

**Topotacx**  
**(cloridrato de topotecana)**  
**Accord Farmacêutica Ltda**  
**Pó Liófilo para Solução Injetável**  
**4 mg**

**I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Topotacx**

(cloridrato de topotecana)

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****APRESENTAÇÕES**

Topotacx é um pó líofilo para solução injetável, apresentado em frasco ampola de vidro transparente, contendo o equivalente a 4 mg topotecana.

**USO INTRAVENOSO****USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco contém:

cloridrato de topotecana .....4,35 mg\*

\*(equivalente a 4 mg de topotecana)

Excipientes: Manitol e Ácido tartárico. Ácido clorídrico e hidróxido de sódio podem ser usados para ajuste de pH.

**II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

O Topotacx injetável é indicado para o tratamento de carcinoma metastático de ovário, após falha da quimioterapia inicial ou subsequente, e de câncer de pulmão de pequenas células sensíveis, após falha da quimioterapia de primeira linha.

Em estudos clínicos submetidos à aprovação de suporte, doença sensível foi definida como doença que responde à quimioterapia, mas progride subsequentemente por pelo menos 60 dias (no estudo de Fase III) ou por pelo menos 90 dias (nos estudos de Fase II) após a quimioterapia (ver o item 2. Resultados de Eficácia).

O Topotacx injetável, em combinação com cisplatina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de colo de útero confirmado de estágio IV-B, recorrente ou persistente, não suscetível ao tratamento com cirurgia e/ou radioterapia.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Estudos clínicos****Carcinoma de pulmão de pequenas células**

#### BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Em um estudo comparativo (SK&F 104864/090) sobre a topotecana IV e o esquema de tratamento CAV (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina) em recidiva de carcinoma de pulmão de pequenas células que fora sensível ao tratamento de primeira linha, houve um índice de resposta numericamente superior com topotecana (22%; IC de 95%: 15; 30) em comparação com CAV (15%; IC de 95%: 8; 22). Todas as respostas radiológicas foram verificadas de maneira independente. Definiu-se sensibilidade como intervalo de 3 meses sem tratamento. Para facilitar o recrutamento, alterou-se essa definição para intervalo de 60 dias sem tratamento. A duração mediana da resposta (14 semanas com topotecana e 15 com CAV), o tempo até a progressão (13 semanas com topotecana e 12 semanas com CAV) e o tempo de sobrevida (25 semanas com topotecana e 22 semanas com CAV) foram similares nos dois tratamentos. Segundo a Escala de Avaliação dos Sintomas do Paciente em Câncer de Pulmão, os pacientes tratados com topotecana relataram maior alívio em relação ao CAV dos seguintes sintomas: dispneia, tosse, dor no peito, perda de apetite, interferência no sono, rouquidão, fadiga e interferência nas atividades diárias, com resultados significativos com relação à dispneia, rouquidão, fadiga e interferência nas atividades diárias.

A hemoptise foi aliviada em maior grau, embora sem significância estatística, nos pacientes tratados com CAV. O tempo até a piora dos sintomas citados a seguir foi numericamente maior (ou seja, agravamento retardado) nos pacientes tratados com topotecana do que naqueles que receberam CAV: dispneia, perda de apetite, interferência no sono, interferência nas atividades diárias, rouquidão e fadiga, com resultados significativos em relação a dispneia e perda de apetite. O tempo até o agravamento da dor no peito foi similar para topotecana IV e tratamento CAV e, com relação à hemoptise, mostrou-se numericamente maior com CAV (data de interrupção clínica em 30 de maio de 1997).

Os dados de eficácia do estudo SK&F 104864/090 foram atualizados com base em uma segunda data de interrupção clínica, em 20 de março de 1998. Qualitativamente, os dados de eficácia permaneceram inalterados, com apenas pequenas atualizações numéricas na taxa de resposta (de 24,3% com topotecana contra 18,3% com CAV) e na sobrevida mediana (25 semanas com topotecana contra 24,77 semanas com CAV).

#### **Carcinoma ovariano**

Em um estudo comparativo (SK&F 104864/039) sobre topotecana IV (n=112) e paclitaxel IV (n=114) em recidiva de carcinoma ovariano, houve índice de resposta numericamente superior com topotecana (20,5%; IC de 95%: 13,1-28,0) em comparação a paclitaxel (14%; IC de 95%: 7,7-20,4). A diferença entre os tratamentos foi de 6,5% (IC de 95%: -3,3-16,3). Todas as respostas radiológicas foram verificadas de maneira independente. A duração média da resposta foi de 25,9 semanas com topotecana e 21,6 com paclitaxel; o tempo mediano até a progressão, de 18,9 semanas com topotecana (IC de 95%: 12,1-23,6) e 14,7 semanas com paclitaxel (IC de 95%: 11,9-18,3); e o tempo mediano de sobrevida foi de 63,0 semanas com topotecana (IC de 95%: 46,6-71,9) e de 53 semanas com paclitaxel (IC de 95%: 42,3-68,7).

Nota: Todos os dados indicam valores da análise da população com intenção de tratamento (ITT).

