

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topotecano Actavis 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco 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.

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 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).

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 estadios 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 e ser apenas administrada sob a supervisão de um médico experiente em quimioterapia (ver secção 6.6).

Posologia

Quando 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 devem ter, como valores base uma contagem de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, uma contagem plaquetária $\geq 100 \times 10^9/l$ e um nível de hemoglobina ≥ 9 g/dl (se necessário, após transfusão).

Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células

Dose inicial

A dose recomendada de topotecano é de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal/dia administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos diariamente, durante cinco dias consecutivos, com um

intervalo de três semanas entre o início de cada ciclo terapêutico. Se o tratamento for bem tolerado, pode continuar até progressão da doença (ver secções 4.8 e 5.1).

Doses subsequentes

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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 ensaios clínicos, o topotecano era suspenso se a dose tivesse sido reduzida para $1,0 \text{ mg/m}^2$ e se fosse necessária uma redução adicional 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 diária de 30 minutos, nos dias 1, 2 e 3. A cisplatina é administrada como uma perfusão intravenosa no dia 1, com uma dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$, após a administração de topotecano. Este esquema terapêutico é repetido a cada 21 dias, durante seis ciclos terapêuticos ou a doença progressiva.

Doses subsequentes

Topotecano não deverá ser novamente administrado, a não ser que a contagem de neutrófilos seja maior ou igual a $1,5 \times 10^9/l$, a contagem plaquetária seja maior ou igual a $100 \times 10^9/l$ e o nível de hemoglobina seja maior ou igual 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 $25 \times 10^9/l$.

Posologia em doentes com compromisso renal

Monoterapia (Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células)

Não existem dados suficientes disponíveis para se recomendar uma dose em doentes com depuração da creatinina $< 20 \text{ ml/min}$. Dados limitados indicam que a dose deve ser reduzida em doentes com compromisso renal moderado. A dose de topotecano recomendada, em monoterapia, em doentes com carcinoma do pulmão de pequenas células e com depuração da creatinina entre 20 e 39 ml/min é de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ 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.

População pediátrica

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

Modo de administração

O topotecano 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

Topotecano está contraindicado em doentes que:

- têm história clínica de reações graves de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- estão a amamentar (ver secção 4.5)
- já têm depressão grave da medula óssea antes do início do primeiro ciclo de tratamento, evidenciada por valores-base da contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ e/ou uma contagem plaquetária $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

O topotecano tem sido associado a notificações de doença pulmonar intersticial (DPI), algumas 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 medicamentos pneumotóxicos e/ou fatores de crescimento de colónias. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas

pulmonares indicativos de DPI (por exemplo: tosse, febre, dispneia e/ou hipoxia), e o topotecano deve ser interrompido se for confirmado um novo diagnóstico de DPI.

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 em casos onde os doentes com risco aumentado de hemorragias tumorais são considerados para a terapêutica.

Como previsto, 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 capacidade de desempenho 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 ≥ 10 mg/dl) devido a cirrose, é insuficiente. Não se recomenda a utilização de topotecano neste grupo de doentes.

A um pequeno número de doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) foi-lhes administrado topotecano intravenoso a $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

O topotecano não inibe as enzimas P 450 humanas (ver secção 5.2). Num estudo populacional, a administração intravenosa concomitante de gránisetrom, 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 pode ser 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, devem 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 ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ durante 5 dias consecutivos) e cisplatina ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ no dia 1) foram administrados em 13 doentes com cancro do ovário, foi verificado um pequeno aumento na AUC (12 %, $n = 9$) e na $C_{\text{máx}}$ (23%, $n = 11$) no dia 5. Este aumento é improvável que tenha alguma relevância clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

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

Mulheres com potencial para engravidar

O topotecano demonstrou em estudos pré-clínicos, causar letalidade embriofetal e malformações (ver secção 5.3). Tal como outros medicamentos citotóxicos, o topotecano pode causar danos fetais e por

isso mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com topotecano.

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos para estabelecimento da dose envolvendo 523 doentes com recidiva do cancro do ovário e 631 doentes com recidiva do cancro de 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 efeitos adversos de topotecano, quando administrado em associação com cisplatina, nos ensaios clínicos do cancro do colo do útero, é consistente com o observado com topotecano em monoterapia. A toxicidade hematológica total é mais baixa em doentes tratados com topotecano em associação com cisplatina, comparativamente com topotecano em monoterapia, mas é mais elevada 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, não sendo 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.

