# ANEXO I

# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

HYCAMTIN 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão
HYCAMTIN 4 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HYCAMTIN 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).

O conteúdo total de substância ativa no frasco para injetáveis fornece 1 mg por ml de substância ativa, quando reconstituída, conforme recomendado.

HYCAMTIN 4 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato)

O conteúdo total de substância ativa no frasco para injetáveis fornece 1 mg por ml de substância ativa, quando reconstituída, conforme recomendado.

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 a repetição do tratamento com o 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

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

Posologia

Quando o topotecano é 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 têm de ter, como valores base, uma contagem de neutrófilos ≥ 1,5 x $10^9$/l, uma contagem plaquetária ≥ 100 x $10^9$/l e um nível de hemoglobina ≥ 9 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 mg/$m^2$ de área de superfície corporal por 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 ≥ 1 x $10^9$/l, a contagem plaquetária seja ≥ 100 x $10^9$/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 de dose para doentes que apresentem neutropenia grave (contagem de neutrófilos < 0,5 x $10^9$/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 mg/$m^2$/dia para 1,25 mg/$m^2$/dia (ou reduzida posteriormente para 1,0 mg/$m^2$/dia, se necessário).

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

*Carcinoma do colo do útero*
*Dose inicial*
A dose recomendada de topotecano é de 0,75 mg/$m^2$/dia administrada como uma perfusão intravenosa 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/$m^2$/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 ≥ 1,5 x $10^9$/l, a contagem plaquetária seja ≥ 100 x $10^9$/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 de dose para doentes que apresentem neutropenia grave (contagem de neutrófilos < 0,5 x $10^9$/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/$m^2$/dia nos ciclos subsequentes (ou posteriormente reduzida para 0,45 mg/$m^2$/dia, se necessário).

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

*Populações especiais*
*Doentes com compromisso renal*
Monoterapia (carcinoma do ovário e carcinoma do pulmão de pequenas células):
A experiência da utilização de topotecano em doentes com compromisso grave da função renal (depuração da creatinina < 20 ml/min) é insuficiente. Não é recomendada a utilização de topotecano neste grupo de doentes (ver secção 4.4).

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 0,75 mg/m$^2$/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.

*Doentes com compromisso hepático*
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/m$^2$/dia 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 (ver secção 4.4).

A experiência da utilização de topotecano em doentes com compromisso grave da função hepática (bilirrubina sérica $\geq$ 10 mg/dl) devido à cirrose é insuficiente. Não é recomendada a utilização de topotecano neste grupo de doentes (ver secção 4.4).

*População pediátrica*
Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

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

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Depressão grave da medula óssea antes do início do primeiro ciclo de tratamento, evidenciada por valores-base da contagem de neutrófilos < 1,5 x 10$^9$/l e/ou uma contagem plaquetária < 100 x 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 determinado 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 neutropenica. Foram notificados casos fatais devidos a colite neutropenica nos estudos clínicos com topotecano. Deve ser considerada a possibilidade de colite neutropenica 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 substâncias pneumotóxicas 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 quando se prescreve HYCAMTIN, por exemplo, se os doentes com risco aumentado de hemorragia tumoral são considerados para a terapêutica.

Como seria 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 PS 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 ≥ 10 mg/dl) devida a cirrose, é insuficiente. Não se recomenda a utilização de topotecano neste grupo de doentes (ver secção 4.2).

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/m$^2$/dia 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 (ver secção 4.2).

<u>Hycamtin contém sódio</u>

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio". No entanto, se for utilizada uma solução salina comum (solução de cloreto de sódio 0,9% p/v) para diluição de Hycamtin antes da administração, a dose de sódio recebida será maior.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

Quando o topotecano é associado a outros quimioterápicos poderá ser necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a melhorar a tolerabilidade. Contudo, quando se associam platinos, 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, têm que 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 terapêutico com topotecano.

Quando o topotecano (0,75 mg/m$^2$/dia durante 5 dias consecutivos) e a cisplatina (60 mg/m$^2$/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

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

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.

Tal como com toda a quimioterapia citotóxica, os doentes tratados com topotecano terão de ser aconselhados que, eles ou o parceiro, têm de utilizar um método contracetivo eficaz.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contracetivas eficazes durante o tratamento com topotecano e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.
Recomenda-se aos homens que utilizem medidas contracetivas eficazes e que não tenham filhos enquanto estiverem a receber topotecano e durante 3 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Caso o topotecano seja utilizado durante a gravidez, ou caso a doente fique grávida durante a terapêutica com topotecano, a doente tem de 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 segurança do topotecano quando administrado em associação com cisplatina, nos estudos 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 do 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 e não foram 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 (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

| | |
|---|---|
| **Infeções e infestações** | |
| Muito frequentes | Infeção |
| Frequentes | Sepsis[1] |
| **Doenças do sangue e do sistema linfático** | |
| Muito frequentes | Neutropenia febril, neutropenia (ver "Doenças gastrointestinais"), trombocitopenia, anemia, leucopenia |
| Frequentes | Pancitopenia |
| Desconhecido | Hemorragia grave (associada com trombocitopenia) |
| **Doenças do sistema imunitário** | |
| Frequentes | Reação de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea |
| Raros | Reações anafiláticas, angioedema, urticária |
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | |
| Muito frequentes | Anorexia (que pode ser grave) |
| **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** | |
| Raros | Doença pulmonar intersticial (alguns casos foram fatais) |
| **Doenças gastrointestinais** | |
| Muito frequentes | Náuseas, vómitos e diarreia (que podem ser graves), obstipação, dor abdominal[2], mucosite |
| Desconhecido | Perfuração gastrointestinal |
| **Afeções hepatobiliares** | |
| Frequentes | Hiperbilirrubinemia |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | |
| Muito frequentes | Alopecia |
| Frequentes | Prurido |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | |
| Muito frequentes | Pirexia, astenia, fadiga |
| Frequentes | Mal-estar |
| Muito raros | Extravasão[3] |
| Desconhecido | Inflamação da mucosa |

[1] Foram notificadas mortes devido à sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4).
[2] Foi notificada a ocorrência de colite neutropenica, incluindo colite neutropenica fatal, como complicações da neutropenia induzida pelo topotecano (ver secção 4.4).
[3] As reações foram ligeiras e, de modo geral, não necessitaram de terapêutica específica.

Os acontecimentos adversos acima listados têm 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 x $10^9$/l) durante o 1º ciclo em 55 % dos doentes, com duração ≥ 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 < 25 x $10^9$/l) em 25 % dos doentes (8 % dos ciclos); moderada (contagem plaquetária entre 25,0 e 50,0 x $10^9$/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, incluindo casos de morte devido a hemorragia tumoral, foram pouco frequentes.

*Anemia*
Moderada a grave (Hb ≤ 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 %), vómitos (32 %), diarreia (18 %), obstipação (9 %) e mucosite (14 %). A incidência de náuseas, vómitos, diarreia e mucosite graves (Grau 3 ou 4) foi de 4, 3, 2, e 1 %, respetivamente.

Foram 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 %.

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

Outros efeitos graves 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 angioneurótico, e reações anafiláticas foram notificadas raramente. Nos estudos clínicos, foi relatado erupção cutânea em 4 % dos doentes e prurido em 1,5 %.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## 4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem em doentes tratados com topotecano intravenoso (até 10 vezes a dose recomendada) e com topotecano em cápsulas (até 5 vezes a dose recomendada). Os sinais e sintomas observados após sobredosagem foram consistentes com os acontecimentos

indesejáveis conhecidos associados com topotecano (ver secção 4.8). As principais complicações de uma sobredosagem são a supressão da medula óssea e mucosite. Além disso, foram notificadas enzimas hepáticas elevadas na sobredosagem por topotecano intravenoso.

