ημέρα 5 της χορήγησης τοποτεκάνης.

Όταν χορηγήθηκε τοποτεκάνη (0.75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες) και σισπλατίνη (60 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα την ημέρα 1) σε 13 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση του AUC (12%, n=9) και της C<sub>max</sub> (23%, n=11) την ημέρα 5. Η αύξηση αυτή θεωρείται απίθανο να έχει κλινική σημασία.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Σε προκλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί, ότι η τοποτεκάνη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσπλασίες (βλέπε παράγραφο 5.3). Όπως με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo και επομένως οι

γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη.

Όπως με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, οι ασθενείς που λαμβάνουν τοποτεκάνη πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτοί ή οι σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο.

### Κύηση

Εάν η τοποτεκάνη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη, η ασθενής πρέπει να προειδοποιείται για τους δυνητικούς κινδύνους προς το έμβρυο.

### Θηλασμός

Η χορήγηση της τοποτεκάνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3). Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν η τοποτεκάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την έναρξη της θεραπείας.

### Γονιμότητα

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε επίμυες δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλέπε παράγραφο 5.3). Ωστόσο, όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η τοποτεκάνη έχει γονοτοξική δράση και δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο επιδράσεων στη γονιμότητα, συμπεριλαμβανόμενης της ανδρικής γονιμότητας.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, εάν το αίσθημα της κόπωσης και η αδυναμία επιμένουν.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια μελετών για τον καθορισμό της δόσης, που περιλάμβαναν 523 ασθενείς με υποτροπή του καρκίνου των ωθηκών και 631 ασθενείς με υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα βρέθηκε ότι η τοξικότητα που περιορίζει τη δόση της μονοθεραπείας με τοποτεκάνη είναι αιματολογικής φύσεως. Η τοξικότητα ήταν προβλέψιμη και αναστρέψιμη. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αθροιστικής αιματολογικής ή μη αιματολογικής τοξικότητας.

Το προφίλ ασφάλειας της τοποτεκάνης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε κλινικές μελέτες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε με τη μονοθεραπεία τοποτεκάνης. Η συνολική αιματολογική τοξικότητα είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη, συγκριτικά με μονοθεραπεία τοποτεκάνης αλλά υψηλότερη από ότι μόνο με σισπλατίνη.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν όταν η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ωστόσο αυτές οι καταστάσεις παρατηρήθηκαν με μονοθεραπεία σισπλατίνης και δεν αποδίδονται στην τοποτεκάνη. Πρέπει να συμβουλευούνται οι συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης για τον πλήρη

κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της σισπλατίνης.

Τα ολοκληρωμένα δεδομένα ασφαλείας για την μονοθεραπεία με τοποτεκάνη παρουσιάζονται παρακάτω:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα (όλα τα αναφερθέντα περιστατικά). Η συχνότητα περιγράφεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα υπάρχοντα στοιχεία).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

#### ***Λοιμώξεις και παρασιτώσεις***

**Πολύ συχνές:** λοίμωξη

**Συχνές:** σήψη \*

**\*, Θάνατοι που οφείλονται σε σήψη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.4)**

#### ***Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος***

**Πολύ συχνές:** εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία (βλέπε διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος), θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, λευκοπενία

**Συχνές:** πανκυτταροπενία

**Μη γνωστής συχνότητας:** σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με θρομβοκυτταροπενία)

#### ***Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος***

**Συχνές:** αντίδραση υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του εξανθήματος

**Σπάνιες:** αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, κνίδωση.

#### ***Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης***

**Πολύ συχνές:** ανορεξία (που μπορεί να είναι σοβαρής μορφής)

**Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

**Σπάνιες:** διάμεση πνευμονοπάθεια (ορισμένες περιπτώσεις υπήρξαν θανατηφόρες)

#### ***Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος***

**Πολύ συχνές:** ναυτία, έμετος και διάρροια (που μπορεί να είναι όλες σοβαρής μορφής), δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος\* και βλεννογονίτιδα.

