

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topotecano Hospira 4 mg/ 4ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).

Cada frasco para injetável com 4 ml de concentrado para solução para perfusão contém 4 mg de topotecano (sob a forma de cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução amarela claro a amarelo-esverdeada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O topotecano, em monoterapia, é indicado no tratamento de:

- doentes com carcinoma metastático do ovário após falência da terapêutica de primeira linha ou subsequente.
- doentes com recidiva do cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) para os quais a repetição do tratamento com o regime de 1ª linha não é considerada apropriada (ver secção 5.1).

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

Antes da administração do primeiro ciclo terapêutico com topotecano, os doentes têm de ter, como valores base, uma contagem de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, uma contagem plaquetária $\geq 100 \times 10^9/l$ e um nível de hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$ (se necessário, após transfusão).

Carcinoma do ovário e carcinoma do pulmão de pequenas células

Dose inicial

A dose recomendada de topotecano é de 1,5 mg/m² de área de superfície corporal por dia administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos diariamente, durante cinco dias consecutivos, com um intervalo de três semanas entre o início de cada ciclo terapêutico. Se, o tratamento for bem tolerado, pode continuar até progressão da doença (ver secções 4.8 e 5.1).

Doses subsequentes

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

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

Se for escolhida a redução de dose para doentes que apresentem neutropenia grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) durante sete ou mais dias, ou neutropenia grave associada a febre ou infeção, ou que tiveram o tratamento adiado devido a neutropenia, a dose deve ser reduzida de 0,25 mg/m²/dia para 1,25 mg/m²/dia (ou reduzida posteriormente para 1,0 mg/m²/dia, se necessário).

As doses deverão ser igualmente reduzidas se a contagem plaquetária descer abaixo de $25 \times 10^9/l$. Nos estudos clínicos, o topotecano era suspenso se a dose tivesse sido reduzida para 1,0 mg/m²/dia e se fosse necessária uma redução adicional para controlar efeitos adversos.

Carcinoma do colo do útero

Dose inicial

A dose recomendada de topotecano é de 0,75 mg/m²/dia administrada como uma perfusão intravenosa de 30 minutos, nos dias 1, 2 e 3. A cisplatina é administrada como uma perfusão intravenosa no dia 1, com uma dose de 50 mg/m²/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 ≥ 9 g/dl (se necessário após transfusão).

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

Se for escolhida a redução de dose para doentes que apresentem neutropenia grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$), durante sete dias ou mais, ou neutropenia grave associada a febre ou infeção, ou que tiveram tratamento adiado devido a neutropenia, a dose deve ser reduzida em 20%, para 0,60 mg/m²/dia nos ciclos subsequentes (ou posteriormente reduzida para 0,45 mg/m²/dia, se necessário).

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

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Monoterapia (carcinoma do ovário e do pulmão de pequenas células):

A experiência da utilização de topotecano em doentes com compromisso grave da função renal (depuração da creatinina < 20 ml/min) é insuficiente. Não é recomendada a utilização de topotecano neste grupo de doentes (ver secção 4.4).

Dados limitados indicam que a dose deve ser reduzida em doentes com compromisso renal moderado. A dose de topotecano recomendada, em monoterapia, em doentes com carcinoma do ovário ou carcinoma do pulmão de pequenas células e com depuração da creatinina entre 20 e 39 ml/min é de 0,75mg/m²/dia durante cinco dias consecutivos.

Terapêutica de associação (carcinoma do colo do útero):

Nos estudos clínicos com topotecano em associação com cisplatina, para o tratamento do cancro do colo do útero, a terapêutica apenas foi iniciada em doentes com creatinina sérica $\leq 1,5$ mg/dl. Se, durante a terapêutica de associação topotecano/cisplatina, os valores de creatinina sérica excederem 1,5 mg/dl, é recomendado que seja consultado o Resumo das Características do Medicamento para mais informações sobre a redução de dose/continuação de cisplatina. Se a cisplatina for interrompida, não existem dados suficientes quanto à continuação da monoterapia com topotecano em doentes com cancro do colo do útero.