Não exite nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com topotecano. Para uma gestão adicional deve atuar-se como clínicamente indicado ou de acordo com as recomendações do centro de intoxicações nacional, caso disponível.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, alcalóides vegetais e outros produtos naturais, código ATC: L01CE01.

Mecanismo de ação

A atividade antitumoral do topotecano envolve a inibição da topoisomerase-I, uma enzima intimamente envolvida na replicação do ADN porque alivia a tensão de torsão 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.

Eficácia e segurança clínicas

*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%, 2 0%) 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, todas previamente tratadas com cisplatina ou cisplatina e paclitaxel) foi de 16 %. O tempo médio de resposta nos estudos 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 significativa (ver secção 4.8).

Efetuou-se uma análise retrospetiva suplementar aos resultados obtidos de 523 doentes com recidiva de cancro do ovário. No geral, foram observadas 87 respostas completas e parciais, tendo 13 destas ocorrido durante o 5º e 6º ciclo, e 3 ocorrido posteriormente. Das doentes que receberam 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 estudo 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 mais BSC, 90 dias para BSC isolado) e para os quais o tratamento com quimioterapia intravenosa não foi considerado apropriado. No grupo do topotecano oral mais BSC houve 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 em doentes tratadas com topotecano oral mais 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 mais BSC.

Foram realizados um estudo de Fase II (Estudo 065) e um estudo de Fase III (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 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 estudo clínico randomizado de Fase III que comparou topotecano intravenoso (IV) com ciclofosfamida, doxorrubicina 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 com 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 estudo clínico randomizado, comparativo de Fase III, conduzido pelo Gynecologic 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 no dia 1, a cada 21 dias** | **Cisplatina 50 mg/m² no dia 1 + Topotecano 0,75 mg/m² nos dias 1-3, a cada 21 dias** |
| **Sobrevivência (meses)** | **(n = 46)** | **(n = 147)** |
| Média (IC 95 %) | 6,5 (5,8; 8,8) | 9,4 (7,9; 11,9) |
| Taxa de risco (IC 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 (IC 95 %) | 8,8 (6,4; 11,5) | 15,7 (11,9; 17,7) |
| Taxa de risco (IC 95 %) | 0,51 (0,31; 0,82) | |
| | | |
| **Doentes com quimioradioterapia prévia com cisplatina** | | |
| | **Cisplatina** | **Topotecano/cisplatina** |
| **Sobrevivência (meses)** | **(n = 72)** | **(n = 69)** |
| Média (IC 95 %) | 5,9 (4,7; 8,8) | 7,9 (5,5; 10,9) |
| Taxa de risco (IC 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 (IC 95 %: 2,6; 6,1) contra os 4,5 meses (IC 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 (IC 95 %: 7,0; 12,6) contra os 6,3 meses (IC 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

Distribuição

Após administração intravenosa de topotecano em doses de 0,5 a 1,5 mg/m$^2$ 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 homogénea.

Biotransformação

A eliminação do topotecano foi apenas parcialmente investigada no homem. A via principal de depuração do topotecano é 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 < 10 % para topotecano total e topotecano lactona. Foram identificados na urina um metabolito resultante da O-glucuronidação do topotecano e o topotecano N-desmetilo.

Eliminação

A recuperação global dos produtos de eliminação relacionados com o topotecano, 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 topotecano, 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*, o 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/m$^2$ comparativamente a 21,3 l/h/m$^2$ [n = 9]) (ver secção 4.5).

Populações especiais

*Compromisso hepático*
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.

*Compromisso renal*
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.

*Idade/peso*
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 e 2,4 mg/m$^2$ 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 e 5,2 mg/m$^2$ 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 linfocitos 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 (E334)
Manitol (E421)
Ácido clorídrico (E507)
Hidróxido de sódio

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis
3 anos.

*Soluções reconstituídas e diluídas*
O produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição, uma vez que não contém conservante antibacteriano. Se a reconstituição e a diluição forem efetuadas sob condicões rigorosas de assépsia

(ex. Câmara de Fluxo Laminar) o produto deve ser utilizado (perfusão deve ser finalizada) dentro de 12 horas à temperatura ambiente ou em 24 horas se conservado a 2ºC e 8ºC após a primeira perfuração do frasco para injetáveis.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

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

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

HYCAMTIN 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro de chumbo tipo I, com tampa cinzenta de borracha butílica e selo de alumínio com cápsulas de plástico com patilha de abertura contendo 1 mg de topotecano.

HYCAMTIN 1 mg está disponível em embalagens com 1 e 5 frascos para injetáveis.

HYCAMTIN 4 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro de chumbo tipo I, com tampa cinzenta de borracha butílica e selo de alumínio com cápsulas de plástico com patilha de abertura contendo 4 mg de topotecano.

HYCAMTIN 4 mg está disponível em embalagens com 1 e 5 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

HYCAMTIN 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

O conteúdo dos frascos para injetáveis de 1 mg de HYCAMTIN tem de ser reconstituído com 1,1 ml de água para injetáveis. Uma vez que o frasco para injetáveis contém uma sobrecarga de enchimento de 10 %, a solução reconstituída é límpida de cor amarelo a amarelo-verde e contém 1 mg de topotecano por ml. É necessária uma diluição adicional do volume apropriado da solução reconstituída com uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 % ) ou com uma solução de glucose a 5 % p/v para que se obtenha uma concentração final entre 25 e 50 micrograma/ml.

HYCAMTIN 4 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

O conteúdo dos frascos para injetáveis de 4 mg de HYCAMTIN tem de ser reconstituído com 4 ml de água para injetáveis. A solução reconstituída é límpida de cor amarelo a amarelo-verde e contém 1 mg de topotecano por ml. É necessária uma diluição adicional do volume apropriado da solução reconstituída com uma solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou com uma solução 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.
- O contacto acidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.
- 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.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

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

HYCAMTIN 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

EU/1/96/027/004
EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

EU/1/96/027/001
EU/1/96/027/003

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

Data da primeira autorização: 12 de novembro de1996
Data da última renovação: 20 de novembro de 2006

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas
HYCAMTIN 1 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas

Cada cápsula contém 0,25 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).

HYCAMTIN 1 mg cápsulas

Cada cápsula contém 1 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas

As cápsulas são branco opaco a branco amarelado e impressas com "HYCAMTIN" e "0,25 mg".

HYCAMTIN 1 mg cápsulas

As cápsulas são rosa opaco e impressas com "HYCAMTIN" e "1 mg".

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

HYCAMTIN cápsulas é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com recidiva do cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) para os quais a repetição do tratamento com o regime de 1ª linha não é considerada apropriada (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

HYCAMTIN cápsulas deve ser prescrito e a terapêutica supervisionada, apenas por um médico experiente em quimioterapia.

Posologia

Antes da administração do primeiro ciclo terapêutico com topotecano, os doentes têm de 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 $\geq 9$ g/dl (se necessário, após transfusão).

*Dose inicial*
A dose recomendada de HYCAMTIN cápsulas é de 2,3 mg/m$^2$ de área de superfície corporal por dia administrada 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).

A(s) cápsula(s) têm de ser engolidas inteiras, e não podem ser mastigadas, esmagadas ou divididas.

As cápsulas de Hycamtin podem ser tomadas com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

*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 $\geq 9$ 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 de 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 0,4 mg/m$^2$/dia para 1,9 mg/m$^2$/dia (ou reduzida posteriormente para 1,5 mg/m$^2$/dia, se necessário).

As doses deverão ser igualmente reduzidas se a contagem plaquetária descer abaixo de $25 \times 10^9$/l. Nos estudos clínicos, o topotecano era descontinuado se a dose necessitasse de ser reduzida para menos de 1,5 mg/m$^2$/dia.

Para doentes com diarreia de Grau 3 ou 4, a dose deve ser reduzida em 0,4 mg/m$^2$/dia nos ciclos subsequentes (ver secção 4.4). Doentes com diarreia de Grau 2 podem necessitar de seguir as mesmas normas orientadoras de modificação de dose.