Listagem das reações adversas

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 ($< 1/10000$), incluindo comunicações isoladas e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

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

<u><i>Infeções e infestações</i></u>	
Muito frequentes:	infecção
Frequentes:	sepsis ² ² Foram notificadas mortes devido a sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4)
<u><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></u>	
Muito frequentes:	neutropenia febril neutropenia (ver Doenças Gastrointestinais abaixo) trombocitopenia anemia leucopenia
Frequentes:	pancitopénia
Desconhecidos:	hemorragia grave (associada a trombocitopénia)
<u><i>Doenças do sistema imunitário</i></u>	
Frequentes:	reação de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea.
Raros:	reação anafilática angioedema urticária
<u><i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i></u>	
Muito frequentes:	anorexia (que pode ser grave)
<u><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></u>	
Raros:	doença pulmonar intersticial (por vezes fatal)
<u><i>Doenças Gastrointestinais</i></u>	
Muito frequentes:	náuseas, vômitos e diarreia (que podem ser graves) obstipação dor abdominal mucosite ¹ Foi notificada a ocorrência de colite neutropénica, incluindo colite neutropénica fatal, como complicação da neutropenia induzida pelo topotecano (ver secção 4.4).
<u><i>Afeções hepatobiliares</i></u>	
Frequentes:	hiperbilirrubinemia.
<u><i>Afeções dos tecidos subcutâneos e da pele</i></u>	
Muito frequentes:	alopécia
Frequentes:	prurido
<u><i>Infeções e infestações</i></u>	
Muito frequentes:	infecção
Frequentes:	sepsis ² ² Foram notificadas mortes devido a sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4)

<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>	
Muito frequentes :	pirexia astenia fadiga
Frequentes:	mal-estar
Muito Raros:	extravasão ³ ³ Casos de extravasão têm sido muito raramente notificados. As reações têm sido ligeiras e, de modo geral, não necessitaram de terapêutica específica.

A incidência das reações adversas acima listadas tem 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.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hematológicos

Neutropenia: Grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) observada durante o 1º ciclo em 55 % dos doentes, com duração $\geq$ sete dias em 20 % e globalmente em 77 % dos doentes (39 % dos ciclos). Neutropenia grave associada a febre ou infecção 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 infecção. Além disso, 5 % de todos os doentes tratados (1 % dos ciclos) desenvolveram septicemia (ver secção 4.4).

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

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

Não Hematológicos

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

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

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

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

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

As reações de hipersensibilidade incluindo rash, urticária, edema angioneurótico, e reações anafiláticas foram notificadas raramente. Nos ensaios 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 em caso de 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: Outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01X-XI7.

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

Recidiva do CPIC

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

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

	Estudo 065		Estudo 396	
	Topotecano oral	Topotecano intravenoso	Topotecano oral	Topotecano intravenoso
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sobrevivência média (semanas) (95 % CI)	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 (%) (95 % CI)	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 (IC95 %)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = número total de doentes tratados.

IC = Intervalo de confiança.

Noutro ensaio clínico aleatorizado de fase III que comparou topotecano 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 de topotecano IV comparativamente a CAV foi de 1.04 (IC 95 % 0.78 – 1.40).

A taxa de resposta ao topotecano no programa conjunto do cancro do pulmão de pequenas células [n = 480] para doentes com recidiva de doença sensível à terapêutica de 1ª linha, foi de 20,2%. A sobrevivência média foi de 30.3 semanas (IC 95% 27.6, 33.4).

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

Carcinoma do Colo do Útero

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

População com intenção de tratar (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m ² d.1	Cisplatina 50 mg/m ² d.1 +

	q21 d.	Topotecano 0,75 mg/ m ² dx3 q21
Sobrevida (meses)	(n = 146)	(n = 147)
Média (I.C. 95 %)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Taxa de risco (I.C. 95 %)	0.76 (0.59-0.98)	
Log-rank valor p	0.033	
Doentes sem quimioterapia prévia com cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/Cisplatina
Sobrevida (meses)	(n = 46)	(n = 44)
Média (I.C. 95 %)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Taxa de risco (I.C. 95 %)	0.51 (0.31, 0.82)	
Doentes com quimioterapia prévia com cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/Cisplatina
Sobrevida (meses)	(n = 72)	(n = 69)
Média (I.C. 95 %)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Taxa de risco (I.C. 95 %)	0.85 (0.59, 1.21)	