Doentes com compromisso hepático

A um pequeno número de doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) foi administrado topotecano intravenoso a 1,5 mg/m²/dia durante cinco dias, de três em três semanas. Observou-se uma redução na depuração do topotecano. Contudo, não existem dados disponíveis suficientes para recomendar uma dose neste grupo de doentes (ver secção 4.4).

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Depressão grave da medula óssea antes do início do primeiro ciclo de tratamento, evidenciada por valores-base da contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ e/ou uma contagem plaquetária $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Tal como outros medicamentos citotóxicos, o topotecano pode causar mielossupressão grave. Foi notificada mielossupressão que conduziu a sepsis e morte devida a sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.8).

A neutropenia induzida pelo topotecano pode causar colite neutropénica. Foram notificados casos fatais devidos a colite neutropénica nos estudos clínicos com topotecano. Deve ser considerada a possibilidade de colite neutropénica nos doentes que apresentem febre, neutropénia e um padrão compatível de dor abdominal.

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

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

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

A experiência da utilização de topotecano em doentes com compromisso grave da função renal (depuração da creatinina < 20 ml/min) ou com compromisso grave da função hepática (bilirrubina sérica ≥ 10 mg/dl) devida a cirrose, é insuficiente. Não se recomenda a utilização de topotecano neste grupo de doentes. (ver secção 4.2).

A um pequeno número de doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) foi administrado topotecano intravenoso a 1,5 mg/m²/dia durante cinco dias, de três em três semanas. Observou-se uma redução na depuração do topotecano. Contudo não existem dados disponíveis suficientes para recomendar uma dose neste grupo de doentes. (ver secção 4.2).

Informação sobre excipiente

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Quando o topotecano (0,75 mg/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

Mulheres com potencial para engravidar/ Contraceção masculina e feminina

O topotecano demonstrou em estudos pré-clínicos, causar letalidade embriofetal e malformações (ver secção 5.3). Tal como outros medicamentos citotóxicos, o topotecano pode causar danos fetais e por isso mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com topotecano.

Tal como com toda a quimioterapia citotóxica, os doentes a serem tratados com topotecano têm de ser aconselhados que, eles ou os seus parceiros, têm de utilizar um método contraceptivo eficaz.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com topotecano e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

Recomenda-se aos homens que utilizem métodos contraceptivos eficazes e que não tenham filhos enquanto estiverem a receber topotecano e durante 3 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos estudos clínicos para estabelecimento da dose envolvendo 523 doentes com recidiva do cancro do ovário e 631 doentes com recidiva do cancro do pulmão de pequenas células, verificou-se que a toxicidade dose-limitante de topotecano em monoterapia era de natureza hematológica. A toxicidade era previsível e reversível. Não se observaram sinais de toxicidade hematológica ou não hematológica cumulativa.

O perfil de segurança do topotecano quando administrado em associação com cisplatina, nos estudos clínicos do cancro do colo do útero, é consistente com o observado com topotecano em monoterapia. A toxicidade hematológica total é mais baixa em doentes tratados com topotecano em associação com cisplatina, comparativamente com topotecano em monoterapia, mas é mais elevada do que com cisplatina isolada.

Observaram-se acontecimentos adversos adicionais, quando o topotecano foi administrado em associação com cisplatina, contudo, estes acontecimentos adversos foram verificados com cisplatina

em monoterapia e não foram atribuíveis ao topotecano. Para uma lista completa de acontecimentos adversos associados à utilização da cisplatina, recomenda-se a consulta do Resumo das Características do Medicamento da mesma.