#### **Carcinoma de colo do útero**

Em um estudo de Fase III randomizado e comparativo, conduzido pelo Grupo de Oncologia Ginecológica (GOG 0179), a combinação de topotecana com cisplatina (n=147) foi comparada à monoterapia com cisplatina (n=146) no tratamento de carcinoma de colo do útero de estágio IV-B, recorrente ou persistente, no qual a terapia curativa com cirurgia e/ou radiação não fora considerada apropriada. Nenhuma paciente havia recebido quimioterapia primária com cisplatina nem com outro

#### BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

agente citotóxico. O índice de resposta geral de 24% no grupo tratado com a combinação de topotecana e cisplatina foi significativamente mais alto ( $p=0,0073$ ), do que o índice de 12% atingido no grupo que recebeu monoterapia com cisplatina. Os índices de resposta completa nos grupos tratados com a combinação de topotecana e cisplatina ou com cisplatina como monoterapia foram de 10% e 3% respectivamente. Essa observação foi associada com um período mais longo de sobrevida sem progressão de 4,6 meses (variação: 3,5 a 5,7) contra 2,9 meses [(variação: 2,6 a 3,5);  $p=0,026$ ] e de sobrevida global [de 9,4 meses (variação: 7,9 a 11,9) contra 6,5 [(variação de 5,8 a 8,8);  $p=0,033$ ] no grupo tratado com a combinação de topotecana e cisplatina em comparação com o que recebeu apenas cisplatina. O índice de sobrevida de 1 ano no grupo tratado com a combinação de topotecana e cisplatina foi de 40,4% (IC de 95%: 32,2-48,5) em comparação com 28% (IC de 95%: 20,6-35,4) no que recebeu apenas cisplatina. A sobrevida em 2 anos foi de 11,9% (IC de 95%: 5,5-18,3) e de 7,1% (IC de 95%: 2,0-12,2), para as duas populações de pacientes, respectivamente. O parâmetro de avaliação secundário de qualidade de vida relacionada à saúde (HrQoL) foi analisado segundo a Avaliação Funcional do Breve Inventário da Dor no Tratamento do Câncer – Câncer de Colo do Útero, bem como a UNISCALE. As avaliações da HrQoL foram feitas antes da randomização, antes dos ciclos 2 e 5 do tratamento e 9 meses pós-randomização. Em comparação à monoterapia com cisplatina, o aumento da toxicidade hematológica observado com a combinação de topotecana e cisplatina não reduziu de maneira significativa os resultados da HrQoL dos pacientes.

#### Dados de segurança integrados

Os dados de segurança são apresentados em um conjunto de dados integrados de 631 pacientes com recidiva de câncer de pulmão e 523 pacientes com recidiva de câncer ovariano que receberam 5.583 ciclos de topotecana (ver o item 9. Reações Adversas).

#### Dados hematológicos

**Neutropenia:** grave (contagem de neutrófilos inferior a  $0,5 \times 10^9$ /litro) durante o ciclo 1 foi observada em 55% dos pacientes, com duração maior ou igual a 7 dias em 21% deles, e de modo geral em 76% dos pacientes (39% dos ciclos). Em associação com neutropenia grave, ocorreu febre ou infecção em 11% dos pacientes durante o ciclo 1 e de modo geral em 18% deles (5% dos ciclos). O tempo médio até o aparecimento de neutropenia grave foi de 9 dias, e a mediana, de 7 dias. A neutropenia grave durou, no total, mais de 7 dias em 11% dos ciclos. Entre todos os pacientes tratados em estudos clínicos (inclusive os que apresentaram neutropenia grave e os que não tiveram neutropenia grave), 11% (4% dos ciclos) desenvolveram febre e 26% (9% dos ciclos) desenvolveram infecção. Além disso, 5% de todos os pacientes tratados (1% dos ciclos) desenvolveram sepsé.

**Trombocitopenia:** grave (contagem de plaquetas inferior a  $25 \times 10^9$ /litro conforme definição, no v1, dos critérios CTC) em 25% dos pacientes (8% dos ciclos); moderada, definida como contagem de plaquetas entre 25,0 e  $50,0 \times 10^9$ /litro em 25% dos pacientes (15% dos ciclos). O tempo médio até o aparecimento de trombocitopenia grave foi o dia 15, e a mediana, de 5 dias. Transfusões de plaquetas foram feitas em 4% dos ciclos. Os relatos de sequelas significativas associadas com trombocitopenia, incluindo-se casos fatais devido a sangramentos de tumor, foram pouco frequentes.

**Anemia:** moderada a grave (Hb menor do que 8,0 g/dL) em 37% dos pacientes (14% dos ciclos). Transfusões de glóbulos vermelhos foram feitas em 52% dos pacientes (21% dos ciclos).

#### Dados não hematológicos

#### BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Os efeitos não hematológicos relatados com frequência relacionaram-se ao trato gastrointestinal, tais como náusea (52%), vômito (32%) e diarreia (19%), constipação (9%) e estomatite (15%). As incidências de náusea, vômito, diarreia e estomatite graves (graus 3 ou 4) foram de 4%, 3%, 2% e 1%, respectivamente.