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

População pediátrica

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/m², como perfusão de 30 minutos durante cinco 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 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 (50,5 % e 34,9 %) respetivamente. Baseado na toxicidade dose-limitante da mielossupressão, a dose máxima tolerada (DMT) foi estabelecida a 2,0 mg/m²/dia com G-CSF e 1,4 mg/m²/dia sem G-CSF, num estudo farmacocinético em doentes pediátricos com tumores sólidos refratários (ver secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa de topotecano em doses de 0,5 a 1,5 mg/m² numa perfusão diária de 30 minutos durante cinco 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.

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 inferior a 10% para topotecano total e topotecano lactona. Um metabolito, O-glucuronidação, do topotecano e topotecano N-desmetil foram identificados na urina.

A recuperação global dos produtos de eliminação relacionados com o medicamento, após 5 dias de doses diárias de topotecano foi de 71 a 76 % da dose IV administrada. Aproximadamente, 51% foi excretado como topotecano total e 3 % foi excretado como topotecano N-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 medicamento, 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/m² comparativamente a 21,3 L/h/m² [n = 9]) (ver secção 4.5).

A depuração plasmática em doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) diminuiu para cerca de 67 % quando comparada com um grupo controlo de doentes. A 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.

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.

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).

Pediatria

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

Soluções reconstituídas e diluídas

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

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. Cada frasco para injectaveis está envolvido numa capa protetora.

Topotecano Actavis está disponível em caixas de 1 frasco e 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis de 1 mg de Topotecano Actavis devem ser reconstituídos com 1.1 ml de água para injetáveis. Uma vez que Topotecano Actavis 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 uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou com uma solução de glucose 50 mg/ml (5 %) para perfusão, 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:

1. A reconstituição e a diluição do medicamento devem ser realizadas por pessoal treinado.
2. A preparação deve ser realizada numa área designada para o efeito e sob condições assépticas.
3. Devem ser utilizados materiais de proteção adequados como luvas descartáveis, óculos, avental e máscara
4. Devem ser tomadas precauções no sentido de evitar o contacto accidental do medicamento com os olhos. No caso de contacto com os olhos, lavar com grande quantidade de água. De seguida, procurar um médico para realizar uma avaliação.
5. No caso de contacto com a pele, lavar imediatamente a área afetada com bastante água. Lavar sempre as mãos após retirar as luvas.
6. As técnicas grávidas não devem trabalhar com preparações citotóxicas.
7. Devem ser tomadas precauções adequadas na eliminação dos materiais (seringas, agulhas, etc.) usadas para reconstituir e/ou diluir medicamentos citotóxicos. Qualquer porção não utilizada ou material de desperdício devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. 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. Os desperdícios líquidos deverão ser descartados com grandes quantidades de água.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islândia

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

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

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

Data da primeira autorização: 24 de julho de 2009
Data da última renovação: 6 de junho de 2014

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/>..

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topotecano Actavis 4 mg de pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco 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 (0.09 mmol) de sódio.

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 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).

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 estadios 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 e ser apenas administrada sob a supervisão de um médico experiente em quimioterapia (ver secção 6.6).

Posologia

Quando 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 devem ter, como valores base uma contagem de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, uma contagem plaquetária $\geq 100 \times 10^9/l$ e um nível de hemoglobina ≥ 9 g/dl (se necessário, após transfusão).

Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células

Dose inicial

A dose recomendada de topotecano é de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal/dia administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos diariamente, durante cinco dias consecutivos, com um

intervalo de três semanas entre o início de cada ciclo terapêutico. Se o tratamento for bem tolerado, pode continuar até progressão da doença (ver secções 4.8 e 5.1).

Doses subsequentes

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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 ensaios clínicos, o topotecano era suspenso se a dose tivesse sido reduzida para $1,0 \text{ mg/m}^2$ e se fosse necessária uma redução adicional 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 diária de 30 minutos, nos dias 1, 2 e 3. A cisplatina é administrada como uma perfusão intravenosa no dia 1, com uma dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$, após a administração de topotecano. Este esquema terapêutico é repetido a cada 21 dias, durante seis ciclos terapêuticos ou a doença progressiva.

