

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topotecano Eagle 3 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 3 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).

Cada frasco para injectáveis unidose de 1 ml contém 3 mg de topotecano.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução transparente amarela clara a cor-de-laranja, pH $\leq 1,2$.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O topotecano, em monoterapia, é 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 1.^a linha não é considerada apropriada (ver secção 5.1).

O topotecano, em associação com cisplatina, é indicado no tratamento de doentes com carcinoma recorrente do colo do útero após radioterapia e em doentes com doença de estadió IVB. Doentes com exposição prévia a cisplatina requerem um intervalo sustentado livre de tratamento para justificar o tratamento com a associação (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Quando utilizado em associação com cisplatina, deve consultar-se o Resumo das Características do Medicamento da cisplatina.

Antes da administração do primeiro ciclo terapêutico com topotecano, os doentes 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

O topotecano não deverá voltar a ser administrado a menos que a contagem de neutrófilos seja $\geq 1 \times 10^9/l$, a contagem plaquetária seja $\geq 100 \times 10^9/l$ e o nível de hemoglobina seja $\geq 9 \text{ g/dl}$ (se necessário, após transfusão).

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

Se for escolhida a redução de dose para doentes que apresentem neutropenia grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) durante sete ou mais dias, ou neutropenia grave associada a febre ou infecção, 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 $25 \times 10^9/l$. Nos 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 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 ou até doença progressiva.

Doses subsequentes

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

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

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

Os dados disponíveis são insuficientes 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 ovário ou 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 do cancro do colo do útero, a terapêutica apenas foi iniciada em doentes com creatinina sérica $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Se, durante a terapêutica de associação topotecano/cisplatina, os valores de creatinina sérica excederem $1,5 \text{ mg/dl}$, é recomendado que seja consultado o Resumo das Características do Medicamento para mais informações sobre a redução de dose/continuação de cisplatina.

Se a cisplatina for interrompida, não existem dados suficientes quanto à continuação da monoterapia com topotecano em doentes com cancro do colo do útero.

População pediátrica

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

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).

A concentração de topotecano no frasco para injectáveis de 1 ml é diferente (3 mg/ml) da de outros medicamentos contendo topotecano. É importante que o Topotecano Eagle seja adequadamente diluído antes de ser administrado (ver secção 6.6).

Ter em atenção a concentração, caso contrário, poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

O Topotecano Eagle contém uma concentração mais elevada da dose (3 mg/ml) do que a existente noutros medicamentos contendo topotecano para perfusão intravenosa (habitualmente 1 mg/ml). O Topotecano Eagle tem de ser diluído para uma concentração final entre 25 µg/ml e 50 µg/ml (ver secção 6.6 para as instruções de diluição do medicamento).

4.3 Contra-indicações

O topotecano está contra-indicado em doentes que:

- têm história de hipersensibilidade grave à substância activa ou a qualquer um dos excipientes
- 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 $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Topotecano Eagle tem de ser adequadamente diluído antes da utilização. A concentração de topotecano no Topotecano Eagle é diferente da de outros medicamentos contendo topotecano (ver secção 6.6 para as instruções de diluição do medicamento).

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

O Topotecano Eagle contém uma concentração mais elevada da dose (3 mg/ml) do que a existente noutros medicamentos contendo topotecano para perfusão intravenosa (habitualmente 1 mg/ml). O Topotecano Eagle tem de ser diluído para uma concentração final entre 25 µg/ml e 50 µg/ml (ver secção 6.6 para as instruções de diluição do medicamento).

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 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 fatais (ver secção 4.8). Os factores de risco subjacentes incluem história de DPI, fibrose pulmonar, cancro do pulmão, exposição torácica à radiação e o uso de medicamentos pneumotóxicos e/ou factores de crescimento de colónias. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI (por exemplo: tosse, febre, dispneia e/ou hipoxia), e o topotecano deve ser interrompido se for confirmado um novo diagnóstico de DPI.

O topotecano em monoterapia e o topotecano em associação com cisplatina são frequentemente associados a trombocitopenia clinicamente relevante. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve topotecano, por exemplo, em casos em que os doentes com risco aumentado de hemorragia tumoral são considerados para a terapêutica.

Como previsto, os doentes com mau *performance status* ($PS > 1$) têm uma menor taxa de resposta e uma maior incidência de complicações tais como febre, infecção e sepsis (ver secção 4.8). É importante a correcta avaliação do *performance status* na altura da administração da terapêutica, para assegurar que os doentes não regrediram para *performance status* 3.

A experiência da utilização de topotecano em doentes com compromisso grave da função renal (depuração da creatinina $< 20\text{ml/min}$) ou com compromisso grave da função hepática (bilirrubina sérica $\geq 10\text{ mg/dl}$) devida 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 administrado topotecano intravenoso a 1,5 mg/m² 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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos de interacção farmacocinética *in vivo* no ser humano.

O topotecano não inibe as enzimas P450 humanas (ver secção 5.2). Num estudo populacional por via intravenosa, a administração concomitante de granisetrom, ondansetrom, morfina ou corticosteróides não pareceu ter um efeito significativo na farmacocinética do topotecano total (formas activa e inactiva).

Quando o topotecano é associado a outros quimioterápicos poderá ser necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a melhorar a tolerabilidade. Contudo, ao associar platinos, existe uma interacção sequencial dependente distinta, dependendo se o composto de platina é administrado no dia 1 ou 5 do regime terapêutico de topotecano. Se a cisplatina ou carboplatina for administrada no dia 1 do regime de topotecano, devem ser prescritas doses mais baixas de cada um dos compostos de forma a melhorar a tolerabilidade, comparativamente às doses de cada composto que podem ser administradas se o composto de platina for administrado no dia 5 do regime terapêutico com topotecano.

Quando o topotecano (0,75 mg/m²/dia durante 5 dias consecutivos) e a cisplatina (60 mg/m²/dia no dia 1) foram administrados em 13 doentes com cancro do ovário, verificou-se um pequeno aumento na AUC (12 %, n=9) e na C_{max} (23 %, n=11) no dia 5. É improvável que este aumento tenha relevância clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos clínicos para estabelecimento da dose envolvendo 523 doentes com recidiva do cancro do ovário e 631 doentes com recidiva do cancro do pulmão de pequenas células, verificou-se que a toxicidade dose-limitante do 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 acontecimentos adversos do 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.

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

Apresentam-se seguidamente os dados integrados de segurança, para topotecano em monoterapia.

As reacções adversas estão listadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta (todos os acontecimentos notificados). As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$);

frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10000$), incluindo notificações 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.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes: neutropenia febril, neutropenia (ver Doenças gastrointestinais), trombocitopenia, anemia, leucopenia

Frequentes: pancitopenia

Desconhecidas: hemorragia grave (associada com trombocitopenia)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: doença pulmonar intersticial (alguns casos foram fatais)

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas, vômitos e diarreia (que podem ser graves), obstrução, dor abdominal¹ e mucosite.

¹Foi notificada a ocorrência de colite neutropenica, incluindo colite neutropenica fatal, como complicações da neutropenia induzida pelo topotecano (ver secção 4.4)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: alopecia

Frequentes: prurido

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: anorexia (que pode ser grave)

Infecções e infestações

Muito frequentes: infecções

Frequentes: sepsis²

²Foram notificadas mortes devido a sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e reacções no local de administração

Muito frequentes: picada, astenia, fadiga

Frequentes: mal estar

Muito raros: extravasão³

³Foram notificados muito raramente casos de extravasão. As reacções foram ligeiras e, de modo geral, não necessitaram de terapêutica específica.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reacção de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea

Raros: reacções anafiláticas, angioedema, urticária

Afecções hepatobiliares

Frequentes: hiperbilirrubinemia

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

As frequências associadas com os acontecimentos adversos hematológicos e não-hematológicos, abaixo listadas, representam os acontecimentos adversos considerados relacionados/possivelmente relacionados com a terapêutica de topotecano.