Também se relatou dor abdominal leve em 4% dos pacientes.

Observou-se fadiga em aproximadamente 25% e astenia em 16% dos pacientes durante o tratamento com topotecana. A incidência de fadiga grave foi de 3%, assim como a de astenia grave (graus 3 ou 4).

Observou-se alopecia total ou pronunciada em 30% dos pacientes e alopecia parcial em 15% deles.

Outros eventos ocorridos com pacientes e registrados como relacionados ou possivelmente relacionados ao tratamento com topotecana foram anorexia (13%), mal-estar (4%) e hiperbilirrubinemia (1%).

Foram raros os relatos de reações de hipersensibilidade, inclusive erupção cutânea, urticária, angioedema e reações anafiláticas. Em estudos clínicos, houve relatos de erupção cutânea em 4% e de prurido em 1,5% dos pacientes.

#### Referências bibliográficas:

Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients. *Radiology*. 2002;224:852–860.

Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;152:307-15.

Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer*. 2004;91 Suppl 2:S18–S23.

DeVitta, Hellman and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology, 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Philadelphia, USA, 2008.

Hotta K, Kiura K, Tabata M, Harita S, Gemba K, Yonei T, Bessho A, Maeda T, Moritaka T, Shibayama T, Matsuo K, Kato K, Kanehiro A, Tanimoto Y, Matsuo K, Ueoka H, Tanimoto M. Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung Cancer Study Group. *Cancer J*. 2005;11:417–424.

Muller NL, White DA, Jiang H, Gemma A. Diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease. *Br J Cancer*. 2004;91 Suppl 2:S24–S30.

Neupogen® (filgastrim). Bula do produto, 2007.

Raghu G, Nyberg F, Morgan G: The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer. *British Journal of Cancer* 2004, 91(suppl 2):S3-10.

Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:976-986.

Vahid B, Marik P. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumours. *Chest* 2008;133:528-38.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

**Mecanismo de ação:** a atividade antitumoral da topotecana envolve a inibição da topoisomerase I, enzima intimamente envolvida na replicação do DNA, já que atenua a tensão da torção antes do início do movimento de replicação. A topotecana inibe a topoisomerase I, estabilizando o complexo covalente da enzima e a clivagem do filamento do DNA que é um

**BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009**

intermediário do mecanismo catalítico. O dano celular causado pela inibição da topoisomerase I pela topotecana é a indução da proteína associada a clivagem do filamento único do DNA.

**Propriedades farmacocinéticas****Absorção**

Não aplicável para injetáveis

**Distribuição**

A topotecana tem grande volume de distribuição (cerca de 132 L), de cerca de 3 vezes o volume de água corporal, e meia-vida pequena, de 2 a 3 horas. A comparação entre os parâmetros farmacocinéticos não sugeriu nenhuma mudança na farmacocinética após 5 dias.

A ligação da topotecana com as proteínas plasmáticas foi baixa (35%) e a distribuição entre as células sanguíneas e o plasma mostrou-se homogênea.

O *clearance* plasmático e o volume de distribuição foram relatados como pouco mais elevados em homens do que em mulheres. Entretanto, as diferenças não se revelaram similares em magnitude às diferenças da área de superfície corporal.

**Metabolismo**

A via principal de inativação da topotecana é uma abertura de anel reversível dependente do pH para a forma de carboxilato inativo.

O metabolismo contribui com menos de 10% da eliminação da topotecana. Um metabólito N-desmetil que demonstrou atividade similar ou menor do que o composto original em um ensaio baseado em células foi encontrado na urina, no plasma e nas fezes. Após a administração IV, a proporção média da AUC do metabólito composto original foi inferior a 10% para topotecana total e topotecana lactona. Um O-glicuronídeo de topotecana e um N-desmetil topotecana foram identificados na urina.

*In vitro*, a topotecana não inibiu as enzimas dos citocromos P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ou CYP4A nem as enzimas citosólicas humanas di-hidropirimidina desidrogenase ou xantina oxidase.

**Eliminação**

Após a administração IV de topotecana, as concentrações plasmáticas diminuíram biexponencialmente. A farmacocinética da topotecana IV é proporcional à dose. Há pouco ou nenhum acúmulo de cada formulação de topotecana com doses diárias repetidas e não há evidências de alterações na farmacocinética com múltiplas doses.

Após a administração IV de topotecana em doses de 0,5 a 1,5 mg/m<sup>2</sup> como infusão diária de 30 minutos por 5 dias, a topotecana demonstrou alto *clearance* (64 litros/h), de aproximadamente 2/3 do fluxo sanguíneo no fígado.

A recuperação total de material relacionado à droga após cinco doses diárias de topotecana foi de 71% a 76% (IV) da dose administrada. Aproximadamente 51% foram eliminados como topotecana total e 2,5% como N-desmetil topotecana na urina. A eliminação fecal da topotecana contribuiu com 18% da dose administrada, enquanto a eliminação fecal de N-desmetil topotecana foi de aproximadamente 1,5%. De modo geral, o metabólito N-desmetil contribuiu com uma média de menos de

**BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009**

7% (faixa: 4%-9%) do total de material relacionado à droga recuperado na urina e nas fezes. A concentração de topotecana O-glicuronídeo e topotecana N-desmetil O-glicuronídeo detectada na urina foi menor ou igual a 2% da dose.

