

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Potactasol 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
Potactasol 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Potactasol 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão

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

Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 1 mg de topotecano.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 0,52 mg (0,0225 mmol) de sódio.

### Potactasol 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

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

Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 1 mg de topotecano.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 2,07 mg de sódio (0,09 mmol).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Liofilizado amarelo.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Topotecano, em monoterapia, está indicado no tratamento de doentes com:

- carcinoma do ovário metastático após falência da terapêutica de primeira linha ou subsequente.
- recidiva do cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) para os quais a repetição do tratamento com o regime de primeira linha não é considerada apropriada (ver secção 5.1).

Topotecano, em associação com cisplatina, está indicado no tratamento de doentes com carcinoma recorrente do colo do útero após radioterapia e para doentes com doença de estadio IVB. Doentes com exposição prévia a cisplatina requerem um intervalo livre de tratamento sustentado 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. 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, o Resumo das Características do Medicamento da cisplatina deve ser consultado.

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).

### Carcinoma do ovário e pulmão de pequenas células

#### *Dose inicial*

A dose recomendada de topotecano é de  $1,5 \text{ mg/m}^2$  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*

Topotecano não deverá ser novamente administrado a não ser 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 neutropénia é administrar topotecano com outros medicamentos (por exemplo: G-CSF) ou reduzir a dose para manter a contagem de neutrófilos.

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

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

### Carcinoma do colo do útero

#### *Dose inicial*

A dose recomendada de topotecano é de  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  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  $50 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ , após a administração de topotecano. Este esquema terapêutico é repetido a cada 21 dias, durante seis ciclos terapêuticos ou até doença progressiva.

#### *Doses subsequentes*

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

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

Se for escolhida a redução da dose para doentes que apresentem neutropenia grave (contagem de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) durante sete ou mais dias, ou neutropenia grave associada a febre ou infeção, ou que tiveram o tratamento adiado devido a neutropenia, a dose deve ser reduzida em 20 %, para  $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  nos ciclos terapêuticos subsequentes (ou reduzida posteriormente para  $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ , se necessário)

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

### Populações especiais

#### *Doentes com compromisso renal*

#### *Monoterapia (carcinoma do ovário e 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 pulmão de pequenas células e com depuração da creatinina entre 20 e 39 ml/min é de 0,75 mg/m<sup>2</sup>/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 de cancro do colo do útero, a terapêutica apenas foi iniciada em doentes com creatinina sérica menor ou igual a 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, relativamente à continuação de topotecano em monoterapia, em doentes com cancro do colo do útero.

#### *Doentes com compromisso hepático*

Foram administrados 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dia de topotecano intravenoso durante cinco dias, de três em três semanas, a um pequeno número de doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl). 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 ≥ 10 mg/dl) devido a 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 Potactasol tem que ser reconstituído e posteriormente diluído antes de administrado (ver secção 6.6).

#### *Precauções a serem tomadas antes de manusear ou administrar o medicamento*

A reconstituição e diluição do medicamento deve ser realizada por pessoal treinado. A preparação deve ser realizada numa área designada sob condições assépticas.

Devem ser usadas luvas descartáveis de proteção adequadas, óculos de proteção, avental e máscara. Devem ser tomadas precauções para evitar que o medicamento entre acidentalmente em contato com os olhos. Em caso de contato com os olhos, lave com grandes quantidades de água. Em seguida, procurar uma avaliação médica por um clínico. Em caso de contato com a pele, lave a área afetada com uma grande quantidade de água. Lave sempre as mãos depois de retirar as luvas. Ver secção 6.6.

Funcionárias grávidas não devem manusear a preparação citotóxica.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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<sup>9</sup>/l e/ou uma contagem plaquetária < 100 x 10<sup>9</sup>/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 com 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 das quais fatais (ver secção 4.8). Os fatores de risco subjacentes incluem-se 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.

Topotecano em monoterapia e topotecano em associação com cisplatina são frequentemente associados a trombocitopenia clinicamente relevante. Quando se prescreve topotecano este facto deve ser tido em consideração, por exemplo, se os doentes com risco aumentado de hemorragias tumorais forem considerados para a terapêutica.

Como seria de prever, doentes com baixa capacidade de desempenho ( $PS > 1$ ) 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 da capacidade de desempenho na altura da administração da terapêutica, para assegurar que os doentes não regrediram para PS 3.