Hematológicos

Neutropenia: Grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) 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 %, respectivamente.

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 %, respectivamente.

Observou-se alopecia total ou marcada em 20 % 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 reacções de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, urticária, edema angioneurótico, e reacções anafiláticas foram notificadas raramente. Nos ensaios clínicos, foi relatado erupção cutânea em 4 % dos doentes e prurido em 1,5 %.

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com topotecano. As principais complicações de uma sobredosagem são, previsivelmente, supressão da medula óssea e mucosite.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros antineoplásicos, código ATC: L01XX17.

A actividade 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 + BSC, 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 tratadas com topotecano + BSC foi de 25,9 semanas (IC 95 % 18,3, 31,6) comparativamente a 13,9 semanas (IC 95 % 11,1, 18,6) para doentes a receber BSC isolado ($p=0,0104$).

As auto-notificações dos doentes sobre os seus sintomas, usando uma avaliação sem ocultação demonstraram uma tendência consistente para o benefício dos sintomas com topotecano oral + 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 intravenoso

	Estudo 065		Estudo 396	
	Topotecano oral	Topotecano intravenoso	Topotecano oral	Topotecano intravenoso
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sobrevivência média (semanas)	32,3	25,1	33,0	35,0
(IC 95 %)	(26,3, 40,9)	(21,1, 33,0)	(29,1, 42,4)	(31,0, 37,1)
Risco relativo (IC 95 %)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Taxa de resposta (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(IC 95 %)	(11,6, 34,5)	(5,3, 24,3)	(12,2, 24,4)	(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)	14,9	13,1	11,9	14,6
(IC 95 %)	(8,3, 21,3)	(11,6, 18,3)	(9,7, 14,1)	(13,3, 18,9)
Risco relativo (IC 95 %)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = número total de doentes tratados.

IC = Intervalo de confiança.

Noutro ensaio clínico randomizado de fase III que comparou topotecano intravenoso 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, respectivamente). A sobrevivência média para os dois grupos foi de 25,0 e 24,7 semanas, respectivamente. 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 numa população de doentes com CPPC refractário (aqueles que não respondem à terapêutica de 1ª linha) foi de 4,0 %.

Carcinoma do Colo do Útero

Num ensaio clínico randomizado, 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. O topotecano adicionado a cisplatina teve um benefício estatisticamente significativo na sobrevivência global, em relação à cisplatina em monoterapia, após ajuste para análises interinas (Log-rank p=0,033).

Tabela 2. Resultados do Estudo GOG-0179

População com intenção de tratar (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m ² d.1 q21 d.	Cisplatina 50 mg/m ² d.1 + Topotecano 0,75 mg/m ² dx3 q21
Sobrevivência (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 Quimiorradioterapia Prévia com Cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/cisplatina
Sobrevivência (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 Quimiorradioterapia Prévia com Cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/cisplatina
Sobrevivência (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 sobrevivência 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 sobrevivência 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

O topotecano também foi avaliado na população pediátrica, contudo, os dados de eficácia e segurança disponíveis são limitados.

Num estudo aberto envolvendo crianças (n=108, escalão etário: crianças até aos 16 anos de idade) com tumores sólidos recorrentes ou progressivos, o topotecano foi administrado numa dose inicial de 2,0

mg/m², como perfusão de 30 minutos durante 5 dias, repetido a cada 3 semanas com uma duração de tratamento até 1 ano, dependendo da resposta à terapêutica. Os tumores incluídos foram: Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo, neuroblastoma, osteoblastoma e rhabdomyosarcoma. A actividade antitumoral foi principalmente demonstrada em doentes com neuroblastoma. A toxicidade de topotecano em doentes pediátricos com tumores sólidos, recorrentes ou refractários, 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 %) respectivamente. 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 refractários (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 homogénea.

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-desmetilo, que demonstrou, num ensaio celular, ter uma actividade semelhante ou inferior ao 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. Foram identificados na urina um metabolito resultante da O-glucuronidação do topotecano e o topotecano N-desmetilo.

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 intravenosa administrada. Aproximadamente, 51 % foi excretado como topotecano total e 3 % foi excretado como topotecano N-desmetilo, na urina. A eliminação fecal de topotecano total foi de 18 %, enquanto que a eliminação fecal de topotecano N-desmetilo foi de 1,7 %. No geral, o metabolito N-desmetilo teve um contributo médio de menos de 7 % (intervalo de 4-9 %), do total dos produtos de eliminação relacionados com o medicamento, detectados na urina e fezes. A quantidade de topotecano-O-glucuronido e N-desmetilo topotecano-O-glucuronido na urina foi inferior a 2,0 %.

Dados *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos indicaram a formação de pequenas quantidades de topotecano N-desmetilado. *In vitro*, 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 activa e inactiva) 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 o 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 factores incluindo a idade, peso e ascite não tiveram efeito significativo sobre a depuração do topotecano total (formas activa e inactiva).

População pediátrica

A farmacocinética de topotecano, quando administrado como uma perfusão de 30 minutos durante 5 dias foi avaliada em dois estudos. Um dos estudos incluiu um intervalo de dose entre 1,4 mg/m² e 2,4 mg/m² em crianças (dos 2 aos 12 anos, n=18), adolescentes (dos 12 aos 16 anos, n=7) e jovens adultos (dos 16 aos 21 anos, n=9) com tumores sólidos refractários. 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 do topotecano em crianças, adolescentes e jovens adultos com tumores sólidos ou leucemia, contudo, os dados obtidos são demasiado limitados para se obter conclusões definitivas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Resultante do seu mecanismo de acção, 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 super-ovulação e um aumento ligeiro na perda de pré-implantações.

Não foi determinado o potencial carcinogénico do topotecano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH)
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frascos para injectáveis antes da abertura
18 meses.

Solução diluída

De um ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, regra geral, não devem ultrapassar as 24 horas a 20 °C – 25 °C em condições de iluminação ambiente normais.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

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

Para informações sobre as condições de conservação do medicamento depois de aberto e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de vidro transparente de tipo 1, com tampa cinzenta de borraça butílica e selo de alumínio, com cápsula de fecho azul de tipo *flip-off* de polipropileno e anel anelado, contendo 1 ml de concentrado.

Cada embalagem contém 1 frasco para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

Deverão ser adoptados os procedimentos normais de manipulação e eliminação correctas de medicamentos anticancerosos, nomeadamente:

- Os técnicos devem ser treinados na técnica de diluição do medicamento.
- As técnicas grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam este medicamento devem usar vestuário de protecção incluindo máscara, óculos de protecção e luvas durante a diluição.
- Todo o material utilizado na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdício de alto risco para incineração a alta temperatura. Os desperdícios líquidos deverão ser descartados com grandes quantidades de água.
- O contacto accidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.

Instruções de diluição

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

O concentrado Topotecano Eagle é uma solução amarela clara a cor-de-laranja contendo 3 mg/ml de topotecano, que representa uma concentração superior à encontrada noutros medicamentos contendo topotecano para perfusão intravenosa.

Solicita-se ao utilizador que comunique quaisquer erros de medicação.

Deve utilizar-se o seguinte quadro de dosagem como referência:

Instruções para a Preparação para Administração Intravenosa no Cancro do Pulmão de Pequenas Células

Área de superfície corporal (m ²)	Para a dose recomendada de '1,5 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '1,25 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '1,0 mg/m ² '	
	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Medicamento já não autorizado

Instruções para a Preparação para Administração Intravenosa no Cancro do Colo do Útero

Área de superfície corporal (m ²)	Para a dose recomendada de '0,75 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '0,60 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '0,45 mg/m ² '	
	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,66
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

É necessária uma diluição subsequente de Topotecano Eagle com uma solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 % p/v) ou uma solução injectável de glicose 50 mg/ml (5 % p/v) para que se obtenha uma concentração final de topotecano entre 25 µg/ml e 50 µg/ml na solução a administrar por perfusão ao doente. A diluição deve efectuar-se sob condições rigorosas de assépsia (ex.: Câmara de Fluxo Laminar).