Doses subsequentes

Topotecano não deverá ser novamente administrado, a não ser que a contagem de neutrófilos seja maior ou igual a $1,5 \times 10^9/l$, a contagem plaquetária seja maior ou igual a $100 \times 10^9/l$ e o nível de hemoglobina seja maior ou igual 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 $25 \times 10^9/l$.

Posologia em doentes com compromisso renal

Monoterapia (Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células)

Não existem dados suficientes disponíveis para se recomendar uma dose em doentes com depuração da creatinina $< 20 \text{ ml/min}$. Dados limitados indicam que a dose deve ser reduzida em doentes com compromisso renal moderado. A dose de topotecano recomendada, em monoterapia, em doentes com carcinoma do pulmão de pequenas células e com depuração da creatinina entre 20 e 39 ml/min é de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ 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.

População pediátrica

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

Modo de administração

O topotecano 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 asséticas.

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

Topotecano está contraindicado em doentes que:

- têm história clínica de reações graves de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- estão a amamentar (ver secção 4.6)
- já têm depressão grave da medula óssea antes do início do primeiro ciclo de tratamento, evidenciada por valores-base da contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ e/ou uma contagem plaquetária $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

O topotecano tem sido associado a notificações de doença pulmonar intersticial (DPI), algumas 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 medicamentos pneumotóxicos e/ou fatores de crescimento de colónias. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas

pulmonares indicativos de DPI (por exemplo: tosse, febre, dispneia e/ou hipoxia), e o topotecano deve ser interrompido se for confirmado um novo diagnóstico de DPI.

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 em casos onde os doentes com risco aumentado de hemorragias tumorais são considerados para a terapêutica.

Como previsto, 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 capacidade de desempenho 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 ≥ 10 mg/dl) devido a cirrose, é insuficiente. Não se recomenda a utilização de topotecano neste grupo de doentes.

A um pequeno número de doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) foi-lhes administrado topotecano intravenoso a $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

O topotecano não inibe as enzimas P 450 humanas (ver secção 5.2). Num estudo populacional, a administração intravenosa 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 pode ser 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, devem 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 ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ durante 5 dias consecutivos) e cisplatina ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ no dia 1) foram administrados em 13 doentes com cancro do ovário, foi verificado um pequeno aumento na AUC (12 %, $n = 9$) e na $C_{\text{máx}}$ (23 %, $n = 11$) no dia 5. Este aumento é improvável que tenha alguma relevância clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

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

Mulheres com potencial para engravidar

O topotecano demonstrou em estudos pré-clínicos, causar letalidade embriofetal e malformações (ver secção 5.3). Tal como outros medicamentos citotóxicos, o topotecano pode causar danos fetais e por

isso mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com topotecano.

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos para estabelecimento da dose envolvendo 523 doentes com recidiva do cancro do ovário e 631 doentes com recidiva do cancro de 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 efeitos adversos de topotecano, quando administrado em associação com cisplatina, nos ensaios clínicos do cancro do colo do útero, é consistente com o observado com topotecano em monoterapia. A toxicidade hematológica total é mais baixa em doentes tratados com topotecano em associação com cisplatina, comparativamente com topotecano em monoterapia, mas é mais elevada 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, não sendo 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.

Listagem das reações adversas

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 ($< 1/10000$), incluindo comunicações isoladas e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

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

<u><i>Infeções e infestações</i></u>	
Muito frequentes:	infecção
Frequentes:	sepsis ² ² Foram notificadas mortes devido a sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4)
<u><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></u>	
Muito frequentes:	neutropenia febril neutropenia (ver Doenças Gastrointestinais abaixo) trombocitopenia anemia leucopenia
Frequentes:	pancitopénia
Desconhecidos:	hemorragia grave (associada a trombocitopénia)
<u><i>Doenças do sistema imunitário</i></u>	
Frequentes:	reação de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea
Raros:	reação anafilática angioedema urticária
<u><i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i></u>	
Muito frequentes:	anorexia (que pode ser grave)
<u><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></u>	
Raros:	doença pulmonar intersticial (por vezes fatal)
<u><i>Doenças Gastrointestinais</i></u>	
Muito frequentes:	náuseas, vômitos e diarreia (que podem ser graves) obstipação dor abdominal ¹ mucosite ¹ Foi notificada a ocorrência de colite neutropénica, incluindo colite neutropénica fatal, como complicação da neutropenia induzida pelo topotecano (ver secção 4.4).
<u><i>Afeções hepato-biliares</i></u>	
Frequentes:	hiperbilirrubinemia.
<u><i>Afeções dos tecidos subcutâneos e da pele</i></u>	
Muito frequentes:	alopécia
Frequentes:	prurido
<u><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></u>	
Muito frequentes :	pirexia astenia fadiga
Frequentes:	mal-estar
Muito Raros:	extravasão ³ .