**Μη γνωστής συχνότητας:** γαστρεντερική διάτρηση

**\*Ουδετεροπενική κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου ουδετεροπενικής κολίτιδας, έχει αναφερθεί ως επιπλοκή της επαγόμενης από την τοποτεκάνη ουδετεροπενίας (βλέπε παράγραφο 4.4).**

#### ***Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων***

**Συχνές:** υπερχολερυθριναιμία.

#### ***Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού***

**Πολύ συχνές:** αλωπεκία.

**Συχνές:** κνησμός.



### **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Πολύ συχνές: πυρεξία, αδυναμία, κόπωση.

Συχνές: κακουχία.

Πολύ σπάνιες: εξαγγείωση\*.

Μη γνωστής συχνότητας: φλεγμονή των βλεννογόνων

\* Οι αντιδράσεις ήταν ήπιες και γενικά δεν χρειάστηκε ειδική θεραπεία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων καταστάσεων που αναφέρονται παραπάνω δυνητικά μπορεί να εμφανισθούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες που σχετίζονται με τις αιματολογικές και τις μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και παρατίθενται παρακάτω αντιπροσωπεύουν τις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρείται ότι σχετίζονται/πιθανώς σχετίζονται με τη θεραπεία με τοποτεκάνη.

#### Αιματολογικές

**Ουδετεροπενία:** Σοβαρή (αριθμός ουδετερόφιλων  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου παρατηρήθηκε στο 55% των ασθενών και με διάρκεια  $\geq$  των επτά ημερών στο 20% και συνολικά στο 77% των ασθενών (39% των κύκλων χορήγησης). Σε συνδυασμό με σοβαρή ουδετεροπενία, πυρετός ή λοίμωξη εμφανίστηκε στο 16% των ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και συνολικά στο 23% των ασθενών (6% των κύκλων χορήγησης). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν εννιά ημέρες και η μέση διάρκειά της επτά ημέρες. Σοβαρή ουδετεροπενία διήρκησε πάνω από επτά ημέρες στο 11% των κύκλων χορήγησης συνολικά. Από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή κατά τις κλινικές μελέτες (συμπεριλαμβανομένων τόσο αυτών με σοβαρή ουδετεροπενία, όσο και εκείνων που δεν ανέπτυξαν σοβαρή ουδετεροπενία), το 11% (στο 4% των κύκλων χορήγησης) ανέπτυξε πυρετό και 26% (στο 9% των κύκλων χορήγησης) παρουσίασε λοίμωξη. Επιπρόσθετα, 5% από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή (στο 1% των κύκλων χορήγησης) παρουσίασε σήψη (βλέπε παράγραφο 4.4).

**Θρομβοκυτταροπενία:** Σοβαρή (αιμοπετάλια λιγότερα από  $25 \times 10^9/l$ ) στο 25% των ασθενών (στο 8% των κύκλων χορήγησης). Μέτρια (αιμοπετάλια μεταξύ  $25,0$  και  $50,0 \times 10^9/l$ ) στο 25% των ασθενών (στο 15% των κύκλων χορήγησης). Ο μέσος χρόνος για την εμφάνιση σοβαρής θρομβοκυτταροπενίας ήταν η 15<sup>η</sup> ημέρα και η μέση διάρκεια ήταν πέντε ημέρες. Στο 4% των κύκλων χορήγησης δόθηκε μετάγγιση αιμοπεταλίων. Αναφορές σημαντικών επιπτώσεων που να συνδέονται με τη θρομβοκυτταροπενία περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών λόγω αιμορραγούντων όγκων δεν ήταν συχνές.

**Αναιμία:** Μέτρια έως σοβαρή (Hb ίση ή μικρότερη από 8,0 g/dl) στο 37% των ασθενών (στο 14% των κύκλων χορήγησης). Μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων χορηγήθηκαν στο 52% των ασθενών (στο 21% των κύκλων χορήγησης).

#### Μη αιματολογικές

Συχνά αναφερόμενες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικές, όπως ναυτία (52%), έμετος (32%), και διάρροια (18%), δυσκοιλιότητα (9%) και βλεννογονίτιδα (14%). Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής (βαθμός 3 ή 4) ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και βλεννογονίτιδας ήταν 4, 3, 2 και 1% αντιστοίχως.