Eliminação

O Topotecano Eagle 3 mg/ml destina-se a uma utilização única. O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

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

EU/1/11/744/001

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

Data da primeira autorização: 22/12/2011

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 Eagle 15 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 3 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato)

Cada frasco para injectáveis multidose de 5 ml contém 15 mg de topotecano.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução transparente amarela clara a cor-de-laranja, pH $\leq 1,2$.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O topotecano, em monoterapia, é indicado no tratamento de doentes com recidiva do cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) para os quais o tratamento com um regime de 1ª linha não é considerada apropriada (ver secção 5.1).

O topotecano, em associação com cisplatina, é indicado no tratamento de doentes com carcinoma recorrente do colo do útero após radioterapia e em doentes com doença de estadió IVB. Doentes com exposição prévia a cisplatina requerem um intervalo sustentado livre de tratamento para justificar o tratamento com a associação (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Quando utilizado em associação com cisplatina, deve consultar-se o Resumo das Características do Medicamento da Cisplatina.

Antes da administração do primeiro ciclo terapêutico com topotecano, os doentes 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

O topotecano não deverá voltar a ser administrado a menos que a contagem de neutrófilos seja $\geq 1 \times 10^9/l$, a contagem plaquetária seja $\geq 100 \times 10^9/l$ e o nível de hemoglobina seja $\geq 9 \text{ g/dl}$ (se necessário, após transfusão).

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

Se for escolhida a redução 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 infecção, 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 $25 \times 10^9/l$. Nos 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 para controlar acontecimentos 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 ou até doença progressiva.

Doses subsequentes

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

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

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

Os dados disponíveis são insuficientes 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 ovário ou 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 do cancro do colo do útero, a terapêutica apenas foi iniciada em doentes com creatinina sérica $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Se, durante a terapêutica de associação topotecano/cisplatina, os valores de creatinina sérica excederem $1,5 \text{ mg/dl}$, é recomendado que seja consultado o Resumo das Características do Medicamento para mais informações sobre a redução de dose/continuação de cisplatina.

Se a cisplatina for interrompida, não existem dados suficientes quanto à continuação da em monoterapia com topotecano 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 (ver secções 5.1 e 5.2).

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).

A concentração de topotecano no frasco para injectáveis de 5 ml é diferente (3 mg/ml) da de outros medicamentos contendo topotecano. É importante que o Topotecano Eagle seja adequadamente diluído antes de ser administrado (ver secção 6.6).

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

O Topotecano Eagle contém uma concentração mais elevada da dose (3 mg/ml) do que a existente noutros medicamentos contendo topotecano para perfusão intravenosa (habitualmente 1 mg/ml). O Topotecano Eagle tem de ser diluído para uma concentração final entre 25 µg/ml e 50 µg/ml (ver secção 6.6 para as instruções de diluição do medicamento).

4.3 Contra-indicações

O topotecano está contra-indicado em doentes que:

- têm história de hipersensibilidade grave à substância activa ou a qualquer um dos excipientes
- 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 $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Topotecano Eagle tem de ser adequadamente diluído antes da utilização. A concentração de topotecano no Topotecano Eagle é diferente da de outros medicamentos contendo topotecano (ver secção 6.6 para as instruções de diluição do medicamento).

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

O Topotecano Eagle contém uma concentração mais elevada da dose (3 mg/ml) que a existente noutros medicamentos para perfusão intravenosa (habitualmente 1 mg/ml). O Topotecano Eagle tem de ser diluído para uma concentração final entre 25 µg/ml e 50 µg/ml (ver secção 6.6 para as instruções de diluição do medicamento).

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 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 fatais (ver secção 4.8). Os factores de risco subjacentes incluem história de DPI, fibrose pulmonar, cancro do pulmão, exposição torácica à radiação e o uso de medicamentos pneumotóxicos e/ou factores de crescimento de colónias. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI (por exemplo: tosse, febre, dispneia e/ou hipoxia), e o topotecano deve ser interrompido se for confirmado um novo diagnóstico de DPI.

O topotecano em monoterapia e o topotecano em associação com cisplatina são frequentemente associados a trombocitopenia clinicamente relevante. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve topotecano, por exemplo, em casos em que os doentes com risco aumentado de hemorragia tumoral são considerados para a terapêutica.

Como previsto, os doentes com mau *performance status* ($PS > 1$) têm uma menor taxa de resposta e uma maior incidência de complicações tais como febre, infecção e sepsis (ver secção 4.8). É importante a correcta avaliação do *performance status* na altura da administração da terapêutica, para assegurar que os doentes não regrediram para *performance status* 3.

A experiência da utilização de topotecano em doentes com compromisso grave da função renal (depuração da creatinina < 20 ml/min) ou com compromisso grave da função hepática (bilirrubina sérica ≥ 10 mg/dl) devida a cirrose é insuficiente. Não se recomenda a utilização de topotecano neste grupo de doentes.

A um pequeno número de doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) foi administrado topotecano intravenoso a $1,5$ mg/m² 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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos de interacção farmacocinética *in vivo* no ser humano.

O topotecano não inibe as enzimas P450 humanas (ver secção 5.2). Num estudo populacional por via intravenosa, a administração concomitante de granisetrom, ondansetrom, morfina ou corticosteróides não pareceu ter um efeito significativo sobre a farmacocinética do topotecano total (formas activa e inactiva).

Quando o topotecano é associado a outros quimioterápicos poderá ser necessária a redução da dose de cada um dos medicamentos, de forma a melhorar a tolerabilidade. Contudo, ao associar platinos, existe uma interacção sequencial dependente distinta, dependendo se o composto de platina é administrado no dia 1 ou 5 do regime terapêutico de topotecano. Se a cisplatina ou carboplatina for administrada no dia 1 do regime de topotecano, devem ser prescritas doses mais baixas de cada um dos compostos de forma a melhorar a tolerabilidade, comparativamente às doses de cada composto que podem ser administradas se o composto de platina for administrado no dia 5 do regime com topotecano.

Quando o topotecano ($0,75$ mg/m²/dia durante 5 dias consecutivos) e a cisplatina (60 mg/m²/dia no dia 1) foram administrados em 13 doentes com cancro do ovário, verificou-se um pequeno aumento na AUC (12 %, $n=9$) e na C_{max} (23 %, $n=11$) no dia 5. É improvável que este aumento tenha relevância clínica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos clínicos para estabelecimento da dose envolvendo 523 doentes com recidiva do cancro do ovário e 631 doentes com recidiva do cancro do pulmão de pequenas células, verificou-se que a toxicidade dose-limitante do 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 acontecimentos adversos do 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.

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

Apresentam-se seguidamente os dados integrados de segurança, para topotecano em monoterapia.

As reacções adversas estão listadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta (todos os acontecimentos notificados). As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$);

frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10000$), incluindo notificações 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.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito frequentes: neutropenia febril, neutropenia (ver Doenças gastrointestinais), trombocitopenia, anemia, leucopenia

Frequentes: pancitopenia

Desconhecidas: hemorragia grave (associada com trombocitopenia)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: doença pulmonar intersticial (alguns casos foram fatais)

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas, vômitos e diarreia (que podem ser graves), obstrução, dor abdominal¹, e mucosite

¹Foi notificada a ocorrência de colite neutropenica, incluindo colite neutropenica fatal, como complicações da neutropenia induzida pelo topotecano (ver secção 4.4)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: alopecia

Frequentes: prurido

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: anorexia (que pode ser grave)

Infecções e infestações

Muito frequentes: infecções

Frequentes: sepsis²

²Foram notificadas mortes devido a sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e reacções no local de administração

Muito frequentes: dor, náusea, astenia, fadiga

Frequentes: mal estar

Muito raros: extravasão³.