O tratamento pró – ativo da diarreia com agentes antidiarreicos é importante. Casos graves de diarreia podem requerer a administração oral ou intravenosa de eletrólitos e fluídos, e a interrupção da terapêutica com topotecano (ver secções 4.4 e 4.8).

*Populações especiais*
*Doentes com compromisso renal*
A dose de topotecano oral recomendada, em monoterapia, em doentes com cancro do pulmão de pequenas células, com depuração da creatinina entre 30 e 49 ml/min é 1,9 mg/m$^2$/dia durante cinco dias consecutivos. Se for bem tolerada, a dose pode ser aumentada para 2,3 mg/m$^2$/dia em ciclos subsequentes (ver secção 5.2).

Dados limitados em doentes coreanos com depuração de creatinina inferior a 50 ml/min sugere que pode ser necessária uma posterior diminuição da dose (ver secção 5.2).

A informação disponível é insuficiente para recomendar uma posologia em doentes com depuração de creatinina < 30 ml/min.

*Doentes com compromisso hepático*
A farmacocinética de HYCAMTIN cápsulas não foi especificamente estudada em doentes com compromisso da função hepática. Os dados disponíveis com HYCAMTIN cápsulas neste grupo de doentes são limitados para permitir recomendar uma dose (ver secção 4.4).

*População pediátrica*
Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

*Idosos*
De um modo geral, não foram observadas diferenças na efetividade entre doentes com mais de 65 anos e doentes adultos mais jovens. Contudo, nos dois estudos em que foram administrados ambos topotecano oral e intravenoso, os doentes com mais de 65 anos a receber topotecano oral sofreram um aumento na diarreia relacionada com medicamento, comparativamente aos que tinham menos de 65 anos de idade (ver secção 4.4 e 4.8).

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Depressão grave da medula óssea antes do início do primeiro ciclo de tratamento, evidenciada por valores-base da contagem de neutrófilos < 1,5 x $10^9$/l e/ou uma contagem plaquetária < 100 x $10^9$/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 determinado 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 neutropenica. Foram notificados casos fatais devidos a colite neutropenica nos estudos clínicos com topotecano. Deve ser considerada a possibilidade de colite neutropenica 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 histórias de DPI, fibrose pulmonar, cancro do pulmão, exposição torácica à radiação e o uso de substâncias pneumotóxicas 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 com trombocitopenia clinicamente relevante. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve HYCAMTIN, por exemplo, se os doentes com risco aumentado de hemorragia tumoral são considerados para a terapêutica.

Como seria 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 PS 3.

O topotecano é parcialmente eliminado por via renal e o compromisso renal pode levar a um aumento na exposição ao topotecano. Não foram estabelecidos ajustes na dose para doentes a receber topotecano oral com depuração de creatinina inferior a 30 ml/min. Não se recomenda a utilização de topotecano nestes doentes (ver secção 4.2).

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/$m^2$/dia durante cinco dias, de três em três semanas. Observou-se uma redução na depuração de topotecano. Contudo, não existem dados disponíveis suficientes para recomendar uma dose neste grupo de doentes. A experiência da utilização de topotecano em doentes com compromisso da função hepática grave (bilirrubina sérica ≥ 10 mg/dl) é insuficiente. Não se recomenda o uso de topotecano nestes doentes (ver secção 4.2).

Durante o tratamento com topotecano oral, foi notificado diarreia, incluindo diarreia grave que requereu internamento. A diarreia relacionada com topotecano oral pode ocorrer ao mesmo tempo que a neutropenia e respetivas sequelas, relacionadas com o medicamento. É importante alertar os doentes para estes efeitos secundários previamente à administração do medicamento e efetuar um tratamento pró – ativo e antecipado de todos os sinais e sintomas de diarreia. A diarreia induzida pelo tratamento do cancro (DITC) está associada a uma morbilidade significativa e pode pôr a vida em risco. Caso

ocorra diarreia durante o tratamento com topotecano oral, aconselha-se os médicos a um tratamento agressivo da diarreia. As normas clínicas que descrevem o tratamento da DITC incluem recomendações específicas sobre informação e sensibilização dos doentes, reconhecimento dos sintomas de alerta iniciais, utilização de antidiarreicos e antibióticos, alterações na ingestão de fluidos e dieta, e necessidade de internamento (ver secções 4.2 e 4.8).

O topotecano intravenoso deve ser considerado nas seguintes situações clínicas: emese não controlada, transtornos na deglutição, diarreia não controlada, condições clínicas e medicação que possam alterar a motilidade gastrointestinal e a absorção de medicamentos.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

O topotecano é um substrato para ambas ABCB1 (glicoproteína-P) e ABCG2 (BCRP). Os inibidores da ABCB1 e ABCG2 administrados com topotecano oral demonstraram aumentar a exposição ao topotecano.

A ciclosporina A (um inibidor da ABCB1, ABCC1 [MRP-1], e CYP3A4) administrada com topotecano oral aumentou a AUC do topotecano para aproximadamente 2 - 2,5 vezes o controlo.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações adversas quando o topotecano oral é administrado com uma substância que se saiba inibir a ABCB1 ou a ABCG2 (ver secção 5.2).

Quando o topotecano é associado a outros quimioterápicos poderá ser necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a melhorar a tolerabilidade. Contudo, quando se associam platinos, 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 a carboplatina for administrada no dia 1 do regime de topotecano, têm que 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 terapêutico com topotecano. A experiência atual da associação de topotecano oral com outros fármacos quimioterapêuticos é limitada.

A farmacocinética do topotecano manteve-se na generalidade inalterada quando administrado concomitantemente com ranitidina.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

<u>Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina</u>

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.

Tal como com toda a quimioterapia citotóxica, os doentes tratados com topotecano terão de ser aconselhados que, eles ou o parceiro, têm de utilizar um método contracetivo eficaz.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contracetivas eficazes durante o tratamento com topotecano e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.
Recomenda-se aos homens que utilizem medidas contracetivas eficazes e que não tenham filhos

enquanto estiverem a receber topotecano e durante 3 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Caso o topotecano seja utilizado durante a gravidez, ou caso a doente fique grávida durante a terapêutica com topotecano, a doente tem de 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 no 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 e astenia.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos clínicos que envolveram doentes com recidiva do cancro do pulmão de pequenas células, verificou-se que a toxicidade dose-limitante de topotecano por via oral em monoterapia era de natureza hematológica. A toxicidade era previsível e reversível. Não se observaram sinais de toxicidade hematológica ou não hematológica cumulativa.

As frequências associadas com acontecimentos adversos hematológicos e não hematológicos apresentadas são para acontecimentos adversos considerados estar relacionados/possivelmente relacionados com terapêutica com topotecano oral.

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 (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

| **Infeções e infestações** | |
|---|---|
| Muito frequentes | Infeção |
| Frequentes | Sepsis[1] |
| **Doenças do sangue e do sistema linfático** | |
| Muito frequentes | Neutropenia febril, neutropenia (ver "Doenças gastrointestinais"), trombocitopenia, anemia, leucopenia |
| Frequentes | Pancitopenia |
| Desconhecido | Hemorragia grave (associada com trombocitopenia) |
| **Doenças do sistema imunitário** | |
| Frequentes | Reação de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea |
| Raros | Reações anafiláticas, angioedema, urticária |

| | |
|---|---|
| **Doenças do metabolismo e da nutrição** | |
| Muito frequentes | Anorexia (que pode ser grave) |
| **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** | |
| Raros | Doença pulmonar intersticial (alguns casos foram fatais) |
| **Doenças gastrointestinais** | |
| Muito frequentes | Náuseas, vómitos e diarreia (que podem ser graves), o que pode conduzir a desidratação (ver secções 4.2 e 4.4) |
| Frequentes | Dor abdominal[2], obstipação, mucosite, dispesia |
| Desconhecido | Perfuração gastrointestinal |
| **Afeções hepatobiliares** | |
| Frequentes | Hiperbilirrubinemia |
| **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** | |
| Muito frequentes | Alopecia |
| Frequentes | Prurido |
| **Perturbações gerais e alterações no local de administração** | |
| Muito frequentes | Fadiga |
| Frequentes | Astenia, pirexia, mal-estar |
| Desconhecido | Inflamação da mucosa |
| [1] Foram notificadas mortes devido à sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4).<br>[2] Foi notificada a ocorrência de colite neutropenica, incluindo colite neutropenica fatal, como complicações da neutropenia induzida pelo topotecano (ver secção 4.4) | |

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

Os dados de segurança apresentados são baseados em dados integrados de 682 doentes com recidiva de cancro do pulmão a quem foram administrados 2.536 ciclos de topotecano oral em monoterapia (275 doentes com recidiva de CPPC e 407 com recidiva de cancro não CPPC).