	³ Casos de extravasão têm sido muito raramente notificados. As reações têm sido ligeiras e, de modo geral, não necessitaram de terapêutica específica.
--	---

A incidência das reações adversas acima listadas tem 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.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hematológicos

Neutropenia: Grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) observada durante o 1º ciclo em 55 % dos doentes, com duração $\geq$ sete dias em 20 % e globalmente em 77 % dos doentes (39 % dos ciclos). Neutropenia grave associada a febre ou infecção 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 infecção. Além disso, 5 % de todos os doentes tratados (1% dos ciclos) desenvolveram septicemia (ver secção 4.4).

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

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

Não Hematológicos

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

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

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

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

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

As reações de hipersensibilidade incluindo rash, urticária, edema angioneurótico, e reações anafiláticas foram notificadas raramente. Nos ensaios 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 em caso de 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: Outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01X-XI7.

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

Recidiva do CPPC

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

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

	Estudo 065		Estudo 396	
	Topotecano oral	Topotecano intravenoso	Topotecano oral	Topotecano intravenoso
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sobrevivência média (semanas) (95 % CI)	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 (%) (95 % CI)	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 (IC95 %)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = número total de doentes tratados.

IC = Intervalo de confiança.

Noutro ensaio clínico aleatorizado de fase III que comparou topotecano IV com ciclofosfamida, Adriamycin (doxorubicina) e vincristina (CAV) em doentes com recidiva do CPPC sensível, as taxas de resposta globais foram 24.3 % para topotecano comparativamente a 18.3 % para o grupo CAV. O tempo médio de progressão foi semelhante nos dois grupos (13.3 semanas e 12.3 semanas, respetivamente). A sobrevivência média para os dois grupos foi de 25,0 e 24,7 semanas, respetivamente. A taxa de risco para a sobrevivência de topotecano IV comparativamente a CAV foi de 1,04 (IC 95 % 0,78 – 1,40).

A taxa de resposta ao topotecano no programa conjunto do cancro do pulmão de pequenas células (n = 480) para doentes com recidiva de doença sensível à terapêutica de 1ª linha, foi de 20,2%. A sobrevivência média foi de 30.3 semanas [IC 95 % 27,6, 33,4].

A taxa de resposta ao topotecano 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 ensaio clínico aleatorizado, comparativo de fase III, conduzido pelo Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), topotecano adicionado a cisplatina (n = 147) foi comparado com cisplatina isolada (n = 146), para o tratamento do carcinoma do colo do útero persistente, confirmado histologicamente, recorrente ou de Fase IVB, onde o tratamento com cirurgia e/ou radioterapia não foi considerado apropriado. 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

População com intenção de tratar (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m ² d.1 q21 d.	Cisplatina 50 mg/m ² d.1 + Topotecano 0,75 mg/ m ² dx3 q21
Sobrevida (meses)	(n = 146)	(n = 147)
Média (I.C. 95 %)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Taxa de risco (I.C. 95 %)	0.76 (0.59-0.98)	
Log-rank valor p	0.033	
Doentes sem quimioterapia prévia com cisplatina		

	Cisplatina	Topotecano/Cisplatina
Sobrevida (meses)	(n = 46)	(n = 44)
Média (I.C. 95 %)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Taxa de risco (I.C. 95 %)	0.51 (0.31, 0.82)	
Doentes com quimioterapia prévia com cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/Cisplatina
Sobrevida (meses)	(n = 72)	(n = 69)
Média (I.C. 95 %)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Taxa de risco (I.C. 95 %)	0.85 (0.59, 1.21)	

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

População pediátrica

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/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 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/m²/dia com G-CSF e 1,4 mg/m²/dia sem G-CSF, num estudo farmacocinético em doentes pediátricos com tumores sólidos refratários (ver secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa de topotecano em doses de 0,5 a 1,5 mg/m² numa perfusão diária de 30 minutos durante 5 dias, o topotecano demonstrou ter uma depuração plasmática elevada de 62 l/h (SD 22), correspondendo a aproximadamente dois terços do fluxo sanguíneo hepático. O topotecano também teve um volume de distribuição elevado, de cerca de 132 l, (SD 57) e um tempo de 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.