³Foram notificados muito raramente, casos de extravasão têm sido muito raramente notificados. As reacções foram ligeiras e, de modo geral, não necessitaram de terapêutica específica.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reacção de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea

Raros: reacções anafiláticas, angioedema, urticária

Afecções hepatobiliares

Frequentes: hiperbilirrubinemia

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

As frequências associadas com os acontecimentos adversos hematológicos e não-hematológicos, abaixo listadas, representam os acontecimentos adversos considerados relacionados/possivelmente relacionados com a terapêutica de topotecano.

Hematológicos

Neutropenia: Grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) 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 7 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 foram raras, 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 %, respectivamente.

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 %, respectivamente.

Observou-se alopecia total ou marcada em 20 % 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 reacções de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, urticária, edema angioneurótico, e reacções anafiláticas foram notificadas raramente. Nos ensaios clínicos, foi relatado erupção cutânea em 4 % dos doentes e prurido em 1,5 %.

4.9 Sobredosagem

Não existe nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem com topotecano. As principais complicações de uma sobredosagem são, previsivelmente, supressão da medula óssea e mucosite.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros antineoplásicos, código ATC: L01XX17.

A actividade 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 + BSC, 90 dias para BSC) e para os quais o tratamento com quimioterapia intravenosa não foi considerada 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 tratadas com topotecano + BSC foi de 25,9 semanas (IC 95 % 18,3, 31,6) comparativamente a 13,9 semanas (IC 95 % 11,1, 18,6) para doentes a receber BSC isolado ($p=0,0104$).

As auto-notificações dos doentes sobre os seus sintomas, usando uma avaliação sem ocultação demonstraram uma tendência consistente para o benefício dos sintomas com topotecano oral + 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 intravenoso

	Estudo 065		Estudo 396	
	Topotecano oral	Topotecano intravenoso	Topotecano oral	Topotecano intravenoso
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sobrevivência média (semanas) (IC 95 %)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Risco relativo (IC 95 %)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Taxa de resposta (%) (IC 95 %)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Diferença na taxa de resposta (IC 95 %)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Tempo médio até progressão (semanas) (IC 95 %)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Risco relativo (IC 95 %)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = número total de doentes tratados.

IC = Intervalo de confiança.

Noutro ensaio clínico randomizado de fase III que comparou topotecano intravenoso 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, respectivamente). A sobrevivência média para os dois grupos foi de 25,0 e 24,7 semanas, respectivamente. 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 numa população de doentes com CPPC refractário (aqueles que não respondem à terapêutica de 1ª linha) foi de 4,0 %.

Carcinoma do Colo do Útero

Num ensaio clínico randomizado, 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. O topotecano adicionado a cisplatina teve um benefício estatisticamente significativo na sobrevivência global, em relação à cisplatina em monoterapia, após ajuste para análises interinas (Log-rank p=0,033).

Tabela 2. Resultados do Estudo GOG-0179

População com intenção de tratar (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m ² d.1 q21 d.	Cisplatina 50 mg/m ² d.1 + Topotecano 0,75mg/m ² dx3 q21
Sobrevivência (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 Quimiorradioterapia Prévia com Cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/cisplatina
Sobrevivência (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 Quimiorradioterapia Prévia com Cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/cisplatina
Sobrevivência (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 sobrevivência 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 sobrevivência 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

O topotecano também foi avaliado na população pediátrica, contudo, os dados de eficácia e segurança disponíveis são limitados.

Num estudo aberto envolvendo crianças (n=108, escalão etário: crianças até aos 16 anos de idade) com tumores sólidos recorrentes ou progressivos, o topotecano foi administrado numa dose inicial de

2,0 mg/m², como perfusão de 30 minutos durante 5 dias, repetido a cada 3 semanas com uma duração de tratamento até 1 ano, dependendo da resposta à terapêutica. Os tumores incluídos foram: Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo, neuroblastoma, osteoblastoma e rabdomiosarcoma. A actividade antitumoral foi principalmente demonstrada em doentes com neuroblastoma. A toxicidade de topotecano em doentes pediátricos com tumores sólidos, recorrentes ou refractários, 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 %) respectivamente. 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 refractários (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 homogénea.

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-desmetilo, que demonstrou, num ensaio celular, ter uma actividade semelhante ou inferior ao 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. Foram identificados na urina um metabolito resultante da O-glucuronidação do topotecano e o topotecano N-desmetilo.

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 intravenosa administrada. Aproximadamente, 51 % foi excretado como topotecano total e 3 % foi excretado como topotecano N-desmetilo, na urina. A eliminação fecal de topotecano total foi de 18 %, enquanto que a eliminação fecal de topotecano N-desmetilo foi de 1,7 %. No geral, o metabolito N-desmetilo teve um contributo médio de menos de 7 % (intervalo de 4-9 %), do total dos produtos de eliminação relacionados com o medicamento, detectados na urina e fezes. A quantidade de topotecano-O-glucuronido e N-desmetilo topotecano-O-glucuronido na urina foi inferior a 2,0 %.

Dados *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos indicaram a formação de pequenas quantidades de topotecano N-desmetilado. *In vitro*, 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 activa e inactiva) 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 o 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 factores incluindo a idade, peso e ascite não tiveram efeito significativo sobre a depuração do topotecano total (formas activa e inactiva).

População pediátrica

A farmacocinética de topotecano, quando administrado como uma perfusão de 30 minutos durante 5 dias foi avaliada em dois estudos. Um dos estudos incluiu um intervalo de dose entre 1,4 mg/m² e 2,4 mg/m² em crianças (dos 2 aos 12 anos, n=18), adolescentes (dos 12 aos 16 anos, n=9) e jovens adultos (dos 16 aos 21 anos, n=9) com tumores sólidos refractários. 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 do topotecano em crianças, adolescentes e jovens adultos com tumores sólidos ou leucemia, contudo, os dados obtidos são demasiado limitados para se obter conclusões definitivas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Resultante do seu mecanismo de acção, 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 super-ovulação e um aumento ligeiro na perda de pré-implantações.

Não foi determinado o potencial carcinogénico do topotecano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH)
Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frascos para injectáveis antes da abertura
3 anos.

Frascos para injectáveis depois da primeira abertura

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 14 dias quando conservado entre 20 °C – 25 °C dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

De um ponto de vista microbiológico, após a abertura, o medicamento pode ser conservado a 20 °C – 25 °C durante 14 dias, no máximo. Outros tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Solução diluída

De um ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, regra geral, não devem ultrapassar as 24 horas a 20 °C – 25 °C em condições de iluminação ambiente normais.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

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

Para informações sobre as condições de conservação do medicamento depois de aberto e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de vidro transparente de tipo 1, com tampa cinzenta de borracha butílica, selo de alumínio, cápsula de fecho amarela de tipo *flip-off* de polipropileno e anel amarelo, contendo 5 ml de concentrado.

Cada embalagem contém 1 frasco para injectáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

Deverão ser adoptados os procedimentos normais de manipulação e eliminação correctas de medicamentos anticancerosos, nomeadamente:

- Os técnicos devem ser treinados na técnica de diluição do medicamento.
- As técnicas grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam este medicamento devem usar vestuário de protecção incluindo máscara, óculos de protecção e luvas, durante a diluição.
- Todo o material utilizado na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdício de alto risco para incineração a alta temperatura. Os desperdícios líquidos deverão ser descartados com grandes quantidades de água.
- O contacto accidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.

Instruções de diluição

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

O concentrado Topotecano Eagle é uma solução amarela clara a cor-de-laranja contendo 3 mg/ml de topotecano, que representa uma concentração superior à encontrada noutros medicamentos contendo topotecano para perfusão intravenosa.