Quando se administrou topotecana em combinação com cisplatina (cisplatina no dia 1, topotecana nos dias 1 a 5), o *clearance* da topotecana diminuiu no dia 5 em comparação com o dia 1: 19,1 litros/h/m<sup>2</sup> em comparação com 21,3 litros/h/m<sup>2</sup> (ver o item 6. Interações Medicamentosas). Em estudos populacionais, a coadministração de granisetrona, ondansetrona, morfina ou corticosteroides não pareceu ter efeito significativo sobre a farmacocinética da topotecana.

**Populações especiais**

Em um estudo populacional, vários fatores, inclusive idade, peso e ascite, não demonstraram efeito significativo sobre o *clearance* da topotecana.

**Crianças**

A farmacocinética da topotecana na população pediátrica foi estudada em crianças que receberam infusão contínua de 24 horas de doses entre 2 e 7,5 mg/m<sup>2</sup> ou infusão contínua de 72 horas de doses entre 0,75 e 1,95 mg/m<sup>2</sup>/dia. Nos dois estudos, o *clearance* foi similar ao observado em adultos que usaram os mesmos esquemas posológicos.

**Insuficiência renal**

O *clearance* plasmático da topotecana IV em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina de 40 a 60 mL/min) diminuiu para cerca de 67% em comparação com os pacientes de controle. O volume de distribuição diminuiu ligeiramente e, assim, a meia-vida aumentou apenas 14%. Em pacientes com insuficiência renal moderada, o *clearance* plasmático da topotecana diminuiu para 34% do valor registrado em pacientes de controle. O volume de distribuição também diminuiu cerca de 25%, e isso resultou em aumento da meia-vida média de 1,9 hora para 4,9 horas.

**Insuficiência hepática**

O *clearance* plasmático da topotecana lactona após administração IV em pacientes com insuficiência hepática (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/mL) diminuiu para cerca de 67% em comparação com um grupo de pacientes de controle. A meia-vida da topotecana aumentou cerca de 30%, mas não se observou nenhuma alteração clara no volume de distribuição. O *clearance* plasmático da topotecana total em pacientes com insuficiência hepática aumentou apenas 10% em comparação com o grupo de pacientes de controle.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

O Topotacx é contraindicado para pacientes com história de reações graves de hipersensibilidade à topotecana ou a qualquer de seus componentes.

O Topotacx não deve ser usado em pacientes que estejam grávidas ou amamentando nem naqueles que apresentaram grave depressão da medula óssea antes de iniciar o tratamento, com contagem inicial de neutrófilos menor que 1.500 células/mm<sup>3</sup> e/ou contagem de plaquetas menor que 100.000 células/mm<sup>3</sup>.

Categoria D de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A administração de Topotacx injetável deve ser realizada sob a supervisão de um médico com experiência no uso de agentes quimioterápicos contra câncer.

A toxicidade hematológica é dependente de dose e a contagem completa sanguínea, inclusive a plaquetária, deve ser monitorizada regularmente (ver o item 8. Posologia e Modo de Usar).

Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos, Topotacx pode causar mielossupressão grave, levando à sepse e à morte por sepse, que têm sido reportadas em pacientes tratados com a topotecana (ver o item 9. Reações Adversas).

A neutropenia induzida pela topotecana pode provocar colite neutropênica. Reportou-se morte causada por colite neutropênica em estudos clínicos com topotecana. No caso de pacientes que apresentam febre, neutropenia e quadro compatível de dor abdominal, a possibilidade de colite neutropênica deve ser considerada.

O Topotacx foi associado com relatos de doença pulmonar intersticial (DPI), alguns dos quais fatais (ver o item 9. Reações Adversas). Os fatores de risco subjacentes incluem histórico de DPI, fibrose pulmonar, câncer de pulmão, exposição torácica à radiação e uso de drogas pneumotóxicas e/ou fatores estimulantes de colônias. O médico ou outro profissional de saúde deve monitorar os pacientes para detecção de sintomas pulmonares indicadores de DPI (como tosse, febre, dispneia e/ou hipoxia), e deve-se descontinuar a topotecana caso haja confirmação de um novo diagnóstico de DPI.

Ajustes de dosagem podem ser necessários se Topotacx for administrado concomitantemente com outros agentes citotóxicos (ver o item 6. Interações Medicamentosas).

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Se a fadiga e a fraqueza persistirem, deve-se ter cuidado para dirigir e operar máquinas.

### **Gravidez e lactação**

#### **Gravidez, lactação e mulheres e homens com potencial reprodutivo**

##### **Gravidez**

##### **Resumo do risco**

**Topotacx** é contraindicado durante a gravidez.

Com base em dados em animais, o Topotacx pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. A topotecana causou embriotoxicidade, fetotoxicidade e teratogenicidade quando administrada em ratos e coelhos em doses inferiores à dose clínica.