Ήπιο κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών.

Κόπωση παρατηρήθηκε στο 25% περίπου και αδυναμία στο 16% περίπου των ασθενών, ενόσω ελάμβαναν τοποτεκάνη. Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής (βαθμός 3 ή 4) κόπωσης και αδυναμίας ήταν και στα δύο 3%.

Ολική ή εκσεσημασμένη αλωπεκία παρατηρήθηκε στο 30% των ασθενών και μερική αλωπεκία στο 15% των ασθενών.

Άλλα σοβαρά φαινόμενα που εμφανίσθηκαν σε ασθενείς και θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται ή πιθανώς σχετίζονται με την αγωγή με τοποτεκάνη ήταν ανορεξία (12%), κακουχία (3%) και υπερχολερυθριναιμία (1%).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλακτικές αντιδράσεις, έχουν σπάνια αναφερθεί. Σε κλινικές μελέτες εξάνθημα οποιασδήποτε αιτιολογίας αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών και κνησμός στο 1,5% των ασθενών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη (έως 10 φορές τη συνιστώμενη δόση) και καψάκια τοποτεκάνης (έως 5 φορές τη συνιστώμενη δόση). Τα σημεία και τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν μετά από υπερδοσολογία ήταν σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι πρωταρχικές επιπλοκές της λήψης υπερβολικής δόσης είναι μυελοκαταστολή και βλεννογονίτιδα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα ηπατικά ένζυμα με υπερδοσολογία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας τοποτεκάνης. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συνιστάται από τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων, όπου αυτά είναι διαθέσιμα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες: Κωδικός ATC: L01XX17.

### Μηχανισμός δράσης

Η αντινεοπλασματική δράση της τοποτεκάνης συνδέεται με την αναστολή της τοποϊσομεράσης-I, ενός ενζύμου που συμμετέχει άμεσα στην αντιγραφή του DNA, καθώς χαλαρώνει την αλυσίδα συστροφής του DNA, που ευρίσκεται μπροστά από την κινούμενη «περόνη αναδίπλωσης». Η τοποτεκάνη αναστέλλει την τοποϊσομεράση-I, σταθεροποιώντας το ομοιοπολικό σύμπλοκο του ενζύμου και της αποχωριζόμενης αλυσίδας του DNA, που αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν του καταλυτικού μηχανισμού. Η συνέπεια της αναστολής της τοποϊσομεράσης-I από την τοποτεκάνη σε κυτταρικό επίπεδο είναι η επαγωγή θραυσμάτων μονής αλυσίδας του DNA, συνδεόμενων με πρωτεΐνη.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Υποτροπή του καρκίνου των ωοθηκών

Σε μία συγκριτική μελέτη της τοποτεκάνης και της πακλιταξέλης σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών που είχαν αντιμετωπισθεί προηγουμένως με χημειοθεραπεία βασισμένη στο λευκόχρυσο (n = 112 και 114, αντίστοιχα), το ποσοστό ανταπόκρισης (με 95 % C.I.) ήταν 20,5 % (13 %, 28 %) έναντι 14 % (8 %, 20 %) και ο μέσος χρόνος για εξέλιξη της νόσου ήταν 19 εβδομάδες έναντι 15 εβδομάδων (λόγος κινδύνου 0,7 [0,6, 1,0]), για την τοποτεκάνη και την πακλιταξέλη αντίστοιχα. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 62 εβδομάδες για την τοποτεκάνη έναντι 53 εβδομάδων για την πακλιταξέλη (λόγος κινδύνου 0,9 [0,6, 1,3]).

Το ποσοστό ανταπόκρισης σε ολόκληρο το πρόγραμμα ωοθηκικού καρκίνου (n = 392, όλες οι ασθενείς είχαν προηγουμένως αντιμετωπισθεί με σισπλατίνη ή σισπλατίνη και πακλιταξέλη) ήταν 16 %. Σε κλινικές μελέτες, ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης ήταν 7,6-11,6 εβδομάδες. Σε ασθενείς ανθεκτικές στη θεραπεία ή με υποτροπή της νόσου εντός 3 μηνών από τη θεραπεία με σισπλατίνη (n = 186), το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 10 %.

Αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με τη συνολική εικόνα ασφάλειας του φαρμάκου και ιδιαίτερα με την σοβαρή τοξικότητα από το αιμοποιητικό (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επί των δεδομένων που ελήφθησαν από 523 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που υποτροπίασε, διεξήχθη μία συμπληρωματική αναδρομική ανάλυση. Συνολικώς, παρατηρήθηκαν 87 πλήρεις και εν μέρει ανταποκρίσεις, από τις οποίες 13 παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των κύκλων 5 και 6, ενώ 3 εμφανίστηκαν μετά. Από τις ασθενείς που έλαβαν περισσότερους από 6 κύκλους θεραπείας, το 91 % ολοκλήρωσαν την μελέτη όπως είχε σχεδιασθεί ή υποβλήθηκαν σε θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου, με μόνο 3 % αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Μία μελέτη φάσης III (μελέτη 478) συνέκρινε τον συνδυασμό τοποτεκάνης από το στόμα και Βέλτιστης Υποστηρικτικής Φροντίδας (BSC) (n = 71) με την BSC μόνο (n = 70) σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή μετά από τη θεραπεία πρώτης γραμμής (μέσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου [TTP] από τη θεραπεία πρώτης γραμμής: 84 ημέρες για την τοποτεκάνη από το στόμα συν BSC, 90 ημέρες για τη BSC μόνο) και για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Στην ομάδα από του στόματος τοποτεκάνης και BSC υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά στη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε μόνο BSC (Log-rank p = 0,0104). Το μη- διορθωμένο πηλίκο κινδύνου για την ομάδα της από του στόματος τοποτεκάνης και BSC έναντι της ομάδας που έλαβε μόνο BSC ήταν 0,64 (95 % C.I.: 0,45, 0,90). Η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη συν BSC ήταν 25,9 εβδομάδες (95 % C.I.: 18,3, 31,6) συγκριτικά με 13,9 εβδομάδες (95% C.I.: 11,1, 18,6) για ασθενείς που έλαβαν μόνο BSC (p = 0,0104).

Η αναφορά συμπτωμάτων από τους ασθενείς μέσω μη τυφλής αξιολόγησης κατέδειξε μία σταθερή τάση οφέλους στα συμπτώματα του σχήματος από του στόματος τοποτεκάνης συν BSC.

Μία μελέτη Φάσης II (Μελέτη 065) και μία μελέτη Φάσης III (Μελέτη 396) διεξήχθησαν για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης τοποτεκάνης από το στόμα έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης τοποτεκάνης σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή  $\geq 90$  ημέρες μετά την ολοκλήρωση ενός προηγούμενου χημικοθεραπευτικού σχήματος (βλέπε Πίνακα 1). Η από του στόματος και η ενδοφλέβια τοποτεκάνη συσχετίστηκαν με παρόμοια ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με υποτροπή ευαίσθητου SCLC στις αναφορές των συμπτωμάτων από τους ασθενείς με μία μη τυφλή κλίμακα αξιολόγησης στην κάθε μία από αυτές τις δύο μελέτες.

**Πίνακας 1. Σύνοψη επιβίωσης, ποσοστού ανταπόκρισης και χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με SCLC που έλαβαν τοποτεκάνη από το στόμα ή ενδοφλεβίως**

	Μελέτη 065		Μελέτη 396	
	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Μέση επιβίωση (εβδομάδες)</b> (95% C.I.)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Λόγος Κινδύνου (95% C.I.)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
<b>Ποσοστό ανταπόκρισης (%)</b> (95% C.I.)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)

<b>Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (95% C.I.)</b>	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
<b>Μέσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες) (95% C.I.)</b>	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
<b>Λόγος Κινδύνου (95% C.I.)</b>	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = συνολικός αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