Hematológicos

*Neutropenia*
Ocorreu neutropenia grave (Grau 4 – contagem de neutrófilos < 0,5 x $10^9$/l) em 32 % dos doentes em 13 % dos ciclos. O tempo médio até ao início da neutropenia grave foi o dia 12 com uma duração média de 7 dias. Em 34 % dos ciclos com neutropenia grave, a duração foi > 7 dias. No 1º ciclo a incidência foi de 20 %, no 4º ciclo a incidência foi de 8 %. Ocorreu infeção, sepsis e neutropenia febril em 17 %, 2 % e 4 % dos doentes, respetivamente. Ocorreu morte associada a sepsis em 1 % dos doentes. Foi notificada pancitopenia. Foram administrados fatores de crescimento a 19 % dos doentes em 8 % dos ciclos.

*Trombocitopenia*
Ocorreu trombocitopenia grave (Grau 4 – contagem plaquetária < 10 x $10^9$/l) em 6 % dos doentes em 2 % dos ciclos. O tempo médio até ao início da trombocitopenia grave foi o dia 15 com uma duração média de 2,5 dias. Em 18 % dos ciclos com trombocitopenia grave a duração foi > 7 dias. Ocorreu trombocitopenia moderada (Grau 3 – contagem plaquetária entre 10,0 e 50,0 x $10^9$/l) em 29 % dos doentes em 14 % dos ciclos. Foram administradas transfusões de plaquetas em 10 % dos doentes em 4 % dos ciclos. Foram pouco frequentes notificações de sequelas significativas associadas com trombocitopenia, incluindo casos de morte devido a hemorragia tumoral.

*Anemia*
Ocorreu anemia moderada a grave (Grau 3 e 4 – Hb ≤ 8,0 g/dl) em 25 % dos doentes (12 % dos cursos). O tempo médio até ao início da anemia moderada a grave foi o dia 12 com uma duração média de 7 dias. Em 46 % dos ciclos com anemia moderada a grave, a duração foi > 7 dias. Foram administradas transfusões de eritrócitos em 30 % dos doentes (13 % dos ciclos). Foi administrada eritropoetina a 10 % dos doentes em 8 % dos ciclos.

Não Hematológicos

Os efeitos não hematológicos mais frequentemente notificados foram náuseas (37 %), diarreia (29 %), fadiga (26 %), vómitos (24 %), alopecia (21 %) e anorexia (18 %). Todos os casos foram associados independentemente da causalidade. Para os casos graves (Grau 3/4 CTC) notificados como relacionados/possivelmente relacionados com a administração de topotecano a incidência foi diarreia 5 % (ver secção 4.4), fadiga 4 %, vómitos 3 %, náuseas 3 % e anorexia 2 %.

A incidência global de diarreia relacionada com o medicamento foi 22 %, incluindo 4 % com Grau 3 e 0,4 % com Grau 4. A diarreia relacionada com o medicamento foi mais frequente em doentes ≥ 65 anos de idade (28 %) comparativamente àqueles com menos de 65 anos de idade (19 %).

Foi observada alopecia total relacionada/possivelmente relacionada com a administração de topotecano em 9 % dos doentes e alopecia parcial relacionada/possivelmente relacionada com a administração de topotecano em 11 % dos doentes.

As intervenções terapêuticas associadas a efeitos não hematológicos incluiram fármacos anti-eméticos, administrados a 47 % dos doentes em 38 % dos ciclos e fármacos antidiarreicos, administrados a 15 % dos doentes em 6 % dos ciclos. Foi administrado um antagonista 5-HT3 a 30 % dos doentes em 24 % dos ciclos. Foi administrada loperamida a 13 % dos doentes em 5 % dos ciclos. O tempo médio até ao início da diarreia de Grau 2 ou mais grave foi 9 dias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem em doentes tratados com topotecano em cápsulas (até 5 vezes a dose recomendada) e com topotecano intravenoso (até 10 vezes a dose recomendada). Os sinais e sintomas observados após sobredosagem foram consistentes com os acontecimentos indesejáveis conhecidos associados com topotecano (ver secção 4.8). As principais complicações de uma sobredosagem são a supressão da medula óssea e mucosite. Além disso, foram notificadas enzimas hepáticas elevadas na sobredosagem por topotecano intravenoso.

Não exite nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com topotecano. Para uma gestão adicional deve atuar-se como clinícamente indicado ou de acordo com as recomendações do centro de intoxicações nacional, caso disponível.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, alcalóides vegetais e outros produtos naturais, código ATC:L01CE01.

Mecanismo de ação

A atividade antitumoral do topotecano envolve a inibição da topoisomerase-I, uma enzima intimamente envolvida na replicação do ADN porque alivia a tensão de torsão 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.

Eficácia e segurança clínicas

*Recidiva do CPPC*
Um estudo 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 até progressão [TMP] a partir da terapêutica de 1ª linha: 84 dias para topotecano oral mais BSC, 90 dias para BSC isolado) e para os quais o tratamento com quimioterapia intravenosa não foi considerado apropriado. No grupo de topotecano oral mais BSC houve 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 com topotecano oral mais BSC relativamente ao grupo de apenas BSC foi de 0,64 (IC 95 %: 0,45, 0,90). A sobrevivência média em doentes tratadas com topotecano oral mais 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 benefício dos sintomas com topotecano oral mais BSC.

Foram realizados um estudo de Fase II (Estudo 065) e um estudo de Fase III (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 intravenoso**

| | **Estudo 065** | | **Estudo 396** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Topotecano oral (N = 52)** | **Topotecano intravenoso (N = 54)** | **Topotecano oral (N = 153)** | **Topotecano intravenoso (N = 151)** |
| **Média de sobrevivência (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 taxas 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.

*População pediátrica*
Não foi estabelecida a segurança e eficácia de topotecano oral nos doentes pediátricos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A farmacocinética do topotecano após administração oral foi avaliada em doentes com cancro após doses de 1,2 a 3,1 mg/m$^2$/dia e 4 mg/m$^2$/dia administradas diariamente durante 5 dias. A biodisponibilidade do topotecano oral (total e lactona) no humano é de aproximadamente 40 %. As concentrações plasmáticas de topotecano total (isto é, forma lactona e carboxilada) e topotecano lactona (agrupamento ativo) no pico, aproximadamente às 2,0 horas e 1,5 horas, respetivamente, e declínio bi-exponencial com tempo médio de vida terminal de aproximadamente 3,0 a 6,0 horas. A exposição total (AUC) aumenta aproximadamente em proporção à 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 homogénea.

Biotransformação

A via principal de depuração do topotecano é por hidrólise do anel lactona para formar o anel aberto carboxilato. Para além da hidrólise, o topotecano é predominantemente depurado por via renal, com um componente menor metabolizado a N-desmetilo metabolito (SB-209780) identificado no plasma, urina e fezes.