Solicita-se ao utilizador que comunique quaisquer erros de medicação.

Deve utilizar-se o seguinte quadro de dosagem como referência:

Instruções para a Preparação para Administração Intravenosa no Cancro do Pulmão de Pequenas Células

Área de superfície corporal (m ²)	Para a dose recomendada de '1,5 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '1,25 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '1,0 mg/m ² '	
	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,60	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Medicamento já não autorizado

Instruções para a Preparação para Administração Intravenosa no Cancro do Colo do Útero

Área de superfície corporal (m ²)	Para a dose recomendada de '0,75 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '0,60 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '0,45 mg/m ² '	
	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,66
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

É necessária uma diluição subsequente de Copotecano Eagle com uma solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 % p/v) ou uma solução injectável de glicose 50 mg/ml (5 % p/v) para que se obtenha uma concentração final de topotecano entre 25 µg/ml e 50 µg/ml na solução a administrar por perfusão ao doente. A diluição deve efectuar-se sob condições rigorosas de assépsia (ex.: Câmara de Fluxo Laminar).

Eliminação

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

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

EU/1/11/744/002

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

Data da primeira autorização: 22/12/2011

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

ANEXO II

- A. TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

A TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Reino Unido

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

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado

Plano de Gestão de Risco

O Titular da AIM deve efectuar as actividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer actualizações subsequentes do PGR adoptadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a actualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

RPS

O ciclo do RPS do medicamento deverá seguir um ciclo semestral até decisão contrária, por parte do do CHMP.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Antes do lançamento do medicamento em cada Estado-Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar os conteúdos e o formato de uma Comunicação de Informação de Segurança com as autoridades nacionais competentes, incluindo a necessidade e o planeamento de qualquer Comunicação de Informação de Segurança de seguimento, bem como a lista de distribuição dessas informações.

O titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá garantir que, na altura do lançamento, todos os profissionais de saúde que se prevê venham a usar e/ou a prescrever Topotecano Eagle tenham recebido uma Comunicação de Informação de Segurança.

A Comunicação de Informação de Segurança deve conter o seguinte:

- O risco de erros na medicação devidos à concentração mais elevada do medicamento em relação à concentração após diluição do medicamento original e as suas consequências potencialmente fatais.
- Uma referência ao anel do frasco para injectáveis como aviso visual desta diferença e a instrução de que este não deve ser removido em qualquer circunstância.
- Os efeitos previstos da sobredosagem (por exemplo, supressão da medula óssea).
- Um encorajamento à comunicação de erros de medicação efectivos e quaisquer eventos de segurança que possam ser consequência de um erro de medicação.
- Um formulário para a comunicação de erros de medicação.

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR
frasco para injectáveis 1 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topotecano Eagle 3 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão
topotecano

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

Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 3 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).
Cada frasco para injectáveis contém 3 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato) em 1 ml de concentrado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido clorídrico (E507)
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injectáveis

5. MODO E VIA (S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Consultar o folheto informativo quanto ao tempo de conservação do medicamento diluído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco para injectáveis 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

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido

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

EU/1/11/744/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À 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 INJECTÁVEIS 1 ml

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

Topotecano Eagle 3 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão
topotecano
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

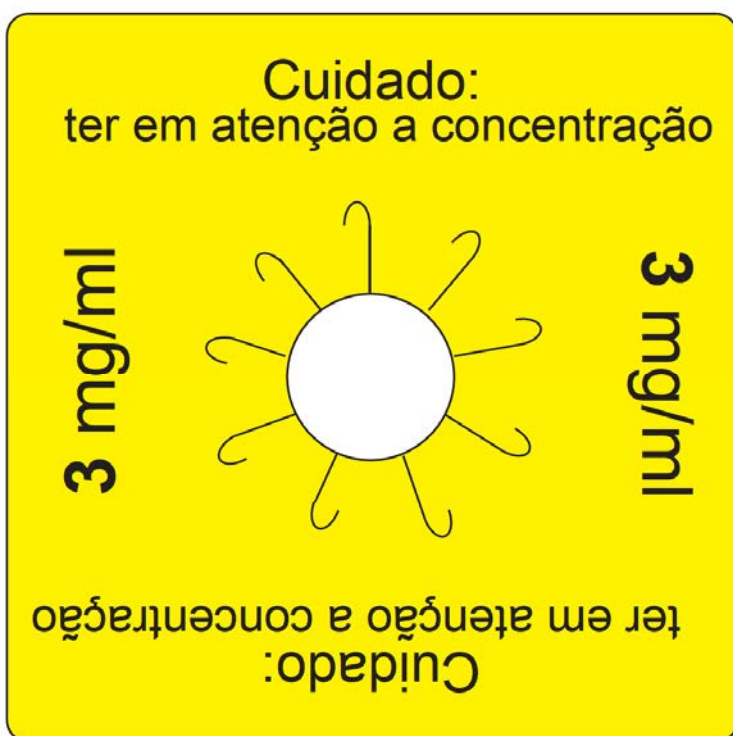
5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

Citotóxico

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.



Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR 5 ml frasco para injectáveis multidose****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Topotecano Eagle 15 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão
topotecano

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

Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 3 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).
Cada frasco para injectáveis contém 15 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato) em 5 ml de concentrado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido clorídrico (E507)
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
(3 mg/ml)
1 frasco para injectáveis

5. MODO E VIA (S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Frasco para injectáveis multidose: uma vez aberto, conservar a 20 °C - 25 °C durante 14 dias, no máximo.

Aberto em: DD/MM/AA

Consultar o folheto informativo quanto ao tempo de conservação do medicamento diluído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco para injectáveis 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

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido

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

EU/1/11/744/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À 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 INJECTÁVEIS 5 ml**

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

Topotecano Eagle 15 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão
topotecano
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Frasco para injectáveis multidose: uma vez aberto, conservar a 20 °C - 25 °C durante 14 dias, no máximo.
Aberto em: DD/MM/AA

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

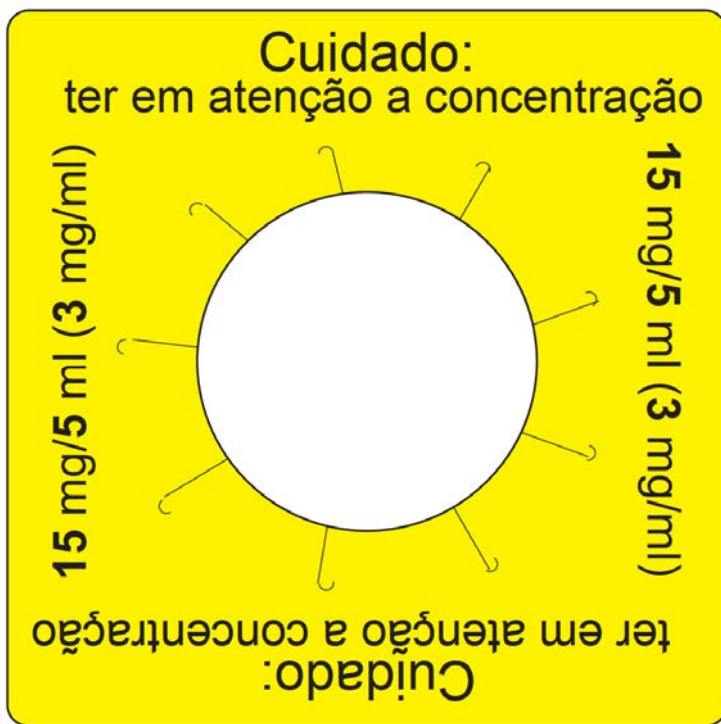
5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml
3 mg/ml

6. OUTRAS

Citotóxico

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.



Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Topotecano Eagle 3 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão topotecano

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. **O que é o Topotecano Eagle e para que é utilizado**
2. **Antes de lhe ser administrado o Topotecano Eagle**
3. **Como utilizar o Topotecano Eagle**
4. **Efeitos secundários possíveis**
5. **Como conservar o Topotecano Eagle**
6. **Outras informações**

1. O QUE É O TOPOTECANO EAGLE E PARA QUE É UTILIZADO

O Topotecano Eagle é utilizado no tratamento de:

- cancro do pulmão de pequenas células que reaparece após quimioterapia
- cancro do colo do útero avançado, quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis. Neste caso, o medicamento é associado a outro medicamento chamado cisplatina.

2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO O TOPOTECANO EAGLE

Não utilize Topotecano Eagle:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao topotecano ou a qualquer outro componente do medicamento indicado na secção 6.
- se está a amamentar. Deve parar de amamentar antes de iniciar o tratamento com Topotecano Eagle.
- se o número de células sanguíneas está muito baixo. O seu médico verificará este parâmetro.

Não utilize Topotecano Eagle se alguma das situações acima referidas se aplicar a si. Se não tiver a certeza de que alguma das situações acima referidas se aplica ao seu caso, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Tome especial cuidado com Topotecano Eagle:

Antes de utilizar o medicamento, verifique com o seu médico ou enfermeiro:

- se tem problemas nos rins. A sua dose de Topotecano Eagle poderá ter de ser ajustada. Não se recomenda a utilização deste medicamento se tiver problemas graves nos rins;
- se tem problemas no fígado. A sua dose de Topotecano Eagle poderá ter de ser ajustada. Não se recomenda a utilização deste medicamento se tiver problemas graves no fígado;
- se tem problemas nos pulmões, ou se teve problemas nos pulmões devido à utilização de outros medicamentos ou radiação. Isto deve-se ao facto de poder ser mais susceptível a problemas graves nos pulmões (doença pulmonar intersticial) ao utilizar Topotecano Eagle;
- se tem hematomas (nódos negros) ou hemorragias invulgares;
- se se sente muito doente.

Se alguma das situações acima referidas se aplicam a si (ou se não tiver a certeza), discuta-as com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Topotecano Eagle.

Ao utilizar Topotecano Eagle com outros medicamentos

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. Deve fazê-lo porque o Topotecano Eagle pode afectar a forma como alguns outros medicamentos funcionam. Outros medicamentos podem igualmente afectar a forma como o Topotecano Eagle funciona.

Gravidez e aleitamento

- O Topotecano Eagle não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Se está grávida ou se pensa que pode estar grávida, informe imediatamente o seu médico.
- As mulheres que podem engravidar devem usar métodos contraceptivos para evitar engravidar durante o tratamento.
- Os doentes do sexo masculino que estejam a utilizar Topotecano Eagle e que desejem ser pais devem pedir ao seu médico aconselhamento sobre planeamento familiar.
- Não amamente enquanto recebe tratamento com Topotecano Eagle.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

O Topotecano Eagle pode fazê-lo sentir-se cansado ou fraco. Caso isso aconteça, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. COMO UTILIZAR O TOPOTECANO EAGLE

Quanto irá receber

A sua dose de Topotecano Eagle irá depender:

- da doença a ser tratada
- do tamanho do seu corpo (medido em "metros quadrados" ou "m²")
- dos resultados das análises sanguíneas antes e durante o tratamento
- da forma como o seu organismo responde ao medicamento.

Cancro do pulmão de pequenas células

- A dose habitual é de 1,5 mg do medicamento por cada metro quadrado do seu corpo
- Esta é administrada uma vez por dia durante 5 dias.
- Este ciclo de tratamento será normalmente repetido a cada 3 semanas.

Cancro do colo do útero

- A dose habitual é de 0,75 mg do medicamento por cada metro quadrado de superfície corporal.
- Esta é administrada uma vez por dia durante 3 dias.
- Este ciclo de tratamento será normalmente repetido a cada 3 semanas.

No caso do cancro do colo do útero, o Topotecano Eagle será usado em associação com outro medicamento chamado cisplatina. Para mais informações sobre a cisplatina, leia o respectivo Folheto Informativo.

A experiência da utilização de Topotecano Eagle em crianças é limitada. Por esta razão, o tratamento não é recomendado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Como é preparado o Topotecano Eagle

O Topotecano Eagle é fornecido na forma de concentrado para solução para perfusão. A concentração do topotecano é diferente (3 mg/ml) da de noutros medicamentos contendo topotecano. O concentrado deve ser diluído antes de ser administrado.

Como é administrado o Topotecano Eagle

O Topotecano Eagle é habitualmente administrado por um médico ou enfermeiro:

- como perfusão (administração gota-a-gota numa veia) com a duração de cerca de 30 minutos
- habitualmente no braço.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Topotecano Eagle pode causar efeitos secundários, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência com que ocorrem estes efeitos secundários é a seguinte:

- muito frequentes: afectam mais de 1 pessoa em cada 10
- frequentes: afectam 1 a 10 pessoas em cada 100
- pouco frequentes: afectam 1 a 10 pessoas em cada 1000
- raros: afectam 1 a 10 pessoas em cada 10 000
- muito raros: afectam menos de 1 pessoa em cada 10 000
- desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Efeitos secundários graves

Informe imediatamente o seu médico caso note qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves. Poderá necessitar de tratamento médico urgente:

- **Infecções** (muito frequentes) – dado que o Topotecano Eagle pode reduzir a sua capacidade de combater infecções. Estes sinais incluem:
 - febre
 - súbito declínio da saúde geral
 - dores de garganta ou sensação de ardor ao urinar
 - dor de estômago grave, febre e possivelmente diarreia (raramente com sangue) - estes podem ser sinais de inflamação do intestino (colite neutropénica).
- **Inflamação pulmonar** (rara), com sinais como:
 - dificuldade em respirar
 - tosse
 - febre.

Terá mais probabilidades de sofrer de problemas pulmonares graves (doença pulmonar intersticial) se já tem ou teve problemas pulmonares anteriores devidos à utilização de outros medicamentos ou radiação.

Outros efeitos secundários podem incluir:

Muito frequentes

- sensação geral de fraqueza e cansaço. Estes poderão ser sinais de uma redução no número de glóbulos vermelhos (anemia). Em alguns casos, poderá precisar de uma transfusão sanguínea.
- hematomas (nódos negros) ou hemorragias involuntárias, por vezes graves. Estas são causadas pela redução no número de células sanguíneas responsáveis pela coagulação (plaquetas).
- contagens anormalmente baixas de glóbulos brancos (neutropenia) que pode ser acompanhada por febre e sinais de infecção (neutropenia febril)
- perda de peso e de apetite, sensação de cansaço ou fraqueza
- enjoos ou vômitos, diarreia, dor de estômago, obstipação
- inflamação e feridas da boca, garganta, língua ou gengivas (mucosite)
- temperatura corporal elevada (febre)
- infecções
- perda de cabelo.

Frequentes

- reacções alérgicas ligeiras (incluindo erupção cutânea)
- pele amarela (icterícia) causada por problemas hepáticos
- comichão (prurido)

- infecção grave (sepsis)
- mal estar.

Raros

- reacções alérgicas graves (anafilácticas) provocando inchaço nos lábios, face ou pescoço e conduzindo a dificuldades respiratórias graves, erupção cutânea ou urticária, choque anafiláctico (uma redução forte da tensão arterial, palidez, agitação, pulso fraco, redução do nível de consciência)
- inchaço súbito da pele e das mucosas (por exemplo, da garganta e da boca) causado pela acumulação de fluidos (angioedema)
- erupção cutânea com comichão (ou urticária).

Muito raros

- Dor ligeira e inflamação no local da injeção devido à administração accidental do medicamento no tecido circundante (extravasão), por exemplo, por derramamento.