C.I. = διάστημα εμπιστοσύνης.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III, η οποία σύγκρινε ενδοφλέβια (IV) τοποτεκάνη με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και βινκριστίνη (CAV) σε ασθενείς με υποτροπή ευαίσθητου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, ο συνολικός αριθμός ανταπόκρισης ήταν 24,3% για την τοποτεκάνη συγκριτικά με 18,3% για την ομάδα CAV. Ο μέσος χρόνος εξέλιξης της νόσου ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες (13,3 εβδομάδες και 12,3 εβδομάδες αντίστοιχα). Η μέση επιβίωση για τις δύο ομάδες ήταν 25,0 και 24,7 εβδομάδες αντίστοιχα. Ο λόγος κινδύνου ως προς την επιβίωση με τοποτεκάνη IV σχετικά με το CAV ήταν 1,04 (95% C.I.: 0,78,1,40).

Ο βαθμός ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη στο συνδυασμένο πρόγραμμα μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (n = 480) για ασθενείς με υποτροπή της νόσου η οποία ήταν ευαίσθητη στη θεραπεία πρώτης γραμμής, ήταν 20,2%. Η μέση επιβίωση ήταν 30,3 εβδομάδες (95% C.I.: 27,6,33,4).

Σε ένα πληθυσμό ασθενών με ανθεκτικό μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν στην πρώτη θεραπεία), το ποσοστό ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη ήταν 4,0%.

#### Καρκίνος του τραχήλου

Σε μία τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη Φάσης III που έγινε από την Ομάδα Γυναικολογικής Ογκολογίας (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179), η τοποτεκάνη συν σισπλατίνη (n=147) συγκρίθηκε με μόνο σισπλατίνη (n=146) για τη θεραπεία ιστολογικά επιβεβαιωμένου επίμονου, υποτροπιάζοντος ή Σταδίου IVB καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όπου η χειρουργική αντιμετώπιση και/ή η ακτινοβολία δεν θεωρήθηκαν κατάλληλα. Η τοποτεκάνη συν σισπλατίνη είχαν στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση σχετικά με τη μονοθεραπεία με σισπλατίνη μετά τη ρύθμιση για τις ενδιάμεσες (interim) αναλύσεις (Λογαριθμική ταξινόμηση p=0,033).

**Πίνακας 2: Αποτελέσματα μελέτης Μελέτη GOG-0179**

<b>Αρχικός πληθυσμός (ITT)</b>		
	<b>Σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες</b>	<b>Σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1 + Τοποτεκάνη 0,75 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1-3, κάθε 21 ημέρες</b>
<b>Επιβίωση (μήνες)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Μέση (95 % C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Λόγος κινδύνου (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Λογαριθμική ταξινόμηση p- value	0,033	
<b>Ασθενείς χωρίς προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη</b>		
	<b>Σισπλατίνη</b>	<b>Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη</b>
<b>Επιβίωση (μήνες)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Μέση (95 % C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Λόγος Κινδύνου (95 % C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
<b>Ασθενείς με προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη</b>		
	<b>Σισπλατίνη</b>	<b>Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη</b>
<b>Επιβίωση (μήνες)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Μέση (95 % C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Λόγος Κινδύνου (95 % C.I.)	0,85 (0,59, 1,21)	

Σε ασθενείς (n = 39) με υποτροπή εντός 180 ημερών μετά την χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη, η μέση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 4,6 μήνες (95% C.I.: 2,6, 6,1) έναντι 4,5 μηνών (95% C.I.: 2,9, 9,6) για το σκέλος της σισπλατίνης, με λόγο κινδύνου 1,15 (0,59, 2,23). Στους ασθενείς (n = 102) με υποτροπή μετά από 180 ημέρες, η μέση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 9,9 μήνες (95% C.I.: 7, 12,6) έναντι 6,3 μηνών (95% C.I.: 4,9, 9,5) για το σκέλος της σισπλατίνης με λόγο κινδύνου 0,75 (0,49, 1,16).

#### Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η τοποτεκάνη αξιολογήθηκε επίσης σε παιδιατρικό πληθυσμό, ωστόσο μόνο περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια είναι διαθέσιμα.