Eliminação

A recuperação global dos produtos relacionados com o medicamento após cinco dias de doses diárias de topotecano foi de 49 a 72 % (média 57 %) da dose oral administrada. Aproximadamente 20 % foi excretado como topotecano total e 2 % como topotecano N-desmetilo, na urina. A eliminação fecal de topotecano total foi de 33 % enquanto que a eliminação fecal de topotecano N-desmetilo foi de 1,5 %. No geral, o metabolito N-desmetilo teve um contributo médio de menos de 6 % (intervalo 4-8 %) do total dos produtos relacionados com o topotecano detetados na urina e fezes. Foram identificados na urina O-glucuronidos de ambos, topotecano e N-desmetilo topotecano. O rácio médio da AUC plasmática do metabolito: composto de origem foi inferior a 10 % para ambos topotecano total e topotecano lactona.

*In vitro*, o 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.

Após administração concomitante de ABCB1 (gp-P) e do inibidor ABCG2 (BCRP), elacridar (GF120918) de 100 a 1000 mg com topotecano oral, a $AUC_{0-\infty}$ de topotecano lactona e topotecano total aumentou aproximadamente 2,5 vezes (ver secção 4.5 para orientação).

A administração de ciclosporina A oral (15 mg/kg), um inibidor do transportador ABCB1 (gp-P) e ABCC1 (MRP-1) assim como a enzima metabolizadora CYP3A4, dentro das 4 horas de topotecano oral aumentou a AUC0-24h dose-normalizada de topotecano lactona e topotecano total aproximadamente 2,0 e 2,5 vezes, respetivamente (ver secção 4.5).

A medida de exposição foi similar após uma refeição rica em gordura e em jejum, enquanto o $t_{max}$ sofreu um atraso de 1,5 para 3 horas (topotecano lactona) e de 3 para 4 horas (topotecano total).

Populações especiais

*Compromisso hepático*
A farmacocinética do topotecano oral não foi estudada em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2 e 4.4).

*Compromisso renal*
Os resultados de uma análise cruzada de estudos sugere que a exposição a topotecano lactona, a fração ativa após a administração de topotecano, aumenta com a diminuição da função renal. Em doentes com valores de depuração de creatinina superiores a 80 ml/min, 50 a 80 ml/min e 30 a 49 ml/min, a média geométrica dos valores $AUC_{(0-\infty)}$ dose-normalizados de topotecano lactona foram 9,4, 11,1 e 12,0 ng*h/ml respetivamente. Nesta análise, a depuração da creatinina foi calculada utilizando o método Cockcroft-Gault. Foram obtidos resultados semelhantes quando a taxa de filtração glomerular (ml/min) foi estimada utilizando a fórmula MDRD corrigida para o peso corporal. Foram incluídos doentes com depuração da creatinina > 60 ml/min em estudos de eficácia/segurança com topotecano. Assim, a utilização da dose inicial normal em doentes com diminuição da função renal moderada, é considerada estabelecida (ver secção 4.2).

Os doentes coreanos com compromisso renal, tiveram geralmente maior exposição do que os doentes não asiáticos com o mesmo grau de compromisso renal. O significado clínico desta observação não é claro. Em doentes coreanos com valores de depuração da creatinina superior a 80 ml/min, 50 a 80 ml/min e 30 a 49 ml/min, a média geométrica dos valores $AUC_{(0-\infty)}$ dose-normalizados de topotecano lactona foram 7,9, 12,9 e 19,7 ng*h/ml respetivamente (ver secção 4.2 e 4.4). Para além dos doentes coreanos, não existem dados para doentes asiáticos com compromisso renal.

*Género*
Uma análise cruzada de estudos em 217 doentes com tumores sólidos avançados indicou que o género não afetou a farmacocinética de HYCAMTIN cápsulas numa extensão clinicamente relevante.

### 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 linfocitos 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 estudado o potencial carcinogénico do topotecano.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas

*Conteúdo da cápsula*
Óleo vegetal hidrogenado
Monostearato de glicerilo

*Cobertura da cápsula*
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

*Banda de fecho*
Gelatina

*Tinta preta*
Óxido de ferro preto (E172)
Goma-laca
Etanol anidro – ver folheto informativo para mais informações
Propilenoglicol
Álcool isopropílico
Butanol
Solução concentrada de amónia
Hidróxido de potássio

HYCAMTIN 1 mg cápsulas

*Conteúdo da cápsula*
Óleo vegetal hidrogenado
Monostearato de glicerilo

*Cobertura da cápsula*
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

*Banda de fecho*
Gelatina

*Tinta preta*
Óxido de ferro preto (E172)
Goma-laca
Etanol anidro – ver folheto informativo para mais informações
Propilenoglicol
Álcool isopropílico
Butanol
Solução concentrada de amónia
Hidróxido de potássio

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC – 8ºC).

Não congelar.

Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de cloreto de polivinilo branco / policlorotrifluoroetileno selado com folha de alumínio / polietileno tereftalato (PET) / papel. Os blisters são selados por película destacável de abertura resistente a crianças.

Cada blister contém 10 cápsulas.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

HYCAMTIN cápsulas não devem ser abertas ou esmagadas.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

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

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg cápsulas

EU/1/96/027/007

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

Data da primeira autorização: 12 de novembro de 1996
Data da última renovação: 20 de novembro de 2006

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/

# ANEXO II

**A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES OU REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

*Pó para concentrado para solução para perfusão*
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itália

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Alemanha

*Cápsula*
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itália

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1,
39179 Barleben,
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## C. OUTRAS CONDIÇÕES OU REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser submetido um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a uma alteração significativa do perfil benefício-risco ou como resultado de ser atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco).

# ANEXO III

# ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

# A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

HYCAMTIN 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão
topotecano

## 2. DESCRIÇÃO DA (S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

O conteúdo total de substância ativa no frasco para injetáveis fornece 1 mg por ml de substância ativa quando reconstituído de acordo com o recomendado (ver Folheto Informativo).

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: ácido tartárico (E334), manitol (E421), ácido clorídrico (E507), hidróxido de sódio

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 x 1 mg
5 x 1 mg

## 5. MODO E VIA (S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Reconstituir antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

## 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

AVISO: Agentes citotóxicos, instruções especiais de manipulação (ver Folheto Informativo).

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

| | |
|---|---|
| EU/1/96/027/005 | 1 x 1 mg frasco para injetáveis |
| EU/1/96/027/004 | 5 x 1 mg frasco para injetáveis |

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA (S) DE ADMINISTRAÇÃO

HYCAMTIN 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão
topotecano
Via IV

## 2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mg frasco para injetáveis

## 6. OUTROS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

HYCAMTIN 4 mg de pó para concentrado para solução para perfusão
topotecano

## 2. DESCRIÇÃO DA (S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

O conteúdo total de substância ativa no frasco para injetáveis fornece 1 mg por ml de substância ativa quando reconstituído de acordo com o recomendado (ver Folheto Informativo).

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: ácido tartárico (E334), manitol (E421), ácido clorídrico (E507), hidróxido de sódio.

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 x 4 mg
5 x 4 mg

## 5. MODO E VIA (S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Reconstituir antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

## 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

AVISO: Agentes citotóxicos, instruções especiais de manipulação (ver Folheto Informativo).

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

| | |
|---|---|
| EU/1/96/027/003 | 1 x 4 mg frasco para injetáveis |
| EU/1/96/027/001 | 5 x 4 mg frasco para injetáveis |

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

HYCAMTIN 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão
topotecano
Via IV

## 2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 mg frasco para injetáveis

## 6. OUTROS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas
topotecano

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de topotecano equivalente a 0,25 mg de topotecano.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas

10 cápsulas

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

HYCAMTIN cápsulas não devem ser partidas ou esmagadas.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

AVISO: Agente citotóxico, instruções especiais de manipulação (ver Folheto Informativo).