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 inferior a 10 % para topotecano total e topotecano lactona. Um metabolito, O-glucuronidação, do topotecano e topotecano N-desmetil foram identificados na urina.

A recuperação global dos produtos de eliminação relacionados com o medicamento, após cinco 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 medicamento, 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 ($19,1 \text{ L/h/m}^2$ comparativamente a $21,3 \text{ L/h/m}^2$ ($n = 9$)) (ver secção 4.5).

A depuração plasmática em doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) diminuiu para cerca de 67 % quando comparada com um grupo controlo de doentes. A 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.

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.

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).

Pediatria

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 $1,4 \text{ mg/m}^2$ e $2,4 \text{ mg/m}^2$ em crianças (dos 2 anos 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 $2,0 \text{ mg/m}^2$ e $5,2 \text{ mg/m}^2$ em crianças ($n = 8$), adolescentes ($n = 3$) e jovens adultos ($n = 3$) com leucemia. Nestes estudos, não existiram diferenças aparentes entre a farmacocinética 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:
3 anos.

Soluções reconstituídas e diluídas

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

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. Cada frasco para injectaveis está envolvido numa capa protetora.

Topotecano Actavis está disponível em caixas de 1 frasco e 5 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis de 4 mg de Topotecano Actavis devem ser reconstituídos com 4 ml de água para injetáveis. Uma vez que Topotecano Actavis 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 uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou com uma solução de glucose 50 mg/ml (5 %) para perfusão, 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:

1. A reconstituição e a diluição do medicamento devem ser realizadas por pessoal treinado.
2. A preparação deve ser realizada numa área designada para o efeito e sob condições asséticas.
3. Devem ser utilizados materiais de proteção adequados como luvas descartáveis, óculos, avental e máscara
4. Devem ser tomadas precauções no sentido de evitar o contacto accidental do medicamento com os olhos. No caso de contacto com os olhos, lavar com grande quantidade de água. De seguida, procurar um médico para realizar uma avaliação.
5. No caso de contacto com a pele, lavar imediatamente a área afetada com bastante água. Lavar sempre as mãos após retirar as luvas.
6. As técnicas grávidas não devem trabalhar com preparações citotóxicas.
7. Devem ser tomadas precauções adequadas na eliminação dos materiais (seringas, agulhas, etc.) usadas para reconstituir e/ou diluir medicamentos citotóxicos. Qualquer porção não utilizada ou material de desperdício devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. 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. Os desperdícios líquidos deverão ser descartados com grandes quantidades de água.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islândia

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

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

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

Data da primeira autorização: 24 de julho de 2009
Data da última renovação: 6 de junho de 2014

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 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 E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos 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. Esta lista encontra-se publicada 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.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Embalagem de Cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topotecano Actavis 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão
topotecano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 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 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

VAL.

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.
Hafnarfjörður
Islândia

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

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

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

Frasco para injetáveis

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

Topotecano Actavis 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

Topotecano Actavis 4 mg pó para concentrado para solução para perfusão
topotecano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(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 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 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

VAL.

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.
Hafnarfjörður
Islândia

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

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO A DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

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

Frasco para injetáveis

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

Topotecano Actavis 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

Medicamento já não autorizado

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Topotecano Actavis 1 mg de pó para concentrado para solução para perfusão Topotecano Actavis 4 mg de 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 Topotecano Actavis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de usar Topotecano Actavis
3. Como utilizar Topotecano Actavis
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Topotecano Actavis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Topotecano Actavis e para que é utilizado

Topotecano Actavis contém a substância ativa topotecano que ajuda a eliminar células tumorais.

Topotecano Actavis 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 Topotecano Actavis é associado com medicamentos que contêm cisplatina.

2. Antes de usar Topotecano Actavis

Não use Topotecano Actavis

- se tem alergia ao topotecano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está a amamentar. Deve parar de amamentar antes de iniciar o tratamento com Topotecano Actavis;
- se o número de células sanguíneas está muito baixo.