A experiência de utilização do topotecano em doentes com compromisso grave da função renal (depuração da creatinina  $< 20$  ml/min) ou com compromisso grave da função hepática (bilirrubina sérica  $\geq 10$  mg/dl) devido 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-lhes administrado topotecano intravenoso a 1,5 mg/m<sup>2</sup>/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).

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### 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 P 450 humanas (ver secção 5.2). Num estudo populacional utilizando a via intravenosa, a administração concomitante de granisetrom, ondansetrom, morfina ou corticosteroides não pareceu ter um efeito significativo na farmacocinética do topotecano total (formas ativa e inativa).

Quando topotecano é associado a outros compostos quimioterápicos é necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a aumentar a tolerabilidade. Contudo, quando o topotecano é administrado em associação com compostos contendo platina, existe uma interação sequência-dependente distinta, dependendo se o composto de platina é administrado no dia 1 ou 5 do regime

terapêutico de topotecano. Se a toma de cisplatina ou carboplatina for realizada no dia 1 do regime terapêutico de topotecano, têm que ser prescritas doses mais baixas de cada um dos compostos de forma a aumentar a tolerabilidade, comparativamente às doses que podem ser administradas se qualquer um dos compostos de platina for administrado no dia 5 do mesmo regime terapêutico.

Quando topotecano (0,75 mg/m<sup>2</sup>/dia durante 5 dias consecutivos) e cisplatina (60 mg/m<sup>2</sup>/dia no dia 1) foram administrados em 13 doentes com cancro do ovário, foi verificado um pequeno aumento na AUC (12 %, n = 9) e na C<sub>máx</sub> (23 %, n = 11) no dia 5. Este aumento é improvável que tenha alguma 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 embrionária 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 contraceptivo eficaz.

##### 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 a amamentação (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 de 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.

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

Os dados de segurança, para topotecano em monoterapia, são apresentados seguidamente.

As reações adversas estão listadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta (todos os efeitos notificados). As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10000$ ), 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:* infecção

*Frequentes:* sepsis<sup>1</sup>

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

*Muito frequentes:* neutropenia febril  
neutropenia (ver Doenças Gastrointestinais abaixo)  
trombocitopenia  
anemia

*Frequentes:* leucopenia  
pancitopenia

*Desconhecido:* hemorragia grave (associada a trombocitopenia)

#### Doenças do sistema imunitário

*Frequentes:* reação de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea.

*Raros:* reação anafilática  
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 (por vezes fatal)

#### Doenças gastrointestinais

*Muito frequentes:* náuseas, vômitos e diarreia (que podem ser graves)  
obstipação  
dor abdominal<sup>2</sup>  
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<sup>3</sup>

*Desconhecido* inflamação da mucosa

<sup>1</sup> Foram notificadas mortes devido à sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4).

<sup>2</sup> Foi notificada a ocorrência de colite neutropénica, incluindo colite neutropénica fatal, como complicações da neutropenia induzida pelo topotecano (ver secção 4.4).

<sup>3</sup> 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 efeitos adversos hematológicos e não hematológicos, abaixo listadas, representam os efeitos adversos considerados relacionados/possivelmente relacionados com a terapêutica de topotecano.

### Hematológicos

*Neutropenia:* Grave (contagem de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) durante o 1.º ciclo em 55% dos doentes, com duração  $\geq$  sete dias em 20% e globalmente em 77 % dos doentes (39 % dos ciclos). Neutropenia grave associada a febre ou infeção ocorreu em 16 % dos doentes durante o 1.º 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  $< 25 \times 10^9/l$ ) em 25 % dos doentes (8% dos ciclos); moderada (contagem plaquetária entre  $25,0$  e  $50,0 \times 10^9/l$ ) em 25 % dos doentes (15% dos ciclos). O tempo médio para aparecimento de trombocitopenia grave foi no dia 15 e a duração média foi de cinco dias. Foram administradas transfusões de plaquetas em 4 % dos ciclos. Notificações de sequelas significativas associadas a trombocitopenia, incluindo casos de morte devido a hemorragia tumoral, foram pouco frequentes.