Σε μία ανοικτή μελέτη που περιλάμβανε παιδιά (n = 108, ηλικίας: βρέφη έως 16 ετών) με υποτροπιάζοντες ή εξελισσόμενους συμπαγείς όγκους, η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε δόση έναρξης 2,0 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη έως 30λεπτη έγχυση για 5 ημέρες επαναλαμβανόμενη κάθε 3 εβδομάδες για έως ένα έτος εξαρτώμενο από την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι τύποι των όγκων που περιελήφθηκαν ήταν σάρκωμα Ewing/όγκοι από αρχέγονα νευροεξωδερματικά κύτταρα, νευροβλάστωμα, οστεοβλάστωμα και ραβδομυοσάρκωμα. Αντικαρκινική δράση δείχθηκε κυρίως σε ασθενείς με νευροβλάστωμα. Οι τοξικές δράσεις της τοποτεκάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζοντες και ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους, ήταν παρόμοιες με

αυτές που ιστορικά παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Σε αυτή τη μελέτη, σαράντα έξι (43%) ασθενείς έλαβαν G-CSF σε 192 (42,1%) σχήματα, εξήντα πέντε (60%) έλαβαν μεταγγίσεις με ασκούς συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και πενήντα (46%) έλαβαν αιμοπετάλια σε 139 και 159 σχήματα (30,5% και 34,9%) αντίστοιχα. Με βάση τον περιορισμό της δόσης ως προς την τοξικότητα της μυελοκαταστολής, η μέγιστη ανεκτή δόση (ΜΑΔ) καθιερώθηκε στα 2,0 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα με G-CSF και 1,4 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα χωρίς G-CSF σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους (βλέπε παράγραφο 5.2).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τοποτεκάνης σε δόσεις από 0,5 έως 1,5 mg/m<sup>2</sup>, με 30λεπτη έγχυση την ημέρα επί πέντε ημέρες, η τοποτεκάνη παρουσίασε υψηλό βαθμό κάθαρσης στο πλάσμα 62 l/h (SD22), που αντιστοιχεί στα 2/3 περίπου της αιματικής ροής στο ήπαρ. Η τοποτεκάνη είχε επίσης υψηλό όγκο κατανομής, περίπου 132 l (SD 57) και σχετικά βραχεία ημιζωή 2-3 ωρών. Η σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων δεν έδειξε κάποια αλλαγή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες στη διάρκεια των 5 ημερών της χορήγησης του φαρμάκου. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξήθηκε σχεδόν κατ' αναλογία με την αύξηση της δόσης. Η συσσώρευση της τοποτεκάνης με επανειλημμένη ημερήσια δοσολογία είναι λίγη ή ανύπαρκτη και δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής στη φαρμακοκινητική μετά από πολλαπλές δόσεις. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό σύνδεσης της τοποτεκάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλό (35%) και η κατανομή μεταξύ των κυττάρων του αίματος και του πλάσματος είναι αρκετά ομοιογενής.

### Βιομετασχηματισμός

Η απέκκριση της τοποτεκάνης έχει διερευνηθεί μερικώς μόνο στον άνθρωπο. Μία σημαντική οδός κάθαρσης της τοποτεκάνης ήταν με υδρόλυση του δακτυλίου της λακτόνης για να σχηματισθεί ανοικτός καρβοξυλικός δακτύλιος.

Ο μεταβολισμός αντιστοιχεί σε < 10% της απέκκρισης της τοποτεκάνης. Ένας N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης, που έδειξε ότι έχει παρόμοια ή μικρότερη δράση από τη μητρική ουσία σε μία δοκιμασία βασιζόμενη στα κύτταρα, βρέθηκε στα ούρα, το πλάσμα και τα κόπρανα. Η μέση αναλογία AUC μεταβολίτη μητρικής ουσίας ήταν μικρότερη από 10% τόσο για την ολική τοποτεκάνη όσο και για τον λακτονικό μεταβολίτη της τοποτεκάνης. Ένας O-γλυκουρονικός μεταβολίτης της τοποτεκάνης και N-απομεθυλιωμένη τοποτεκάνη αναγνωρίστηκαν στα ούρα.