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 Topotecano Actavis:

- se tem problemas nos rins. A sua dose de Topotecano Actavis poderá ter de ser ajustada. Topotecano Actavis não está recomendado em caso de problemas graves nos rins;
- se tem problemas no fígado. Topotecano Actavis 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”.

Topotecano Actavis 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 Topotecano Actavis

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

Gravidez e aleitamento

Topotecano Actavis 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 utilizado contraceção eficaz para evitar a gravidez/ ser pai de uma criança durante o tratamento. 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 Topotecano Actavis.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

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

Topotecano Actavis 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 Topotecano Actavis

A sua dose de Topotecano Actavis vai depender:

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

Adultos

Cancro do pulmão de pequenas células

A dose usual é de 1,5 mg por m^2 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^2 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, Topotecano Actavis 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 a sua dose, com base na sua função renal.

Como é preparado o Topotecano Actavis

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 Topotecano Actavis é administrado

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

Caso lhe seja administrado demasiado Topotecano Actavis

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*).

Topotecano Actavis 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 Topotecano Actavis 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 (vómitos), diarreia; dores de estômago; prisão de ventre

- Inflamação da mucosa da boca e do trato digestivo.
- Febre
- Infecções
- 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 dano e.

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 Topotecano Actavis.

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 Topotecano Actavis

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.

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°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°C , a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

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 Topotecano Actavis

- 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.

Qual o aspeto de Topotecano Actavis e conteúdo da embalagem

Topotecano Actavis 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. Cada frasco para injetáveis está envolvido numa capa protetora.

Embalagens:

1 x 1 frasco para injetáveis de 1 mg; 1 x 5 frascos para injetáveis de 1 mg

1 x 1 frasco para injetáveis de 4 mg; 1 x 5 frascos para injetáveis de 4 mg

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

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

ALL-in-1 bvba

Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Lietuva

UAB “Actavis Baltics”

Tel: +370 5 260 9615

България

Актавис ЕАД

Тел.: +359 2 9321 680

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Česká republika

Actavis CZ a.s.

Tel: +420 251 113 002

Magyarország

Actavis Hungary Kft.

Tel.: +36 1 501 7001

Danmark

Actavis A/S

Tlf: +45 72 22 30 00

Malta

Actavis Ltd.

Tel: +35621693533

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG

Nederland

Actavis B.V.

Telefon: +49 (0)89 558909 0

Tel: +31 35 54 299 33

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 1 615 015

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296392601

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

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

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

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

Topotecano Actavis

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Orientações para o manuseamento e eliminação de agentes antineoplásicos

1. A reconstituição e a diluição do medicamento devem ser realizadas por pessoal treinado.
2. A preparação deve ser realizada numa área designada para o efeito e sob condições asséticas.
3. Devem ser utilizados materiais de proteção adequados como luvas descartáveis, óculos, avental e máscara
4. Devem ser tomadas precauções no sentido de evitar o contacto accidental do medicamento com os olhos. No caso de contacto com os olhos, lavar com grande quantidade de água. De seguida, procurar um médico para realizar uma avaliação.
5. No caso de contacto com a pele, lavar imediatamente a área afetada com bastante água. Lavar sempre as mãos após retirar as luvas.
6. As técnicas grávidas não devem trabalhar com preparações citotóxicas.
7. Devem ser tomadas precauções adequadas na eliminação dos materiais (seringas, agulhas, etc.) usadas para reconstituir e/ou diluir medicamentos citotóxicos. Qualquer porção não utilizada ou material de desperdício devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

Reconstituição e diluição antes da administração

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

- Topotecano Actavis 1 mg com 1,1 ml de água para preparações injetáveis (uma vez que contém 10 % de sobrecarga de enchimento)
- Topotecano Actavis 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 solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) ou com solução de perfusão de glucose 50 mg/ml (5 %), para que se obtenha uma concentração final entre 25 e 50 microgramas por mililitro na solução de perfusão, por exemplo:

	Volume para 25 microgramas/ml de solução	Volume para 50 microgramas/ml de solução
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 24 horas a 2 a 8°C , 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 ± 2 °C durante 12 horas e 24 horas respectivamente 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 °C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

Eliminação

Qualquer porção não utilizada ou material de desperdício devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. 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. Os desperdícios líquidos deverão ser descartados com grandes quantidades de água.

Medicamento já não autorizado