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou enfermeiro.

Caso esteja a ser tratada para o cancro do colo do útero, poderá ter efeitos secundários adicionais devido ao outro medicamento (cisplatina) que lhe será administrado com Topotecano Eagle.

5. COMO CONSERVAR TOPOTECANO EAGLE

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Topotecano Eagle após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injectáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

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

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 20 °C – 25 °C e em condições de iluminação ambiente.

Não utilizar Topotecano Eagle se detectar partículas visíveis na solução ou se a solução parecer turva.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. O seu médico deverá eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Outras informações

Qual a composição de Topotecano Eagle

- A substância activa é o topotecano.
- Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 3 mg de topotecano (na forma de cloridrato).
- Cada frasco para injectáveis unidose de 1 ml contém 3 mg de topotecano.
- Os outros componentes são: ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH) e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto do Topotecano Eagle e conteúdo da embalagem

- O Topotecano Eagle é um líquido transparente amarelo claro a cor-de-laranja contido num frasco para injectáveis de vidro incolor com tampa de borracha butílica, selo de alumínio, cápsula de fecho azul e anel amarelo.
- O Topotecano Eagle é fornecido em embalagens contendo 1 frasco para injectáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido

Fabricante

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Reino Unido

Este folheto foi aprovado pela última vez em

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais médicos ou de cuidados de saúde:

Instruções de diluição, conservação e eliminação de Topotecano Eagle

Precauções gerais

A concentração de topotecano no Topotecano Eagle é diferente da de outros medicamentos contendo topotecano, devendo ter-se cuidado para assegurar a diluição apropriada para obter a dose pretendida, a qual deverá ser verificada antes da administração ao doente.

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

- Os técnicos devem ser treinados na técnica de diluição do medicamento.
- As técnicas grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam este medicamento devem usar vestuário de protecção incluindo máscara, óculos de protecção e luvas.
- Todos os artigos utilizados na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdícios de alto risco para incineração a alta temperatura. Os desperdícios líquidos deverão ser descartados com grandes quantidades de água.
- O contacto accidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.

Instruções de diluição

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

O concentrado Topotecano Eagle tem uma cor amarela clara a cor-de-laranja e contém 3 mg/ml de topotecano, que representa uma concentração superior à encontrada noutros medicamentos contendo topotecano para perfusão intravenosa.

Solicita-se ao utilizador que comunique quaisquer erros de medicação.

Deve utilizar-se o seguinte quadro de dosagem como referência:

Instruções para a Preparação para Administração Intravenosa no Cancro do Pulmão de Pequenas Células

Área de superfície corporal (m ²)	Para a dose recomendada de '1,5 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '1,25 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '1,0 mg/m ² '	
	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,40
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Medicamento já não autorizado

Instruções para a Preparação para Administração Intravenosa no Cancro do Colo do Útero

Área de superfície corporal (m ²)	Para a dose recomendada de '0,75 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '0,60 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '0,45 mg/m ² '	
	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,66
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

É necessária a diluição subsequente de Topotecano Eagle com uma solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 % p/v) ou uma solução injectável de glicose 50 mg/ml (5 % p/v) para que se obtenha uma concentração final de topotecano entre 25 µg/ml e 50 µg/ml na solução a administrar por perfusão ao doente. A diluição deve efectuar-se sob condições rigorosas de assépsia (ex.: Câmara de Fluxo Laminar).

Conservação da solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 20 °C – 25 °C e em condições de iluminação ambiente.

Eliminação

O Topotecano Eagle 3 mg/1 ml destina-se a uma utilização única. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Topotecano Eagle 15 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão topotecano

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. **O que é o Topotecano Eagle e para que é utilizado**
2. **Antes de lhe ser administrado o Topotecano Eagle**
3. **Como utilizar o Topotecano Eagle**
4. **Efeitos secundários possíveis**
5. **Como conservar o Topotecano Eagle**
6. **Outras informações**

1. O QUE É O TOPOTECANO EAGLE E PARA QUE É UTILIZADO

O Topotecano Eagle é utilizado no tratamento de:

- cancro do pulmão de pequenas células que reaparece após quimioterapia.
- cancro do colo do útero avançado, quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis. Neste caso, o medicamento é associado com outro fármaco chamado cisplatina.

2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO O TOPOTECANO EAGLE

Não utilize Topotecano Eagle:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao topotecano ou a qualquer outro componente do medicamento indicado na secção 6.
- se está a amamentar. Deve parar de amamentar antes de iniciar o tratamento com Topotecano Eagle.
- se o número de células sanguíneas está muito baixo. O seu médico verificará este parâmetro.

Não utilize Topotecano Eagle se alguma das situações acima referidas se aplicar a si. Se não tiver a certeza de que alguma das situações acima referidas se aplica ao seu caso, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

Tome especial cuidado com Topotecano Eagle

Antes de utilizar o medicamento, verifique com o seu médico ou enfermeiro:

- se tem problemas nos rins. A sua dose de Topotecano Eagle poderá ter de ser ajustada. Não se recomenda a utilização deste medicamento se tiver problemas graves nos rins;
- se tem problemas no fígado. A sua dose de Topotecano Eagle poderá ter de ser ajustada. Não se recomenda a utilização deste medicamento se tiver problemas graves no fígado;
- se tem problemas nos pulmões, ou se teve problemas nos pulmões devido à utilização de outros medicamentos ou radiação. Isto deve-se ao facto de poder ser mais susceptível a problemas graves nos pulmões (doença pulmonar intersticial) ao utilizar Topotecano Eagle;
- se tem hematomas (nódos negros) ou hemorragias invulgares;
- se se sente muito doente.

Se alguma das situações acima referidas se aplicam a si (ou se não tiver a certeza), discuta-as com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Topotecano Eagle.

Ao utilizar Topotecano Eagle com outros medicamentos

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. Deve fazê-lo porque o Topotecano Eagle pode afectar a forma como alguns outros medicamentos funcionam. Outros medicamentos podem igualmente afectar a forma como o Topotecano Eagle funciona.

Gravidez e aleitamento

- O Topotecano Eagle não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Se está grávida ou se pensa que pode estar grávida, informe imediatamente o seu médico.
- As mulheres que podem engravidar devem usar métodos contraceptivos para evitar engravidar durante o tratamento.
- Os doentes masculinos que estejam a utilizar Topotecano Eagle e que desejem ter pais, devem pedir ao seu médico aconselhamento sobre planeamento familiar.
- Não amamente enquanto recebe tratamento com Topotecano Eagle.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Topotecano Eagle pode fazê-lo sentir-se cansado ou fraco. Caso isso aconteça, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. COMO UTILIZAR O TOPOTECANO EAGLE

Quanto irá receber

A sua dose de Topotecano Eagle irá depender:

- da doença a ser tratada
- do tamanho do seu corpo (medido em "metros quadrados" ou "m²")
- dos resultados das análises sanguíneas antes e durante o tratamento
- da forma como o seu organismo responde ao medicamento.

Cancro do pulmão de pequenas células

- A dose habitual é de 1,5 mg do medicamento por cada metro quadrado de superfície corporal.
- Esta é administrada uma vez por dia durante 5 dias.
- Este ciclo de tratamento será normalmente repetido a cada 3 semanas.

Cancro do colo do útero

- A dose habitual é de 0,75 mg do medicamento por cada metro quadrado de superfície corporal.
- Esta é administrada uma vez por dia durante 3 dias.
- Este ciclo de tratamento será normalmente repetido a cada 3 semanas.

No caso do cancro do colo do útero, o Topotecano Eagle será usado em associação com outro medicamento chamado cisplatina. Para mais informações sobre a cisplatina, leia o respectivo Folheto Informativo.