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/027/006

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

hycamtin 0,25 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTERS**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

HYCAMTIN 0,25 mg cápsulas
topotecano

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. OUTROS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

HYCAMTIN 1 mg cápsulas
topotecano

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém cloridrato de topotecano equivalente a 1 mg de topotecano.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas

10 cápsulas

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

HYCAMTIN cápsulas não devem ser partidas ou esmagadas.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

AVISO: Agente citotóxico, instruções especiais de manipulação (ver Folheto Informativo).

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/027/007

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

hycamtin 1 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTERS**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

HYCAMTIN 1 mg cápsulas
topotecano

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. OUTROS

# B. FOLHETO INFORMATIVO

**Folheto Informativo: Informação para o utilizador**

**Hycamtin 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão**
**Hycamtin 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão**
topotecano

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto**:


1. O que é Hycamtin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Hycamtin
3. Como utilizar Hycamtin
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hycamtin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações


## 1. O que é Hycamtin e para que é utilizado

Hycamtin ajuda na destruição de tumores. Um médico ou enfermeiro administrar-lhe-ão o medicamento por perfusão na veia, no hospital.

**Hycamtin é utilizado no tratamento de:**
- **cancro do ovário ou do pulmão de pequenas células** que reapareceram após quimioterapia
- **cancro do colo do útero avançado**, se a cirurgia ou tratamento com radioterapia não for possível. Aquando do tratamento do cancro do colo do útero, Hycamtin é associado com outro medicamento chamado cisplatina.

O seu médico irá decidir consigo, se a terapêutica com Hycamtin é melhor do que continuar a receber tratamento com a sua quimioterapia inicial.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Hycamtin

**Não utilize Hycamtin**
- se tem alergia ao topotecano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a amamentar.
- se o número de células sanguíneas está muito baixo. O seu médico irá dizer-lhe se este é o seu caso, com base nos resultados das suas últimas análises sanguíneas.

**Informe o seu médico** se algum destes casos se aplica a si.

**Advertências e precauções**
Antes de lhe ser administrado este medicamento, o seu médico necessita de saber:
- se tem problemas dos rins ou do fígado**.** A sua dose de Hycamtin poderá ter de ser ajustada.
- se está grávida ou planeia vir a estar. Ver secção "Gravidez e amamentação" abaixo.
- se planeia ser pai de uma criança. Ver secção "Gravidez e amamentação" abaixo.

**Informe o seu médico** se alguma destas situações se aplica a si.

**Outros medicamentos e Hycamtin**
Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo produtos à base de plantas ou medicamentos obtidos sem receita médica.

Lembre-se de informar o seu médico se começar a tomar qualquer outro medicamento enquanto estiver a ser tratado com Hycamtin.

**Gravidez e amamentação**
Hycamtin não está recomendado em mulheres grávidas. Pode causar danos no bebé concebido antes, durante ou logo após o tratamento. Deve utilizar medidas contracetivas eficazes durante o tratamento com Hycamtin e durante 6 meses após a conclusão do tratamento. Não tente ficar grávida até que o médico lhe diga que é seguro fazê-lo.

Recomenda-se que os homens utilizem medidas contracetivas eficazes e que não tenham filhos enquanto estiverem a receber Hycamtin e durante 3 meses após a conclusão do tratamento. Os doentes masculinos que desejem ser pais de uma criança, devem pedir ao seu médico aconselhamento para planeamento familiar ou tratamento. Se a sua parceira ficar grávida durante o seu tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Não amamente o seu bebé se estiver a ser tratada com Hycamtin. Não recomece a amamentar até que o seu médico lhe diga que é seguro fazê-lo.

**Condução de veículos e utilização de máquinas:**
Hycamtin pode fazer as pessoas sentirem-se cansadas. Se se sentir cansado ou fraco, não conduza ou utilize máquinas.

**Hycamtin contém sódio**
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio". Se o seu médico utilizar uma solução salina comum para diluir Hycamtin antes da administração, a dose de sódio recebida será maior.

## 3. Como Hycamtin é utilizado

A dose de Hycamtin que vai receber será determinada pelo seu médico, baseada:
- no tamanho do seu corpo (área de superfície medida em metros quadrados)
- nos resultados das análises de sangue efetuadas antes do tratamento
- na doença a ser tratada.

**A dose habitual**
- **Cancro do ovário e do pulmão de pequenas células:** 1,5 mg por metro quadrado da área de superfície corporal por dia. Irá ter tratamento uma vez por dia durante 5 dias. Este padrão de tratamento normalmente será repetido a cada 3 semanas.
- **Cancro do colo do útero:** 0,75 mg por metro quadrado da área de superfície corporal por dia. Irá ter tratamento uma vez por dia durante 3 dias. Este padrão de tratamento normalmente será repetido a cada 3 semanas.
  **Aquando do tratamento do cancro do colo do útero**, Hycamtin é associado com outro medicamento chamado cisplatina. O seu médico irá determinar a dose correta de cisplatina.

O esquema de tratamento pode variar, dependendo dos resultados das suas análises de sangue regulares.

**Como é administrado Hycamtin**
Um médico ou enfermeiro administrar-lhe-á Hycamtin por perfusão no seu braço durante cerca de 30 minutos.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Efeitos indesejáveis graves: Informe o seu médico**
Estes efeitos indesejáveis **muito frequentes** podem afetar **mais de 1 em cada 10 pessoas** tratadas com Hycamtin:

- **Sinais de infeção.** Hycamtin pode reduzir o número de glóbulos brancos e diminuir a sua resistência às infeções. Isto pode ser fatal. Os sinais incluem:
  - febre
  - deterioração grave da sua condição geral
  - sintomas locais tais como garganta ferida ou problemas urinários (por exemplo sensação de ardor ao urinar, o que pode ser uma infeção urinária).

Ocasionalmente a dor de estômago grave, febre e possivelmente diarreia (raramente com sangue) podem ser sinais de inflamação do intestino (*colite*).

Este efeito secundário **raro** pode afetar **até 1 em cada 1000 pessoas** tratadas com Hycamtin:

- **Inflamação pulmonar** (*doença pulmonar intersticial*): Está mais em risco se tem antecedentes de doença pulmonar, se fez tratamento por radiação aos pulmões, ou se já tomou anteriormente medicamentos que causaram dano aos pulmões. Os sinais incluem:
  - dificuldade em respirar
  - tosse
  - febre.

**Informe o seu médico imediatamente**, se tiver algum sintoma destas condições, pois poderá ser necessário hospitalizar.

**Efeitos indesejáveis muito frequentes**
Estes podem afetar **mais de 1 em cada 10 pessoas** tratadas com Hycamtin:

- Sensação geral de fraqueza e cansaço (anemia temporária). Em alguns casos, pode precisar de uma transfusão sanguínea.
- Aparecimento pouco comum de nódoas negras ou hemorragias, causadas por uma diminuição do número de células responsáveis pela coagulação do sangue. Tal pode originar hemorragias graves, causadas por pequenas feridas, como um pequeno corte. Raramente, pode levar a um sangramento mais grave *(hemorragia*). Fale com o seu médico para saber como minimizar o risco de hemorragias.
- Perda de peso e perda de apetite (anorexia); cansaço; fraqueza.
- Indisposição (naúseas), má disposição (vómitos), diarreia; dores de estômago; prisão de ventre.
- Inflamação e feridas da boca, língua ou gengivas.
- Temperatura corporal elevada (febre).
- Queda de cabelo.

**Efeitos indesejáveis frequentes**
Estes podem afetar **até 1 em cada 10 pessoas** tratadas com Hycamtin:

- Reações de *hipersensibilidade* ou alérgicas (incluindo erupção cutânea).
- Amarelecimento da pele.
- Mal-estar.
- Sensação de comichão.