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

### Não hematológicos

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

Foram 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 rash, urticária, edema angioneurótico, e reações anafiláticas foram notificadas raramente. Nos estudos clínicos, foi relatado rash 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 existe nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com topotecano. Para uma gestão adicional deve atuar-se como clinicamente 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 %, 20 %) e o tempo médio de progressão foi de 19 semanas versus 15 semanas (taxa de risco 0,7 [0,6; 1,0]), para o topotecano e

paclitaxel, respetivamente. A sobrevivência global média foi de 62 semanas para o topotecano e de 53 semanas para o paclitaxel (taxa de risco 0,9 [0,6; 1,3]).

A taxa de resposta no programa global do carcinoma do ovário (n = 392, 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 refratárias 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).

Efetuuou-se uma análise retrospectiva 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 5.º e 6.º 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 clínico de Fase III (Estudo 478) comparou topotecano oral mais melhores cuidados de suporte (BSC) (n = 71) com BSC isolado (n = 70) em doentes que tiveram recidiva após terapêutica de 1ª linha (tempo médio de progressão [TMP] a partir da terapêutica de 1ª linha: 84 dias para topotecano oral 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 tratados 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 auto-notificações 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 auto-notificações 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)
<b>Sobrevivência média (semanas)</b> (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)	
<b>Taxa de resposta (%)</b> (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)
<b>Diferença na taxa de resposta (IC 95 %)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Tempo médio até progressão (semanas)</b> (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 aleatorizado de Fase III que comparou topotecano intravenoso (IV) com ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina (CAV) em doentes com recidiva do CPPC sensível, as taxas de resposta globais foram 24.3 % para topotecano comparativamente a 18.3 % para o grupo CAV. O tempo médio de progressão foi semelhante nos dois grupos (13.3 semanas e 12.3 semanas, respetivamente). A sobrevivência média para os dois grupos foi de 25.0 e 24.7 semanas, respetivamente. A taxa de risco para a sobrevivência 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 na 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 aleatorizado, 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. Topotecano adicionado a cisplatina teve um benefício estatisticamente significativo na sobrevida global, em relação à cisplatina em monoterapia, após ajuste para análises interina (Log-rank p = 0,033).

**Tabela 2. Resultados do Estudo GOG-0179**

<b>População com intenção de tratar (ITT)</b>		
	<b>Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> no dia 1, a cada 21 dias</b>	<b>Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 + Topotecano 0,75 mg/ m<sup>2</sup> nos dias 1-3, a cada 21 dias</b>
<b>Sobrevida (meses)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
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	
<b>Doentes sem quimioterapia prévia com cisplatina</b>		
	<b>Cisplatina</b>	<b>Topotecano/Cisplatina</b>
<b>Sobrevida (meses)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
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)	
<b>Doentes com quimioterapia prévia com cisplatina</b>		
	<b>Cisplatina</b>	<b>Topotecano/Cisplatina</b>
<b>Sobrevida (meses)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
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 sobrevida 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 sobrevida 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

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, topotecano foi administrado numa dose inicial de 2,0 mg/m<sup>2</sup>, 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 rhabdomyosarcoma. A atividade antitumoral foi primariamente 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/m<sup>2</sup>/dia com G-CSF e 1,4 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2</sup> 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 semi-vida

relativamente curto de 2 a 3 horas. A comparação dos parâmetros farmacocinéticos não sugeriu nenhuma alteração na farmacocinética durante os 5 dias de administração. A área sob a curva aumentou aproximadamente em proporção com o aumento da dose. Existe pouca ou nenhuma acumulação de topotecano com a dose diária repetida e não existe evidência de alteração na farmacocinética após doses múltiplas. Estudos pré-clínicos indicam que a ligação do topotecano às proteínas plasmáticas é baixa (35 %) e a distribuição entre as células sanguíneas e o plasma foi bastante homogênea.

### Biotransformação

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

O metabolismo contribui para menos de 10% da eliminação de topotecano. Um metabolito N-desmetil, que foi demonstrado, num ensaio celular, ter uma atividade semelhante ou inferior que o 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. Um metabolito, O-glucuronidação, do topotecano e topotecano N-desmetil foram identificados na urina.

### 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-desmetil, na urina. A eliminação fecal de topotecano total foi de 18%, enquanto que a eliminação fecal de topotecano N-desmetil foi de 1,7 %. No geral, o metabolito N-desmetil 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-desmetil topotecano-O-glucuronido na urina era inferior a 2,0 %.