A experiência da utilização de Topotecano Eagle em crianças é limitada. Por esta razão, o tratamento não é recomendado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Como é preparado o Topotecano Eagle

O Topotecano Eagle é fornecido na forma de concentrado para solução para perfusão. A concentração do topotecano é diferente (3 mg/ml) da de outros medicamentos contendo topotecano. O concentrado deve ser diluído antes de ser administrado.

Como é administrado o Topotecano Eagle

O Topotecano Eagle é habitualmente administrado por um médico ou enfermeiro:

- como perfusão (administração gota-a-gota numa veia) com a duração de cerca de 30 minutos
- habitualmente no braço.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, o Topotecano Eagle pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência com que ocorrem estes efeitos secundários é a seguinte:

- muito frequentes: afectam mais de 1 pessoa em cada 10
- frequentes: afectam 1 a 10 pessoas em cada 100
- pouco frequentes: afectam 1 a 10 pessoas em cada 1000
- raros: afectam 1 a 10 pessoas em cada 10 000
- muito raros: afectam menos de 1 pessoa em cada 10 000
- desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Efeitos secundários graves

Informe imediatamente o seu médico caso note qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves. Poderá necessitar de tratamento médico urgente:

- **Infecções** (muito frequentes) – dado que o Topotecano Eagle pode reduzir a sua capacidade de combater infecções. Estes sinais incluem:
 - febre
 - súbito declínio da saúde geral
 - dores de garganta ou sensação de ardor ao urinar
 - dor de estômago grave, febre e possivelmente diarreia (raramente com sangue) - estes podem ser sinais de inflamação do intestino (colite neutropénica).
- **Inflamação pulmonar** (rara), com sinais como:
 - dificuldade em respirar
 - tosse
 - febre.

Terá mais probabilidades de sofrer de problemas pulmonares graves (doença pulmonar intersticial) se já tem ou teve problemas pulmonares anteriores devidos à utilização de outros medicamentos ou radiação.

Outros efeitos secundários podem incluir:

Muito frequentes

- sensação geral de fraqueza e cansaço. Estes poderão ser sinais de uma redução no número de glóbulos vermelhos (anemia). Em alguns casos, poderá precisar de uma transfusão sanguínea.
- hematomas (nódos negros) ou hemorragias involuntárias, por vezes graves. Estas são causadas pela redução no número de células sanguíneas responsáveis pela coagulação (plaquetas).
- contagens anormalmente baixas de glóbulos brancos (neutropenia) que pode ser acompanhada por febre e sinais de infecção (neutropenia febril)
- perda de peso e de apetite, sensação de cansaço ou fraqueza
- enjoo ou vómitos, diarreia, dor de estômago, obstipação
- inflamação e feridas da boca, garganta, língua ou gengivas (mucosite)
- temperatura corporal elevada (febre)
- infecções
- perda de cabelo.

Frequentes

- reacções alérgicas ligeiras (incluindo erupção cutânea)
- pele amarela (icterícia) causada por problemas hepáticos
- comichão (prurido)
- infecção grave (sepsis)

- mal estar.

Raros

- reacções alérgicas graves (anafilácticas) provocando inchaço nos lábios, face ou pescoço e conduzindo a dificuldades respiratórias graves, erupção cutânea ou urticária, choque anafiláctico (uma redução forte da tensão arterial, palidez, agitação, pulso fraco, redução do nível de consciência)
- inchaço súbito da pele e das mucosas (por exemplo, da garganta e da boca) causado pela acumulação de fluidos (angioedema)
- erupção cutânea com comichão (ou urticária).

Muito raros

- Dor ligeira e inflamação no local da injeção devido à administração accidental do medicamento no tecido circundante (extravasão), por exemplo, por derramamento.

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou enfermeiro.

Caso esteja a ser tratada para o cancro do colo do útero, poderá ter efeitos secundários adicionais devido ao outro medicamento (cisplatina) que lhe será administrado com Topotecano Eagle.

5. COMO CONSERVAR TOPOTECANO EAGLE

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Topotecano Eagle após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injectáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

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

Frascos para injectáveis depois da primeira abertura

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 14 dias quando conservado entre 20 °C – 25 °C dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

De um ponto de vista microbiológico, após a abertura, o medicamento pode ser conservado a 20 °C – 25 °C durante 14 dias, no máximo. Outros tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 20 °C – 25 °C e em condições de iluminação ambiente.

Não utilizar Topotecano Eagle se detectar partículas visíveis na solução ou se a solução parecer turva.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. O seu médico deverá eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Topotecano Eagle

- A substância activa é o topotecano.
- Um ml de concentrado para solução para perfusão contém 3 mg de topotecano (na forma de cloridrato).
- Cada frasco para injectáveis multidose de 5 ml contém 15 mg de topotecano.
- Os outros componentes são: ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH) e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto do Topotecano Eagle e conteúdo da embalagem

- O Topotecano Eagle é um líquido transparente amarelo claro a cor-de-laranja contido num frasco para injectáveis de vidro incolor com tampa de borracha butílica, selo de alumínio, cápsula de fecho amarela e anel amarelo.
- O Topotecano Eagle é fornecido em embalagens exteriores de cartão contendo 1 frasco para injectáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Reino Unido

Fabricante

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Reino Unido

Este folheto foi aprovado pela última vez em

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais médicos ou de cuidados de saúde:

Instruções de diluição, conservação e eliminação de Topotecano Eagle

Precauções gerais

A concentração de topotecano no Topotecano Eagle é diferente da de outros medicamentos contendo topotecano, devendo ter-se cuidado para assegurar a diluição apropriada para obter a dose pretendida, a qual deverá ser verificada antes da administração ao doente.

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

- Os técnicos devem ser treinados na técnica de diluição do medicamento.
- As técnicas grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam este medicamento devem usar vestuário de protecção incluindo máscara, óculos de protecção e luvas.
- Todos os artigos utilizados na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdícios de alto risco para incineração a alta temperatura. Os desperdícios líquidos deverão ser descartados com grandes quantidades de água.
- O contacto accidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.

Instruções para a diluição

Ter em atenção a concentração, caso contrário poderá verificar-se risco de sobredosagem fatal.

O concentrado Topotecano Eagle tem uma cor amarela clara a cor-de-laranja e contém 3 mg/ml de topotecano, que representa uma concentração superior à encontrada noutros medicamentos contendo topotecano para perfusão intravenosa.

Solicita-se ao utilizador que comunique quaisquer erros de medicação.

Deve utilizar-se o seguinte quadro de dosagem como referência:

Instruções para a Preparação para Administração Intravenosa no Cancro do Pulmão de Pequenas Células

Área de superfície corporal (m ²)	Para a dose recomendada de '1,5 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '1,25 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '1,0 mg/m ² '	
	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,40
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Medicamento já não autorizado

Instruções para a Preparação para Administração Intravenosa no Cancro do Colo do Útero

Área de superfície corporal (m ²)	Para a dose recomendada de '0,75 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '0,60 mg/m ² '		Para a dose reduzida de '0,45 mg/m ² '	
	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)	Volume de solução necessário (ml)	Dose total (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,66
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

É necessária a diluição subsequente de Topotecano Eagle com uma solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 % p/v) ou uma solução injectável de glicose 50 mg/ml (5 % p/v) para que se obtenha uma concentração final de topotecano entre 25 µg/ml e 50 µg/ml na solução a administrar por perfusão ao doente. A diluição deve efectuar-se sob condições rigorosas de assépsia (ex.: Câmara de Fluxo Laminar).

Conservação da solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, a solução deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 20 °C – 25 °C e em condições de iluminação ambiente.

Frascos para injectáveis após a primeira abertura

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 14 dias quando conservado entre 20 °C – 25 °C dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

De um ponto de vista microbiológico, após a abertura, o medicamento pode ser conservado a 20 °C – 25 °C durante 14 dias, no máximo. Outros tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.