### Αποβολή

Η ολική ανάκτηση του υλικού που σχετίζεται με την τοποτεκάνη μετά από πέντε ημερήσιες δόσεις τοποτεκάνης ήταν 71 έως 76% της χορηγούμενης ενδοφλέβιας δόσης. Περίπου 51% απεβλήθη ως ολική τοποτεκάνη και 3% απεβλήθη ως N-απομεθυλιωμένη τοποτεκάνη στα ούρα. Η απέκκριση στα κόπρανα της ολικής τοποτεκάνης αντιστοιχούσε στο 18% ενώ η απέκκριση στα κόπρανα της N-απομεθυλιωμένης τοποτεκάνης ήταν 1,7%. Συνολικά, ο N-απομεθυλιωμένος μεταβολίτης απέδωσε κατά μέσο όρο λιγότερο από το 7% (εύρος 4-9%) του συνολικού ποσού του υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο στα ούρα και στα

κόπρανα. Το Ο-γλυκουρονίδιο της τοποτεκάνης και το Ν-απομεθυλιωμένο-Ο-γλυκουρονίδιο της τοποτεκάνης στα ούρα ήταν λιγότερο από 2,0%.

Δεδομένα *in vitro*, όπου χρησιμοποιούνται ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, δείχνουν το σχηματισμό μικρών ποσοτήτων Ν-απομεθυλιωμένης τοποτεκάνης. *In vitro*, η τοποτεκάνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του Ρ450, τα CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ή CYP4A, ούτε ανέστειλε τη δράση των ανθρώπινων κυτταροπλασματικών ενζύμων, διϋδροπυριμιδίνης ή οξειδάσης της ξανθίνης.

Όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σισπλατίνη (σισπλατίνη ημέρα 1, τοποτεκάνη ημέρες 1 έως 5), η κάθαρση της τοποτεκάνης μειώθηκε την ημέρα 5 συγκριτικά με την ημέρα 1 (19,1 L/h/m<sup>2</sup> συγκριτικά με 21,3 L/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η κάθαρση του πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού ανάμεσα σε 1,5 και 10 mg/dl) μειώθηκε περίπου στο 67%, σε σύγκριση με ομάδα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου. Ο χρόνος ημιζωής της τοποτεκάνης αυξήθηκε κατά περίπου 30%, αλλά δεν παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά στον όγκο κατανομής. Η κάθαρση στο πλάσμα της ολικής τοποτεκάνης (ενεργός και μη ενεργός μορφή) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μειώθηκε μόνο κατά 10% περίπου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η κάθαρση στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 41-60 ml/min) μειώθηκε περίπου στο 67% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ο όγκος κατανομής μειώθηκε ελαφρά και έτσι ο χρόνος ημιζωής αυξήθηκε μόνο κατά 14%. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η κάθαρση της τοποτεκάνης από το πλάσμα μειώθηκε στο 34% της αντίστοιχης τιμής της ομάδας ελέγχου. Ο μέσος χρόνος ημιζωής αυξήθηκε από 1,9 ώρες σε 4,9 ώρες.

#### *Ηλικία/βάρος*

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη ένας αριθμός παραγόντων μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονταν η ηλικία, το βάρος σώματος και ο ασκίτης δεν είχαν σημαντική επίδραση στο βαθμό κάθαρσης της ολικής τοποτεκάνης (ενεργός και μη ενεργός μορφή).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης χορηγούμενη ως 30λεπτη έγχυση για 5 ημέρες αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες. Η μία μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 1,4 mg/m<sup>2</sup> έως 2,4 mg/m<sup>2</sup> σε παιδιά (ηλικίας 2 μέχρι 12 ετών, n = 18), εφήβους (ηλικίας 12 έως 16 ετών, n = 9) και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 16 έως 21 ετών, n = 9) με ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους. Η δεύτερη μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 2,0 mg/m<sup>2</sup> έως