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

Quando administrado em associação com cisplatina (cisplatina no dia 1, topotecano nos dias 1 a 5), a depuração de topotecano foi reduzida no dia 5, em comparação com o dia 1 (19,1 l/h/m<sup>2</sup> comparativamente a 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [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 semi-vida 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 um grupo controlo de doentes. O volume de distribuição diminuiu ligeiramente e, em consequência, a semi-vida 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 semi-vida 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> em crianças (n = 8), adolescentes (n = 3) e jovens adultos (n = 3) com leucemia. Nestes estudos, não existiram diferenças aparentes entre a farmacocinética de topotecano em crianças, adolescentes e jovens adultos com tumores sólidos ou leucemia, contudo, os dados obtidos são demasiado limitados para se obter conclusões definitivas.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Resultante do seu mecanismo de ação, o topotecano é genotóxico para as células de mamíferos (células de linfoma do ratinho e linfócitos humanos) *in vitro* e para as células da medula óssea do ratinho *in vivo*. O topotecano também mostrou provocar letalidade embriofetal quando administrado a ratos e coelhos.

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

Não foi determinado o potencial carcinogénico do topotecano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Manitol (E421)  
Ácido tartárico (E334)  
Hidróxido de sódio  
Ácido clorídrico (E507)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frascos para injetáveis:

4 anos.

#### Soluções reconstituídas e diluídas

A estabilidade física e química do concentrado foi demonstrada durante 24 horas a 25 ± 2°C, em condições normais de luminosidade e por 24 horas a 2 a 8°C, quando protegido da luz.

A estabilidade física e química da solução obtida **após diluição** do concentrado em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0.9 %) ou em solução de glucose 50 mg/ml (5 %) para perfusão foi demonstrada para 4 horas a 25 ± 2 °C, em condições de luminosidade normais. Os concentrados testados foram armazenados a 25 ± 2 °C durante 12 horas e 24 horas respetivamente, e depois diluídos.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, de uma forma geral, exceder 24 horas a 2 a 8 °C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

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

Condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

##### Potactasol 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro incolor Tipo I (5 ml), com tampa cinzenta de borracha butílica, e selo de alumínio com cápsula de plástico com patilha de abertura, contendo 1 mg de topotecano.

##### Potactasol 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro incolor Tipo I (8 ml), com tampa cinzenta de borracha butílica, e selo de alumínio com cápsula de plástico com patilha de abertura, contendo 4 mg de topotecano.

Os frascos para injetáveis podem ou não estar envolvidos numa película protetora.

Potactasol está disponível em caixas de 1 frasco para injetáveis.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

##### Potactasol 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Os frascos para injetáveis de 1 mg de Potactasol devem ser reconstituídos com 1.1 ml de água para injetáveis. Uma vez que Potactasol contém uma sobrecarga de enchimento de 10 %, o concentrado límpido é de cor amarelo pálido e fornece 1 mg de topotecano por ml.

É necessária uma diluição adicional do volume apropriado da solução reconstituída com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou com glucose 5 % p/v, para que se obtenha uma concentração final entre 25 e 50 micrograma/ml.

##### Potactasol 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Os frascos para injetáveis de 4 mg de Potactasol devem ser reconstituídos com 4 ml de água para injetáveis. O concentrado límpido é de cor amarelo pálido e fornece 1 mg de topotecano por ml. É necessária uma diluição adicional do volume apropriado da solução reconstituída com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou com glucose 50 mg/ml (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 e diluição 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 e a diluição.
- O contacto acidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.
- 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.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islândia

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

Potactasol 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
EU/1/10/660/002

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

Data da primeira autorização: 6 de janeiro de 2011  
Data da última renovação: 5 de outubro de 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
011171 Bucharest  
Roménia

## **B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 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 do Risco (PGR)**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****Embalagem de Cartão****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Potactasol 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
topotecano

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

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).  
Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 1 mg de topotecano.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém manitol (E421), ácido tartárico (E334), ácido clorídrico (E507) e hidróxido de sódio.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 x frasco para injetáveis de 1 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Para utilização intravenosa em perfusão, após reconstituição e diluição.