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

As reações adversas estão listadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta (todos os acontecimentos notificados). As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

Infeções e infestações	
Muito frequentes	Infeção
Frequentes	Sepsis ¹
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Neutropenia febril, neutropenia (ver "Doenças gastrointestinais"), trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frequentes	Pancitopenia
Desconhecido	Hemorragia grave (associada com trombocitopenia)
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	Reação de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea
Raros	Reações anafiláticas, angioedema, urticária
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	Anorexia (que pode ser grave)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros	Doença pulmonar intersticial (alguns casos foram fatais)
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas, vômitos e diarreia (que podem ser graves), obstipação, dor abdominal ² , mucosite
Desconhecido	Perfuração gastrointestinal
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Alopecia
Frequentes	Prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Pirexia, astenia, fadiga
Frequentes	Mal-estar
Muito raros	Extravasão ³
Desconhecido	Inflamação da mucosa
¹ Foram notificadas mortes devido à sepsis em doentes tratados com topotecano (ver secção 4.4).	
² Foi notificada a ocorrência de colite neutropénica, incluindo colite neutropénica fatal, como complicações da neutropenia induzida pelo topotecano (ver secção 4.4).	
³ As reações foram ligeiras e, de modo geral, não necessitaram de terapêutica específica.	

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

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

Hematológicos

Neutropenia

Grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) 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%), diarreia (18%), obstipação (9%) e mucosite (14%). A incidência de náuseas, vômitos, diarreia e mucosite graves (Grau 3 ou 4) foi de 4, 3, 2, e 1%, respetivamente.

Foi notificada dor abdominal ligeiras em 4% dos doentes.

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

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

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

As reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, urticária, edema angioneurótico e reações anafiláticas foram notificadas raramente. Nos estudos clínicos, foi relatado erupção cutânea em 4% dos doentes e prurido em 1,5%.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem em doentes tratados com topotecano intravenoso (até 10 vezes a dose recomendada) e com topotecano em cápsulas (até 5 vezes a dose recomendada). Os sinais e sintomas observados após sobredosagem foram consistentes com os acontecimentos indesejáveis conhecidos associados com topotecano (ver secção 4.8). As principais complicações de uma

sobredosagem são a supressão da medula óssea e mucosite. Além disso, foram notificadas enzimas hepáticas elevadas na sobredosagem por topotecano intravenoso.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

Recidiva do cancro do ovário

Num estudo comparativo de topotecano e paclitaxel, efetuado em doentes com carcinoma do ovário previamente tratadas com quimioterapia à base de platinos (n = 112 e 114, respetivamente), a taxa de resposta (IC 95%) foi de 20,5% (13%, 28%) *versus* 14% (8%, 20%) e o tempo médio de progressão foi de 19 semanas *versus* 15 semanas (taxa de risco 0,7 [0,6, 1,0]), para o topotecano e paclitaxel, respetivamente. A sobrevivência global média foi de 62 semanas para o topotecano e de 53 semanas para o paclitaxel (taxa de risco 0,9 [0,6, 1,3]).

A taxa de resposta no programa global do carcinoma do ovário (n = 392, todas previamente tratadas com cisplatina ou cisplatina e paclitaxel) foi de 16%. O tempo médio de resposta nos estudos clínicos foi de 7,6 – 11,6 semanas. Em doentes refratárias ou que recidivaram até três meses após terapêutica com cisplatina (n = 186), a taxa de resposta foi de 10%.

Estes dados devem ser avaliados no contexto do perfil de segurança global do medicamento, particularmente no que diz respeito à toxicidade hematológica significativa (ver secção 4.8).

Efetuiu-se uma análise retrospectiva suplementar aos resultados obtidos de 523 doentes com recidiva de cancro do ovário. No geral, foram observadas 87 respostas completas e parciais, tendo 13 destas ocorrido durante o 5º e 6º ciclo, e 3 ocorrido posteriormente. Das doentes que receberam mais de 6 ciclos terapêuticos, 91% completaram o estudo tal como planeado ou foram tratadas até progressão da doença, com apenas 3% de abandonos devido a acontecimentos adversos.