**Dados em animais**

Como ocorre com outros agentes citotóxicos, a topotecana também mostrou causar toxicidade embriofetal quando administrada a ratos (0,59 mg/m<sup>2</sup>/dia) e coelhos (1,25 mg/m<sup>2</sup>/dia) em doses inferiores à dose clínica IV em humanos (1,5 mg/m<sup>2</sup>/dia). Uma dose de 0,59 mg/m<sup>2</sup> foi teratogênica em ratos (com efeitos, predominantemente, nos olhos, cérebro, crânio e vértebras).

**Lactação****Resumo do risco**

Topotacx é contraindicada durante a amamentação.

Não se sabe se esta droga está presente no leite humano, no entanto, a topotecana é transferida para o leite de ratos em altas concentrações. Devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes com topotecana, as mães que amamentam devem ser aconselhadas a interromper a amamentação durante o tratamento com Topotacx.

**Dados de Animais**

Após a administração intravenosa de topotecana em ratos lactantes com uma dose de 4,72 mg / m<sup>2</sup> (cerca de duas vezes a dose clínica em uma base de mg/m<sup>2</sup>), a topotecana foi transferida para o leite em concentrações até 48 vezes superiores que às do plasma. A concentração no leite reduziu para 2 vezes superiores do que no plasma às 72 h.

**Mulheres e homens com potencial reprodutivo**

Deve-se advertir as mulheres com potencial reprodutivo para que evitem engravidar durante a terapia com Topotacx e informem ao médico imediatamente caso isso ocorra.

**Testes de gravidez**

O estado de gravidez deve ser verificado para as mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar o tratamento com Topotacx.

**Contraceção:**

Mulheres: Como ocorre com todas drogas citotóxicas, as mulheres com potencial reprodutivo devem usar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento com Topotacx

Homens: Devido ao potencial genotóxico, os pacientes do sexo masculino devem usar preservativos durante a relação sexual enquanto tomarem Topotacx e durante pelo menos 3 meses após a interrupção do tratamento com Topotacx.

**Infertilidade**

Não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina em estudos de toxicidade reprodutiva em ratos. Entretanto, como ocorre com outros medicamentos citotóxicos, a topotecana é genotóxica e os efeitos na fertilidade, incluindo a fertilidade masculina, não podem ser excluídos.

Categoria D de risco na gravidez.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### Dados pré-clínicos de segurança

#### Carcinogenicidade e mutagenicidade

O potencial carcinogênico da topotecana não foi estudado. Em comum com um número de outros agentes citotóxicos, e resultante do seu mecanismo de ação, a topotecana é genotóxica para células de mamíferos (células de linfoma de ratos e linfócitos humanos) *in vitro* e células da medula óssea de ratos *in vivo*.

#### Toxicologia reprodutiva

Como ocorre com outros agentes citotóxicos, a topotecana também mostrou causar toxicidade embriofetal quando administrada a ratos (0,59 mg/m<sup>2</sup>/dia) e coelhos (1,25 mg/m<sup>2</sup>/dia) em doses inferiores à dose clínica IV em humanos (1,5 mg/m<sup>2</sup>/dia). Uma dose de 0,59 mg/m<sup>2</sup> foi teratogênica em ratos (com efeitos, predominantemente, nos olhos, cérebro, crânio e vértebras)."

[Novo]: "Em estudos de toxicidade reprodutiva com topotacax em ratos, não houve efeito na fertilidade masculina ou feminina, no entanto, foram observadas em ratas fêmeas uma superovulação e perda de pré-implante levemente aumentada".

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Assim como ocorre com outros agentes citotóxicos mielossupressores, a mielossupressão grave pode ser observada quando se usa Topotacx em associação com outros agentes citotóxicos (como paclitaxel ou etoposídeo), o que requer redução de dose. Contudo, na associação com agentes que contêm platina (como cisplatina ou carboplatina), há interação distinta relacionada à sequência caso o agente composto de platina seja dado no dia 1 ou 5 da dosagem de topotecana. Se o agente que contém platina for administrado no dia 1 da dosagem de topotecana, deve-se reduzir as doses de cada agente em comparação com as doses admitidas quando o agente composto de platina é dado no dia 5 da dosagem de topotecana (ver 8. Posologia e Modo de usar).

Quando a topotecana (0,75 mg/ m<sup>2</sup>/dia por 5 dias consecutivos) e a cisplatina (60 mg/ m<sup>2</sup>/dia no dia 1) foram administradas por via intravenosa em 13 pacientes com câncer ovariano, o clearance plasmático médio no dia 5 reduziu-se levemente em comparação com os valores do dia 1. Como resultado, a exposição sistêmica à topotecana total, conforme medida através da AUC e da C<sub>máx</sub>, aumentou respectivamente, no dia 5, 12% (IC de 95%: 2%-24%) e 23% (IC de 95%: 7%-63%). Não há dados farmacocinéticos disponíveis sobre topotecana (0,75 mg/m<sup>2</sup>/dia por 3 dias consecutivos) e cisplatina (50 mg/m<sup>2</sup>/dia no dia 1) em pacientes com câncer cervical.