**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**

Citotóxico, instruções especiais de manipulação (consultar Folheto Informativo)  
Citotóxico

**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**

Qualquer porção não utilizada ou material de desperdício devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

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

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islândia

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

EU/1/10/660/001

**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**

Potactasol 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão  
topotecano  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de usar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 mg

**6. OUTRAS**

Citotóxico

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****Embalagem de cartão****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Potactasol 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
topotecano

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

Cada frasco para injetáveis contém 4 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).  
Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 1 mg de topotecano

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém manitol (E421), ácido tartárico (E334), ácido clorídrico (E507) e hidróxido de sódio.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 x frasco para injetáveis de 4 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Para utilização intravenosa em perfusão, após reconstituição e diluição.

**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**

Citotóxico, instruções especiais de manipulação (consultar Folheto Informativo)  
Citotóxico

**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**

Qualquer porção não utilizada ou material de desperdício devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

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

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islândia

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

EU/1/10/660/002

**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**

Potactasol 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
topotecano  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de usar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

4 mg

**6. OUTRAS**

Citotóxico

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Potactasol 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão Potactasol 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 ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Potactasol e para que é utilizado**

Potactasol contém a substância ativa topotecano que ajuda a eliminar células tumorais.

Potactasol é utilizado para tratar:

- o cancro do pulmão de pequenas células que voltou após quimioterapia
- o cancro do colo do útero avançado, se a cirurgia ou tratamento com radioterapia não for possível. Neste caso o tratamento com Potactasol é associado com medicamentos que contêm cisplatina.

#### **2. O que precisa de saber antes de usar Potactasol**

##### **Não use Potactasol**

- 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 pensa que algum destes casos se pode aplicar a si.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Potactasol:

- se tem problemas nos rins. A sua dose de Potactasol poderá ter de ser ajustada. Potactasol não está recomendado em caso de problemas graves nos rins;
- se tem problemas no fígado. Potactasol não está recomendado em caso de problemas graves no fígado;
- se sofre de inflamação no pulmão com sinais como tosse, febre e dificuldade em respirar, ver também secção 4 “Efeitos secundários possíveis”.

Potactasol pode causar a diminuição do número de células coagulantes no sangue (plaquetas). Isto pode provocar sangramento grave mesmo em pequenas lesões como um pequeno corte. Raramente, isto pode provocar sangramento mais grave (hemorragia). Fale com o seu médico para obter aconselhamento sobre como minimizar o risco de sangramento.

A incidência de efeitos secundários pode ser maior em doentes com estado geral de saúde mais debilitado. O médico irá avaliar o seu estado geral de saúde durante o tratamento e você deve informá-lo no caso de ter febre, infeção ou, se de alguma forma, não se sente bem.

### **Utilização em crianças e adolescentes**

A experiência em crianças e adolescentes é limitada e, portanto, o tratamento não é recomendado.

### **Outros medicamentos e Potactasol**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Potactasol não deve ser usado em mulheres grávidas, a não ser quando estritamente necessário. Se está grávida ou pensa poder estar grávida, informe imediatamente o seu médico.

Deve ser utilizada contraceção eficaz para evitar a gravidez/ ser pai de uma criança durante o tratamento com Potactasol. Consulte o seu médico.

Os doentes que estejam preocupados com a sua fertilidade, devem pedir ao seu médico aconselhamento sobre opções de fertilidade e planeamento familiar antes de iniciarem o tratamento.

Não deve amamentar durante o tratamento com Potactasol.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas:**

Potactasol pode fazer com que se sinta cansado ou fraco. Se se sentir cansado ou fraco, não conduza e não utilize máquinas.

### **Potactasol contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Potactasol**

A sua dose de Potactasol vai depender:

- da doença a ser tratada,
- da sua área de superfície corporal (m<sup>2</sup>)
- dos resultados das análises de sangue efetuadas antes e durante o tratamento
- da forma como tolera o tratamento.

### ***Adultos***

#### ***Cancro do ovário e pulmão de pequenas células***

A dose usual é de 1,5 mg por m<sup>2</sup> da área da superfície corporal, uma vez por dia, durante 5 dias. Este ciclo de tratamento será, de uma forma geral, repetido a cada três semanas.

#### ***Cancro do colo do útero***

A dose usual é de: 0,75 mg por m<sup>2</sup> da área da superfície corporal, uma vez por dia, durante 3 dias. Este ciclo de tratamento será, de uma forma geral, repetido a cada três semanas.