**Efeitos indesejáveis raros**
Estes podem afetar **até 1 em cada 1000 pessoas** tratadas com Hycamtin:

- Reações alérgicas ou *anafiláticas* graves.
- Inchaço causado pelo aumento de fluídos *(angioedema)*.
- Dor ligeira e inflamação no local da injeção.
- Erupção cutânea com comichão (*urticária*).

**Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida**
A frequência de alguns efeitos indesejáveis é desconhecida (eventos de notificações espontâneas e a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Dor de estômago grave, naúseas, vómitos de sangue, fezes negras ou com sangue (possíveis sintomas de perfuração gastrointestinal).
- Feridas da boca, dificuldade em engolir, dor abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, fezes com sangue (possíveis sinais e sintomas de inflamação das paredes internas da boca, estômago e/ou intestino [inflamação da mucosa]).

**Caso esteja a ser tratado para o cancro do colo do útero,** poderá ter efeitos indesejáveis adicionais devido ao outro medicamento (cisplatina) que lhe será administrado com Hycamtin. Estes efeitos indesejáveis estão descritos no Folheto Informativo da cisplatina.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu **médico ou farmacêutico**.Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Hycamtin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

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

Este medicamento é de utilização única. Após abertura, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador. Se a reconstituição e diluição forem efetuadas sob condicões rigorosas de assépsia (ex. Câmara de Fluxo Laminar) o produto deve ser utilizado (perfusão deve ser finalizada) dentro de 24 horas se conservado a 2ºC – 8ºC após a primeira perfuração do frasco para injetáveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para materiais citotóxicos.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de Hycamtin**

- **A substância ativa é** topotecano. Cada frasco para injetáveis contém 1 mg ou 4 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).
- **Os outros componentes são:** ácido tartárico (E334), manitol (E421), ácido clorídrico (E507) e hidróxido de sódio.

**Qual o aspeto de Hycamtin e conteúdo da embalagem**
Hycamtin vem como pó para concentrado para solução para perfusão intravenosa.
Apresenta-se disponível em embalagens com 1 ou 5 frascos para injetáveis de vidro, cada frasco para injetáveis contém 1 mg ou 4 mg de topotecano.
O pó necessita de ser reconstituído e diluído, antes da perfusão.
O pó no frasco para injetáveis fornece 1 mg por ml de substância ativa quando reconstituído de acordo com o recomendado.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

**Fabricante**
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itália

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**България**
КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

**Česká republika**
Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**Magyarország**
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

**Danmark**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

**Deutschland**
Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

**Eesti**
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

**Ελλάδα**
SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

**España**
Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

**France**
Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**
Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

**Malta**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

**Nederland**
Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

**Norge**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

**Österreich**
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

**Polska**
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

**Portugal**
Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

**România**
Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureș
Tel: +40 21 407 51 60

**Ireland**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

**Ísland**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

**Italia**
Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

**Κύπρος**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

**Slovenija**
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

**Slovenská republika**
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

**Suomi/Finland**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

**Instruções de reconstituição, conservação e eliminação de Hycamtin**

**Reconstituição**
**Hycamtin 1 mg de pó** para concentrado para solução para perfusão deve ser reconstituído com 1,1 ml de água para injetáveis para fornecer 1 mg por ml de topotecano.
**Hycamtin 4 mg de pó** para concentrado para solução para perfusão deve ser reconstituído com 4 ml de água para injetáveis para fornecer 1 mg por ml de topotecano.

**É necessária diluição adicional.** O volume apropriado da solução reconstituída deve ser diluída **com** solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9 % (p/v) **ou** com solução para perfusão intravenosa de glucose a 5 % (p/v), para obtenção de uma concentração final entre 25 e 50 micrograma por ml.

**Conservação da solução preparada**
O produto deverá ser utilizado imediatamente após estar preparado para a perfusão. Se a reconstituição for efetuada sob condições restritas de assepsia, a perfusão de Hycamtin deve ser completada dentro de 12 horas à temperatura ambiente (ou 24 horas se conservado a 2-8°C).

**Manipulação e eliminação**
Deverão ser adotados os procedimentos normais de manipulação e eliminação de medicamentos anticancerosos:

- 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.
- Todos os artigos utilizados na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdícios de alto risco para incineração a alta temperatura.
- O contacto acidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.

**Folheto Informativo: Informação para o utilizador**

**Hycamtin 0,25 mg cápsulas**
**Hycamtin 1 mg cápsulas**
topotecano

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros.O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**


1. O que é Hycamtin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Hycamtin
3. Como tomar Hycamtin
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hycamtin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações


## 1. O que é Hycamtin e para que é utilizado

Hycamtin ajuda na destruição de tumores.

**Hycamtin é utilizado no tratamento de cancro do pulmão de pequenas células** que reapareceram após quimioterapia.

O seu médico irá decidir consigo, se a terapêutica com Hycamtin é melhor do que continuar a receber tratamento com a sua quimioterapia inicial.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Hycamtin

**Não tome Hycamtin:**
- se tem alergia ao topotecano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a amamentar.
- se o número de células sanguíneas está muito baixo. O seu médico irá dizer-lhe se este é o seu caso, com base nos resultados das suas últimas análises.

**Informe o seu médico** se algum destes casos se aplica a si.

**Advertências e precauções**
Antes de lhe ser administrado este medicamento, o seu médico necessita de saber:
- se tem problemas dos rins ou do fígado. A sua dose de Hycamtin poderá ter de ser ajustada.
- se está grávida ou planeia vir a estar. Ver secção "Gravidez e amamentação" abaixo.
- Se planeia ser pai de uma criança. Ver secção “Gravidez e amamentação” abaixo.

**Informe o seu médico** se alguma destas situações se aplica a si.

**Outros medicamentos e Hycamtin**
Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo produtos à base de plantas ou medicamentos obtidos sem receita médica.

Poderá existir uma probabilidade maior que o habitual de apresentar acontecimentos adversos se estiver também a ser tratado com ciclosporina A. Será monitorizado de perto se estiver a tomar estes dois medicamentos.

Lembre-se de informar o seu médico se começar a tomar qualquer outro medicamento enquanto estiver a ser tratado com Hycamtin.

**Gravidez e amamentação**
Hycamtin não está recomendado em mulheres grávidas. Pode causar danos no bebé concebido antes, durante ou logo após o tratamento. Deve utilizar medidas contracetivas eficazes durante o tratamento com Hycamtin e durante 6 meses após a conclusão do tratamento. Consulte o seu médico. Não tente ficar grávida até que o médico lhe diga que é seguro fazê-lo.

Recomenda-se que os homens utilizem medidas contracetivas eficazes e que não tenham filhos enquanto estiverem a receber Hycamtin e durante 3 meses após a conclusão do tratamento. Os doentes masculinos que desejem ser pais de uma criança, devem pedir ao seu médico aconselhamento para planeamento familiar ou tratamento. Se a sua parceira ficar grávida durante o seu tratamento, informe imediatamente o seu médico.

Não amamente o seu bebé se estiver a ser tratada com Hycamtin. Não recomece a amamentar até que o seu médico lhe diga que é seguro fazê-lo.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
Hycamtin pode fazer as pessoas sentirem-se cansadas. Se se sentir cansado ou fraco, não conduza ou utilize máquinas.

**Hycamtin contém etanol**
Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool).

## 3. Como tomar Hycamtin

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A(s) cápsula(s) têm de ser engolidas inteiras, e não podem ser mastigadas, esmagadas ou divididas.

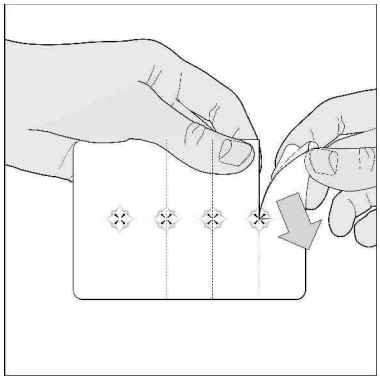
A dose (e número de cápsulas) de Hycamtin que vai receber será determinada pelo seu médico, baseada:
- no tamanho do seu corpo (área de superfície medida em metros quadrados)
- nos resultados das análises de sangue efetuadas antes do tratamento

Engolir o número de cápsulas prescritas uma vez ao dia, durante 5 dias.