A topotecana não inibe enzimas do citocromo P450 (ver Propriedades farmacocinéticas no item 3. Características farmacológicas). Na população estudada, a coadministração (em linhas ou rotas separadas) de granisetrona, ondansetrona, morfina ou corticosteroides não demonstrou ter efeito na farmacocinética da topotecana quando administrada por via intravenosa.

#### BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

A topotecana é um substrato da ABCG2 (BCPR) e ABCB1 (glicoproteína P). Os inibidores da ABCB1 e ABCG2 (como o elacridar) administrados com topotecana por via oral aumentam a exposição à topotecana. O efeito do elacridar sobre a farmacocinética da topotecana intravenosa foi muito menor do que sobre a topotecana por via oral.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de armazenamento

O produto deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C, protegido da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Como o produto não contém nenhum conservante, o conteúdo deve ser usado imediatamente após a reconstituição. Depois de diluído, este medicamento permanece estável quando armazenado sob refrigeração em temperaturas entre 2°C e 8°C, por um período de 24 horas. Após esse período, o produto reconstituído deve ser descartado.

**Após preparo, manter sob refrigeração em temperaturas entre 2°C e 8°C por um período de 24 horas.**

### Aspectos físicos / Características organolépticas

O frasco-ampola contém pó de coloração amarela. Após reconstituição, a coloração da solução varia entre o amarelo e o amarelo-claro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Modo de uso

Uso intravenoso.

O Topotacx deve ser reconstituído e adicionalmente diluído antes do uso.

Antes da administração do primeiro ciclo de Topotacx, os pacientes devem apresentar contagem inicial de neutrófilos  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup>, contagem de plaquetas  $\geq 100.000$  células/mm<sup>3</sup> e nível de hemoglobina  $\geq 9$  g/dL.

Preparação para administração:

O Topotacx é uma droga citotóxica antitumoral. Da mesma forma que outros compostos potencialmente tóxicos, Topotacx deve ser preparado sob uma cabine de fluxo laminar vertical, usando-se luvas e roupas de proteção. Se a solução de Topotacx entrar em contato com a pele, lave-a bem, imediatamente, com água e sabão. Se Topotacx entrar em contato com membranas mucosas, lave-as cuidadosamente em água corrente.

Preparação para administração intravenosa:

Cada frasco de 4 mg de Topotacx deve ser reconstituído em 4 mL de água estéril para injeção. O volume apropriado da solução reconstituída deverá ser diluído em solução para infusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% ou solução para infusão intravenosa de glicose a 5% antes da administração.

Como a forma farmacêutica liofilizada não contém nenhum conservante antibacteriano, o produto reconstituído deverá ser usado imediatamente.

Estabilidade:

Os frascos fechados de Topotacx são estáveis por 24 meses, a contar da data de fabricação, quando armazenados em temperaturas entre 15°C e 30°C e protegidos da luz na embalagem original. Como o produto não contém nenhum conservante, o conteúdo deve ser usado imediatamente após a reconstituição.

Depois de diluído, este medicamento permanece estável quando armazenado sob refrigeração em temperaturas entre 2°C e 8°C, por um período de 24 horas. Após esse período, o produto reconstituído deve ser descartado.

## **Posologia**

### **Populações especiais**

#### **Adultos**

#### **Carcinoma ovariano e carcinoma de pulmão de pequenas células**

Dose inicial: A dose diária recomendada de Topotacx é de 1,5 mg/m<sup>2</sup> por infusão intravenosa durante 30 minutos, por 5 dias consecutivos, a começar no dia 1 de um ciclo de 21 dias. Recomenda-se, na ausência de progressão do tumor, um mínimo de quatro ciclos, uma vez que a resposta pode ser demorada. O tempo médio de resposta, em três estudos clínicos sobre câncer ovariano, foi de 7,6 a 11,7 semanas, enquanto o tempo médio de resposta, em quatro estudos sobre câncer pulmonar de pequenas células, foi de 6,1 semanas.

Doses subsequentes: A topotecana não deve ser novamente administrada, a menos que a contagem de neutrófilos seja  $\geq 1 \times 10^9/L$ , a contagem de plaquetas seja  $\geq 100 \times 10^9/L$  e o nível de hemoglobina seja  $\geq 9$  g/dL (após transfusão, se necessário).

A prática padrão em oncologia no tratamento de neutropenia é administrar topotecana com outras medicações (como G-CSF) ou reduzir a dose para manter as contagens de neutrófilos. Se a redução da dose for determinada para pacientes que apresentarem neutropenia grave (contagem de neutrófilos  $\leq 0,5 \times 10^9/L$ ) por 7 dias ou mais, neutropenia grave associada com febre ou infecção ou cujo tratamento tenha sido adiado devido à neutropenia, essa redução deve ser de 0,25 mg/m<sup>2</sup>/dia a 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dia (ou posteriormente até a dose de 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dia se necessário). Do mesmo modo, as doses devem ser reduzidas se a contagem de plaquetas cair para menos de  $25 \times 10^9/L$ . Em estudos clínicos, a topotecana em pó para infusão IV foi descontinuada quando houve redução da dose para menos de 1,0 mg/m<sup>2</sup>.