Recidiva do CPPC

Um estudo de Fase III (estudo 478) comparou topotecano oral mais melhores cuidados de suporte (BSC) (n = 71) com BSC isolado (n = 70) em doentes que tiveram recidiva após terapêutica de 1ª linha (tempo médio de progressão [TMP] a partir da terapêutica de 1ª linha: 84 dias para topotecano oral mais BSC, 90 dias para BSC isolado) e para os quais o tratamento com quimioterapia intravenosa não foi considerado apropriado. No grupo do topotecano oral mais BSC houve uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência global comparativamente ao grupo com apenas BSC (Log-rank p = 0,0104). O risco relativo não ajustado para o grupo de topotecano oral mais BSC, relativamente ao grupo de apenas BSC foi 0,64 (IC 95%: 0,45, 0,90). A sobrevivência média dos

doentes tratados 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 autonotificações dos doentes sobre os seus sintomas, usando uma avaliação sem ocultação demonstraram uma tendência consistente para o benefício dos sintomas com topotecano oral mais BSC.

Foram realizados um estudo de Fase II (Estudo 065) e um estudo de Fase III (Estudo 396) para avaliar a eficácia de topotecano oral *versus* topotecano intravenoso em doentes que apresentaram recidiva ≥ 90 dias após conclusão de um regime prévio de quimioterapia (ver Tabela 1). O topotecano oral e intravenoso foi associado a tratamento paliativo sintomático similar em doentes com recidiva do CPPC sensível, nas autonotificações dos doentes conforme avaliação em escala de sintomas sem ocultação em cada um destes estudos.

Tabela 1. Resumo da sobrevivência, taxa de resposta, e tempo até progressão em doentes com CPPC tratados com topotecano oral ou intravenoso

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

N = número total de doentes tratados

IC = intervalo de confiança

Noutro ensaio clínico randomizado de Fase III que comparou topotecano intravenoso (IV) com ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina (CAV) em doentes com recidiva do CPPC sensível, as taxas de resposta globais foram 24,3% para topotecano comparativamente a 18,3% para o grupo CAV. O tempo médio de progressão foi semelhante nos dois grupos (13,3 semanas e 12,3 semanas, respetivamente). A sobrevivência média para os dois grupos foi de 25,0 e 24,7 semanas, respetivamente. A taxa de risco para a sobrevivência com topotecano IV comparativamente a CAV foi de 1,04 (IC 95%: 0,78 – 1,40).

A taxa de resposta ao topotecano no programa conjunto do cancro do pulmão de pequenas células ($n = 480$) para doentes com recidiva de doença sensível à terapêutica de 1ª linha foi de 20,2%. A sobrevivência média foi de 30,3 semanas (IC 95%: 27,6, 33,4).

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

Carcinoma do colo do útero

Num estudo clínico randomizado, comparativo de Fase III, conduzido pelo *Gynecologic Oncology Group* (GOG 0179), o 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 50mg/m ² no dia 1, a cada 21 dias	Cisplatina 50mg/m ² no dia 1 + Topotecano 0,75mg/m ² nos dias 1-3, a cada 21 dias
Sobrevivência (meses)	(n=46)	(n=147)
Média (IC 95%)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Taxa de risco (IC 95%)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rank valor p	0,033	
Doentes sem quimiorradioterapia prévia com cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/cisplatina
Sobrevivência (meses)	(n=46)	(n=44)
Média (IC 95%)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Taxa de risco (IC 95%)	0,51 (0,31; 0,82)	
Doentes com quimiorradioterapia prévia com cisplatina		
	Cisplatina	Topotecano/cisplatina
Sobrevivência (meses)	(n=72)	(n=69)
Média (IC 95%)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Taxa de risco (IC 95%)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