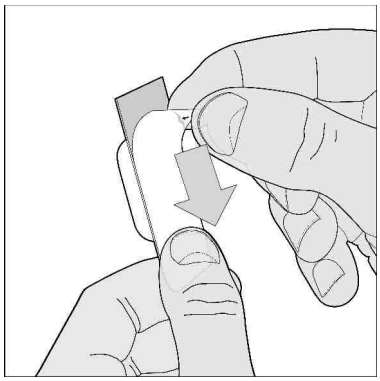
**As cápsulas de Hycamtin não podem ser abertas ou esmagadas.** Se as cápsulas forem perfuradas ou vazarem, deve lavar imediatamente as suas mãos com sabonete e água. Se o conteúdo da cápsula entrar em contacto com os olhos, lave-os imediatamente com um suave fluxo de água durante pelo menos 15 minutos. Consulte o seu médico após o contacto com os olhos ou se apresentar alguma reação cutânea.

**Retirar uma cápsula**
Estas cápsulas vêm numa embalagem especial para evitar que as crianças as removam.

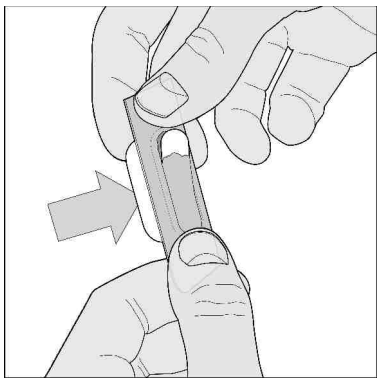
1. **Separe uma cápsula:** separe um alvéolo de uma cápsula da tira no sentido das linhas perfuradas.



2. **Retire a camada exterior:** retire a película exterior que cobre o alvéolo, a partir do canto colorido.



3. **Retire a cápsula para fora:** empurre suavemente um dos extremos da cápsula através da película de alumínio.



**Se tomar mais Hycamtin do que deveria**
Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente para aconselhamento se tiver tomado demasiadas cápsulas ou caso uma criança tenha tomado acidentalmente o medicamento.

**Caso se tenha esquecido de tomar Hycamtin**
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome apenas a próxima dose na altura determinada.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Efeitos indesejáveis graves: informe o seu médico**
Estes efeitos indesejáveis **muito frequentes** podem afetar **mais de 1 em cada 10 pessoas** tratadas com Hycamtin:

- **Sinais de infeção:** Hycamtin pode reduzir o número de glóbulos brancos e diminuir a sua resistência às infeções. Isto pode ser fatal. Os sinais incluem:
  - febre
  - deterioração grave da sua condição geral
  - sintomas locais tais como garganta ferida ou problemas urinários (por exemplo sensação de ardor ao urinar, o que pode ser uma infeção urinária).
- **Diarreia**, que pode ser grave. Se apresentar mais de 3 episódios de diarreia por dia deverá contactar o seu médico imediatamente.
- Ocasionalmente, a dor de estômago grave, febre e possivelmente diarreia (raramente com sangue) podem ser sinais de inflamação do intestino (*colite*).

Este efeito secundário **raro** pode afetar **até 1 em cada 1000 pessoas** tratadas com Hycamtin.

- **Inflamação pulmonar** (doença pulmonar intersticial): Está mais em risco se tem antecedentes de doença pulmonar, se fez tratamento por radiação aos pulmões, ou se já tomou anteriormente medicamentos que causaram dano aos pulmões. Os sinais incluem:
  - dificuldade em respirar
  - tosse
  - febre.

**Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum sintoma destas condições, pois poderá ser necessário hospitalizar.

**Efeitos indesejáveis muito frequentes**
Estes podem afetar **mais de 1 em cada 10 pessoas** tratadas com Hycamtin:

- Sensação geral de fraqueza e cansaço (anemia temporária). Em alguns casos, pode precisar de uma transfusão sanguínea.
- Aparecimento pouco comum de nódoas negras ou hemorragias, causadas por uma diminuição do número de células responsáveis pela coagulação do sangue. Tal pode originar hemorragias graves, causadas por pequenas feridas, como um pequeno corte. Raramente, pode levar a um sangramento mais grave (*hemorragia*). Fale com o seu médico para saber como minimizar o risco de hemorragias.
- Perda de peso e perda de apetite (anorexia); cansaço; fraqueza.
- Indisposição (naúseas), má disposição (vómitos).
- Queda de cabelo.

**Efeitos indesejáveis frequentes**
Estes podem afetar **até 1 em cada 10 pessoas** tratadas com Hycamtin:

- Reações de *hipersensibilidade* ou alérgicas (incluindo erupção cutânea).
- Inflamação e feridas da boca, língua ou gengivas.
- Temperatura corporal elevada (febre).
- Dores de estômago; obstipação; indigestão.
- Mal-estar.
- Sensação de comichão.

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes**
Estes podem afetar **até 1 em 100 pessoas** tratadas com Hycamtin:

- Amarelecimento da pele.

**Efeitos indesejáveis raros**
Estes podem afetar **até 1 em cada 1000 pessoas** tratadas com Hycamtin:
- Reações alérgicas ou *anafiláticas* graves.
- Inchaço causado pelo aumento de fluidos (*angioedema*).
- Erupções cutâneas com comichão (*urticária*).

**Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida**
A frequência de alguns efeitos indesejáveis é desconhecida (eventos de notificações espontâneas e a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- Dor de estômago grave, naúseas, vómitos de sangue, fezes negras ou com sangue (possíveis sintomas de perfuração gastrointestinal).
- Feridas da boca, dificuldade em engolir, dor abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, fezes com sangue (possíveis sinais e sintomas de inflamação das paredes internas da boca, estômago e/ou intestino [inflamação da mucosa]).

**Comunicação de efeitos indesejáveis**
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu **médico ou farmacêutico**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Hycamtin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem.

Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC).

Não congelar.

Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de Hycamtin**
- **A substância ativa é** o topotecano. Cada cápsula contém 0,25 mg ou 1 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).
- **Os outros componentes são**: Óleo vegetal hidrogenado, monostearato de glicerilo, gelatina, dióxido de titânio (E171), e apenas nas cápsulas de 1 mg, óxido de ferro vermelho (E172). As cápsulas são impressas com tinta preta que contém óxido de ferro preto (E172) goma-laca, etanol anidro, propilenoglicol, alcool isopropílico, butanol, solução concentrada de amónia e hidróxido de potássio.

**Qual o aspeto de Hycamtin e conteúdo da embalagem**
As cápsulas de Hycamtin 0,25 mg são branco opaco a branco amarelado e impressas com “Hycamtin” e “0.25 mg”.

As cápsulas Hycamtin 1 mg são rosa e impressas com “Hycamtin” e “1 mg”.

Hycamtin 0,25 mg e 1 mg cápsulas está disponível em embalagens contendo 10 cápsulas.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

**Fabricante**
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itália

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1,
39179 Barleben,
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**България**
КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

**Česká republika**
Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

**Lietuva**
Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**Magyarország**
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

**Danmark**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

**Deutschland**
Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

**Eesti**
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

**Ελλάδα**
SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

**España**
Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

**France**
Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**
Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

**Malta**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

**Nederland**
Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

**Norge**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

**Österreich**
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

**Polska**
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

**Portugal**
Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

**România**
Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureș
Tel: +40 21 407 51 60

**Ireland**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

**Ísland**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

**Italia**
Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

**Κύπρος**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

**Slovenija**
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

**Slovenská republika**
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

**Suomi/Finland**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/