#### **Carcinoma de colo de útero**

#### BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

Dose inicial: A dose recomendada de Topotacx é de 0,75 mg/m<sup>2</sup>, administrada como infusão intravenosa diária durante 30 minutos nos dias 1, 2 e 3. A cisplatina é administrada como infusão intravenosa no dia 1 em dose de 50 mg/m<sup>2</sup> e após a dose de topotecana. Esse esquema de tratamento se repete a cada 21 dias, por 6 ciclos, ou até a progressão da doença.

Doses subsequentes: Topotacx não deve ser novamente administrado, a menos que a contagem de neutrófilos seja  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , a contagem de plaquetas seja  $\geq 100 \times 10^9/L$  e o nível de hemoglobina seja  $\geq 9$  g/dL (após transfusão se necessário).

A prática clínica padrão em oncologia no tratamento de neutropenia é administrar topotecana com outras medicações (como G-CSF) ou reduzir a dose para manter as contagens de neutrófilos. Se a redução da dose for determinada para pacientes que apresentem neutropenia grave (contagem de neutrófilos inferior a  $0,5 \times 10^9/L$ ) por 7 dias ou mais, neutropenia grave associada com febre ou infecção ou cujo tratamento tenha sido adiado devido à neutropenia, a dose de Topotacx deve ser reduzida em 20%, para 0,60 mg/m<sup>2</sup>, nos ciclos subsequentes (ou posteriormente para 0,45 mg/m<sup>2</sup>/dia. Do mesmo modo, as doses devem ser reduzidas se a contagem de plaquetas cair para menos de  $25 \times 10^9/L$ .

#### Dosagem em associação

Ajustes de dose podem ser necessários se Topotacx for administrado em associação com outros agentes citotóxicos (ver o item 6. Interações Medicamentosas).

#### Populações:

**Crianças:** Devido à limitação de dados sobre eficácia e segurança na população pediátrica, nenhuma recomendação para o tratamento de crianças com Topotacx pode ser dado.

**Pacientes idosos:** nenhum ajuste de dose parece ser necessário para pacientes idosos além dos ajustes relacionados à função renal.

#### Pacientes com insuficiência renal

**Monoterapia:** nenhum ajuste de dose parece ser necessário para tratar pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina de 40 a 60 mL/min). O ajuste da dose para 0,75 mg/m<sup>2</sup> é recomendado para pacientes com *clearance* de creatinina de 20 a 39 mL/min. Não são suficientes os dados disponíveis sobre pacientes com insuficiência renal grave para que se faça uma recomendação de dose. As recomendações de administração de Topotacx em indivíduos com insuficiência renal moderada (20 a 39 mL/min) baseiam-se em estudos feitos em pacientes com câncer avançado.

**Tratamento combinado:** recomenda-se que Topotacx em combinação com cisplatina, para o tratamento de câncer de colo de útero, seja administrado somente em pacientes com níveis séricos de creatinina  $\leq 1,5$  mg/dL. Se durante o tratamento combinado com Topotacx e cisplatina os níveis séricos de creatinina excederem 1,5 mg/dL, recomenda-se consultar as informações completas sobre prescrição para redução/continuação da dose de cisplatina. Caso seja necessário descontinuar a cisplatina, os dados disponíveis sobre a continuação da monoterapia com topotecana em pacientes com câncer de colo de útero são insuficientes.

**Pacientes com insuficiência hepática:** Nenhum ajuste de dose parece ser necessário no tratamento de pacientes com função hepática prejudicada (bilirrubina plasmática  $>1,5$  a  $<10$  mg/dL).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os estudos sobre topotecana de uso prolongado (mais que 6 ciclos) administrada por via intravenosa no tratamento de câncer ovariano não foram associados a aumento da taxa de toxicidade hematológica.

Não se observou nenhuma evidência cardiotoxicidade ou neurotóxica significativa (nem outro tipo de toxicidade orgânica importante) com o uso de topotecana.

As reações adversas estão listadas abaixo por frequência.

As frequências muito comuns, comuns e incomuns foram geralmente determinadas a partir dos dados de estudos clínicos.

Os estudos clínicos sobre topotecana, de modo geral, não incluíram um braço placebo, e dessa forma respostas prévias não foram levadas em consideração quando as categorias de frequência foram determinadas e todos os relatos de eventos adversos foram usados.

As frequências especificadas abaixo foram estimadas nas doses padrão recomendadas de acordo com a indicação e a formulação.

Mais informações sobre incidência e grau de toxicidade são apresentadas em Estudos Clínicos, no item Resultados de Eficácia.

**Reações muito comuns (>1/10):** infecção; anemia; neutropenia febril; leucopenia; neutropenia; trombocitopenia; anorexia (que pode ser grave); diarreia\* (ver o item 5. Advertências e Precauções); náusea e vômito (podem ser graves); dor abdominal\*\*; constipação; estomatite; alopecia; astenia; fadiga e pirexia.