5,2 mg/m<sup>2</sup> σε παιδιά (n = 8), εφήβους (n = 3), και νεαρούς ενήλικες (n = 3) με λευχαιμία. Σε αυτές τις μελέτες, δεν υπήρξαν εμφανείς διαφορές στη φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης μεταξύ παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων ασθενών με συμπαγείς όγκους ή λευχαιμία, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σαν αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης της, η τοποτεκάνη είναι μεταλλαξιογόνος σε κύτταρα θηλαστικών (σε κύτταρα λεμφώματος ποντικών και σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) *in vitro* και στα κύτταρα του μυελού των οστών των ποντικών *in vivo*. Η τοποτεκάνη όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια, έδειξε επίσης να προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους με τοποτεκάνη, δεν σημειώθηκε καμία επίδραση στην ανδρική ή στη γυναικεία γονιμότητα, ωστόσο, στα θηλυκά παρατηρήθηκε υπερωορρηξία και ελαφρώς αυξημένη απώλεια εμβρύων στο στάδιο της προεμφύτευσης.

Η δυνητικότητα της τοποτεκάνης για καρκινογένεση δεν έχει μελετηθεί.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδοχών

Μαννιτόλη (E421)

Τρυγικό οξύ (E334)

Υδροχλωρικό οξύ (E507)

Υδροξείδιο του νατρίου

### 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός εκείνων που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

*Ανασυσταθέντα και αραιωθέντα διαλύματα*

Το διάλυμα TOPOCAN θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση και αραιώση, καθώς δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά.

Εάν η ανασύσταση και η αραιώση γίνεται κάτω από αυστηρά άσηπτες συνθήκες (π.χ. σε πάγκο LAF), το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται (η έγχυση να ολοκληρώνεται) εντός 12 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου ή εντός 24 ωρών, εάν φυλάσσεται σε 2-8 °C μετά το πρώτο άνοιγμα.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το TOPOCAN 4 mg κυκλοφορεί σε γυάλινα φιαλίδια τύπου I, τα οποία φέρουν γκρι ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, με κυάθιο αλουμινίου και γαλάζιο δίσκο πολυπροπυλενίου.

Το TOPOCAN 4 mg διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν το καθένα 5 φιαλίδια.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το περιεχόμενο των φιαλιδίων περιεκτικότητας 4 mg TOPOCAN πρέπει να ανασυσταθεί με 4 ml ύδωρ για ενέσιμα. Το διαυγές ανασυσταθέν διάλυμα είναι κίτρινου έως κιτρινοπράσινου χρώματος και παρέχει 1 mg ανά ml τοποτεκάνη. Απαιτείται περαιτέρω αραιώση για επίτευξη κατάλληλου όγκου του ήδη ανασυσταθέντος διαλύματος, είτε με διάλυμα χλωριούχου νατρίου ενδοφλέβιας έγχυσης 0,9% κατ' όγκον ή με διάλυμα γλυκόζης ενδοφλέβιας έγχυσης 5% κατ' όγκον, έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να είναι μεταξύ 25 και 50 microgram/ml.

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθειες διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα:

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί στην ανασύσταση του φαρμάκου.
- Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους από το προσωπικό να δουλεύουν με αυτό το φάρμακο.
- Το προσωπικό που αναλαμβάνει την ανασύσταση αυτού του φαρμάκου θα πρέπει να φοράει προστατευτική ενδυμασία, όπως μάσκα, χοντρά γυαλιά και γάντια.
- Όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους για απορρίμματα υψηλού κινδύνου, ώστε να γίνει αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία. Τα υγρά απορρίμματα θα πρέπει να ξεπλένονται με μεγάλες ποσότητες νερού.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, θα πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με μεγάλες ποσότητες νερού. Εάν ο ερεθισμός επιμείνει, ζητήστε τη συμβουλή γιατρού.
- Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΑΡΗΤΗ Α.Ε.,  
Λ. Τατοΐου 52,  
136 77 Αχαρνές  
Τηλ: 210 8002650

### **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

64571/15-9-2011, 50015/12/20-03-2013

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

15-9-2011

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**