No cancro do colo do útero, Potactasol é associado com outros medicamentos contendo cisplatina. Para mais informação sobre a cisplatina, por favor consulte o folheto informativo do medicamento contendo cisplatina.

### ***Doentes com compromisso da função renal***

O seu médico poderá ter de reduzir sua dose, com base na sua função renal.

### Como é preparado o Potactasol

Topotecano é fornecido sob a forma de pó para concentrado para solução para perfusão. O pó tem de ser dissolvido, e o concentrado resultante tem de ser posteriormente diluído antes da administração.

### Como Potactasol é administrado

Um médico ou enfermeiro administrar-lhe-á a solução reconstituída e diluída de Potactasol por perfusão (administração gota-a-gota), geralmente num dos seus braços e durante um período de 30 minutos.

### Caso lhe seja administrado demasiado Potactasol

Como este medicamento é administrado pelo seu médico ou enfermeiro, é pouco provável que lhe seja administrado em demasia. No caso improvável de uma sobredosagem, o seu médico irá monitorizar os efeitos secundários. Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver alguma dúvida sobre a quantidade de medicamento que recebe.

## 4. Efeitos secundários possíveis

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

### Efeitos secundários graves

Informe **imediatamente** o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves. Estes efeitos podem requerer hospitalização, ou podem colocar a sua vida em risco.

- **Infeções** (muito frequentes; podem afetar mais que 1 em 10 pessoas), com sinais como:
  - febre
  - enfraquecimento acentuado da sua condição geral
  - sintomas locais tais como garganta ferida ou sensação de ardor ao urinar
  - dor de estômago grave, febre e possivelmente diarreia (raramente com sangue) podem ser sinais de inflamação do intestino (*colite neutropénica*).

Potactasol pode reduzir a sua capacidade de combater infeções.

- **Inflamação pulmonar** (raros; podem afetar até 1 em 1.000 pessoas), com sinais como:
  - dificuldade em respirar
  - tosse
  - febre

O risco de desenvolver esta condição grave (doença pulmonar intersticial) é maior se já sofrer de problemas pulmonares, se já tiver recebido tratamento por radiações ou se já tiver tomado medicamentos que afetaram os seus pulmões, ver também secção 2 "Advertências e precauções". Esta condição pode ser fatal.

- **Reações alérgicas (anafiláticas) graves** (raras, podem afetar até 1 em 1.000 pessoas), com sinais como:
  - Inchaço da face, lábios, língua ou garganta, dificuldade respiratória, tensão arterial baixa, tonturas e erupção na pele com comichão.

### Outros efeitos secundários com Potactasol incluem:

#### Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais que 1 em 10 pessoas)

- Sensação geral de fraqueza e cansaço, que podem ser sintomas de diminuição do número de células vermelhas do sangue (anemia). Em alguns casos, pode precisar de uma transfusão sanguínea.
- Diminuição do número de células brancas circulantes do sangue (leucócitos). Diminuição anormal do número de neutrófilos granulócitos (um tipo de células brancas do sangue) no sangue, com ou sem febre.
- Aparecimento pouco comum de nódos negros ou hemorragias, por vezes graves, causadas por uma diminuição do número de células de coagulação do sangue (plaquetas).

- Perda de peso e perda de apetite (anorexia); cansaço; fraqueza; mal-estar.
- Indisposição (náuseas), má disposição (vômitos), diarreia; dores de estômago; prisão de ventre
- Inflamação da mucosa da boca e do trato digestivo.
- Febre
- Queda de cabelo.

#### **Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

- Reações alérgicas (hipersensibilidade), incluindo erupção cutânea.
- Aumento anormal do nível de bilirrubina, um produto de degradação produzido pelo fígado durante a rutura dos glóbulos vermelhos. Os sintomas podem incluir pele amarelada (icterícia).
- Diminuição no número de todas as células do sangue (pancitopénia)
- Sensação de mal-estar.
- Infecção grave no sangue, que pode ser fatal.
- Comichão (prurido).

#### **Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

- Inchaço causado pelo aumento de fluidos (angioedema), por exemplo na zona em redor dos olhos e lábios, nas mãos, pés e garganta. Nos casos graves pode causar dificuldades respiratórias.
- Erupção com comichão (urticária).

#### **Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)**

- Dor ligeira e inflamação no local da injeção devido à administração acidental do medicamento no tecido circundante (extravasamento), por exemplo, por derrame.