\* Com topotecana via oral, a incidência geral de diarreia relacionada à droga foi de 22%, incluindo-se 4% de grau 3 e 0,4% de grau 4. A diarreia relacionada à droga foi mais frequente em pacientes de 65 anos de idade ou mais (28%) em comparação aos pacientes menores de 65 anos (19%). Após o uso de topotecana intravenosa, a ocorrência de diarreia em pacientes maiores de 65 anos foi de 10%.

\*\* Casos de colite neutropênica, inclusive colite neutropênica fatal, foram reportados como complicação da neutropenia induzida pelo uso de topotecana (ver o item 5. Advertências e Precauções).

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** sepse; pancitopenia; hipersensibilidade (inclusive *rash*); hiperbilirrubinemia; mal-estar e indisposição.

**Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000):** doença pulmonar intersticial.

**Reação muito rara (<1/10.000):** extravasamento\*\*\* (apenas com uso intravenoso).

\*\*\* Reações associadas com extravasamento foram moderadas e geralmente não precisaram de tratamento específico.

### **Reações adversas de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)**

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização de cloridrato de topotecana através de relatos de casos espontâneos e casos de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável a sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações são apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

**Distúrbios gastrointestinais:** perfuração gastrointestinal

**Distúrbios gerais e condições no local de administração:** inflamação da mucosa

**Distúrbios do sangue e do sistema linfático:** sangramento grave (associado a trombocitopenia).

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

**Distúrbios do sistema imunológico:** reação anafilática**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."****Sinais e sintomas**

Overdose (até 10 vezes a dose prescrita) tem sido relatada em pacientes tratados com topotecana intravenosa. A principal complicação da superdosagem é a supressão da medula óssea. Os sinais e sintomas observados para overdose são consistentes com as reações adversas conhecidas associadas com topotecana (ver Reações Adversas). Além disso, foram relatadas elevação das enzimas hepáticas e mucosite após overdose.

**Tratamento**

Não há antídoto conhecido para a superdose de topotecana. Os cuidados com o paciente devem estar de acordo com a indicação clínica ou com as recomendações dos centros nacionais de intoxicações, quando disponíveis.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.****III. DIZERES LEGAIS**

MS - 1.5537.0030

Farm. Resp.: Dra. Jarsonita Alves Serafim CRF-SP nº 51.512

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Plot nº 457, 458 - Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad – Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA****USO RESTRITO A HOSPITAIS****Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 08/12/2020.****SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)****0800 723 9777****[www.accordfarma.com.br](http://www.accordfarma.com.br)**

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

| Dados da submissão eletrônica |               |   | Dados da petição/notificação que altera bula |               |   |                   | Dados das alterações de bulas   |                  |   |
|-------------------------------|---------------|---|--|---------------|---|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente            | Nº expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº expediente | Assunto   | Data de aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                    |
| 05/06/2013                    | 0445563/13-1  | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 05/06/2013                                   | 0445563/13-1  | 10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 05/06/2013        | Todos os itens  | VP<br>VPS        | 4 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD<br>TRANS X 4 ML |
| 12/03/2014                    | 0178643/14-1  | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/03/2014                                   | 0178643/14-1  | 10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/03/2014        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados de eficácia</li> <li>- Características farmacológicas</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> <li>- Reações adversas</li> <li>- Superdose</li> <li>- Dizeres legais</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode causar?</li> <li>- O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</li> </ul> | VP<br>VPS        | 4 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD<br>TRANS X 4 ML |
| 19/03/2015                    | 0242315/15-4  | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/03/2015                                   | 0242315/15-4  | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/03/2015        | - Dizeres Legais  | VP<br>VPS        | 4 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD<br>TRANS X 4 ML |
| 08/08/2017                    | 1663319/17-9  | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/08/2017                                   | 1663319/17-9  | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/08/2017        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Revisão conforme Bula Padrão.</li> <li>- Inclusão da equivalência sal-base.</li> <li>- Dizeres Legais</li> </ul>   | VP<br>VPS        | 4 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD<br>TRANS X 4 ML |

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

|            |              |  |            |   |   |            |   |           |   |
|------------|--------------|--|------------|---|---|------------|---|-----------|---|
| 20/10/2017 | 1663319/17-9 | 10450 –<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 20/10/2017 | - | 10450 – SIMILAR<br>– Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula – RDC<br>60/12 | 20/10/2017 | Atualização conforme Bula<br>Padrão, aprovada em<br>15/08/2017:<br><br>- Quais os males que este<br>medicamento pode me<br>causar? / - Reações<br>Adversas. | VP<br>VPS | 4 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD<br>TRANS X 4 ML |
| 16/08/2019 | -            | 10450 –<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | -          | - | -   | -          | Dizeres legais (RT)   | VP<br>VPS | 4 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD<br>TRANS X 4 ML |
| 02/03/2021 | -            | 10450 –<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | -          | - | -   | -          | -Reações adversas<br>Adequação a RDC 406/20   | VPS       | 4 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD<br>TRANS X 4 ML |