#### **Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

- Dor de estômago grave, náuseas, vômitos de sangue, fezes negras ou com sangue (possíveis sintomas de perfuração gastrointestinal).
- Feridas da boca, dificuldade em engolir, dor abdominal, náuseas, vômitos, 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 secundários adicionais devido ao outro medicamento (cisplatina) que lhe será administrado com Potactasol.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Potactasol**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

#### Armazenamento após reconstituição e diluição

A estabilidade física e química do concentrado foi demonstrada durante 24 horas a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , em condições normais de luz e 24 horas a  $2$  a  $8^\circ\text{C}$ , protegido da luz.

A estabilidade físico-química da solução do medicamento obtida após diluição em soluções para perfusão (NaCl a 0,9% e glicose a 5%) foi demonstrada durante 4 horas à temperatura ambiente, em

condições normais de iluminação, em amostras reconstituídas e armazenados durante 12 horas e respetivamente a 24 horas a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  e, em seguida, diluída.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, de uma forma geral, exceder 24 horas a  $2$  a  $8^{\circ}\text{C}$ , a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

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

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Potactasol**

- A substância ativa é cloridrato de topotecano. Cada frasco para injetáveis contém 1 mg ou 4 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato). Após reconstituição 1 ml de concentrado contém 1 mg de topotecano.
- Os outros componentes são: manitol (E421), ácido tartárico (E334), ácido clorídrico (E507) e hidróxido de sódio (ver secção 2).

### **Qual o aspeto de Potactasol e conteúdo da embalagem**

Potactasol é fornecido em frascos de vidro incolor de tipo I com tampa cinzenta de borracha butílica, e selo de alumínio com cápsula de plástico com patilha de abertura. Os frascos para injetáveis podem ou não estar envolvidos numa película protetora. Os frascos para injetáveis contém 1 mg ou 4 mg de topotecano.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islândia

### **Fabricante**

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd  
Bucharest  
Roménia

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400



**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

A informação seguinte destina-se apenas a profissionais de saúde:

## Potactasol

### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

#### Reconstituição e diluição antes da administração

Antes da perfusão, Potactasol pó para concentrado para solução para perfusão deve ser reconstituído com um volume adequado de água para preparações injetáveis, como se segue:

- Potactasol 1 mg com 1,1 ml de água para preparações injetáveis (uma vez que contém 10 % de sobrecarga de enchimento)
- Potactasol 4 mg com 4 ml de água para preparações injetáveis

A reconstituição resultará num concentrado contendo 1 mg de topotecano por ml. Este concentrado (1 mg/ml) tem de ser diluído antes da administração.

O volume de concentrado reconstituído correspondente à dose individual calculada, deve ser ainda diluído com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou com glucose 5 % p/v para dar uma concentração final entre 25 e 50 microgramas por mililitro na solução de perfusão, por exemplo:

	<b>Volume para 25 microgramas/ml de solução</b>	<b>Volume para 50 microgramas/ml de solução</b>
1 ml de solução de topotecano 1 mg/ml	Adicione 39 ml para obter 40 ml	Adicione 19 ml para obter 20 ml
4 ml de solução de topotecano 1 mg/ml	Adicione 156 ml to para obter 160 ml	Adicione 76 ml para obter 80 ml

#### Armazenamento após reconstituição e diluição

A estabilidade física e química do concentrado foi demonstrada durante 24 horas a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , em condições normais de luz e por 24 horas a  $2$  a  $8^\circ\text{C}$ , quando protegido da luz.

A estabilidade física e química da solução obtida **após diluição do concentrado** em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou em solução de glucose 50 mg/ml (5 %) para perfusão foi demonstrada para 4 horas a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , em condições de luminosidade normais. Os concentrados testados foram reconstituídos e armazenados a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  durante 12 horas e 24 horas respetivamente após reconstituição, e depois diluídos.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, de uma forma geral, exceder 24 horas a  $2$  a  $8^\circ\text{C}$ , a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

#### Manipulação e eliminação

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

- Os profissionais devem ser treinados na técnica de reconstituição e diluição do medicamento.
- As profissionais grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam este medicamento durante a reconstituição e diluição devem usar vestuário de proteção incluindo máscara, óculos de proteção e luvas.

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