População pediátrica

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

Num estudo aberto envolvendo crianças (n = 108, escalão etário: crianças até aos 16 anos de idade) com tumores sólidos recorrentes ou progressivos, o topotecano foi administrado numa dose inicial de 2,0 mg/m², como perfusão de 30 minutos durante 5 dias, repetido a cada 3 semanas com uma duração de tratamento até 1 ano, dependendo da resposta à terapêutica. Os tumores incluídos foram: sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo, neuroblastoma, osteoblastoma e rabdomiosarcoma. A atividade antitumoral foi principalmente demonstrada em doentes com neuroblastoma. A toxicidade de topotecano em doentes pediátricos com tumores sólidos, recorrentes ou refratários, foi semelhante ao histologicamente observado nos doentes adultos. Neste estudo, 46 doentes (43%) receberam G-CSF durante 192 (42,1%) ciclos; 65 doentes (60%) receberam transfusões de sangue (“packed red blood cells”) e 50 doentes (46%) receberam plaquetas durante 139 e 159 ciclos (30,5% e 34,9%) respetivamente. Baseado na toxicidade dose-limitante da mielossupressão, a dose máxima tolerada (DMT) foi estabelecida a 2,0 mg/m²/dia com G-CSF e 1,4 mg/m²/dia sem G-CSF, num estudo farmacocinético em doentes pediátricos com tumores sólidos refratários (ver secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após administração intravenosa de topotecano em doses de 0,5 a 1,5 mg/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 semivida relativamente curto de 2 a 3 horas. A comparação dos parâmetros farmacocinéticos não sugeriu nenhuma alteração na farmacocinética durante os 5 dias de administração. A área sob a curva aumentou aproximadamente em proporção com o aumento da dose. Existe pouca ou nenhuma acumulação de topotecano com a dose diária repetida e não existe evidência de alteração na farmacocinética após doses múltiplas. Estudos pré-clínicos indicam que a ligação do topotecano às proteínas plasmáticas é baixa (35%) e a distribuição entre as células sanguíneas e o plasma foi bastante homogênea.

Biotransformação

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

O metabolismo contribui para menos de 10% da eliminação de topotecano. Um metabolito N-desmetilo, que demonstrou, num ensaio celular, ter uma atividade semelhante ou inferior ao composto de origem, foi encontrado na urina, plasma e fezes. O rácio médio de metabolito: AUC composto de origem foi <10% para topotecano total e topotecano lactona. Foram identificados na urina um metabolito resultante da O-glucuronidação do topotecano e o topotecano N-desmetilo.

Eliminação

A recuperação global dos produtos de eliminação relacionados com o topotecano, após 5 dias de doses diárias de topotecano foi de 71 a 76% da dose IV administrada. Aproximadamente, 51% foi excretado como topotecano total e 3% foi excretado como topotecano N-desmetilo, na urina. A eliminação fecal de topotecano total foi de 18%, enquanto que a eliminação fecal de topotecano N-desmetilo foi de 1,7%. No geral, o metabolito N-desmetilo teve um contributo médio de menos de 7% (intervalo de 4-9%), do total dos produtos de eliminação relacionados com o topotecano, detetados na urina e fezes. A quantidade de topotecano-O-glucuronido e N-desmetilo topotecano-O-glucuronido na urina foi inferior a 2,0%.

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

Quando administrado em associação com cisplatina (cisplatina no dia 1, topotecano nos dias 1 a 5), a depuração de topotecano foi reduzida no dia 5, em comparação com o dia 1 (19,1 l/h/m² comparativamente a 21,3 l/h/m² [n = 9]) (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso hepático

A depuração plasmática em doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica entre 1,5 e 10 mg/dl) diminuiu para cerca de 67% quando comparada com um grupo controlo de doentes. A semivida do topotecano aumentou em cerca de 30%, mas não se observou nenhuma alteração nítida no volume de distribuição. A depuração plasmática do topotecano total (formas ativa e inativa) em doentes com compromisso hepático diminuiu apenas em cerca de 10% quando comparada com o grupo controlo de doentes.

Compromisso renal

A depuração plasmática em doentes com compromisso renal (depuração da creatinina de 41 a 60 ml/min) diminuiu para cerca de 67% em comparação com o grupo controlo de doentes. O volume de distribuição diminuiu ligeiramente e, em consequência, a semivida aumentou apenas 14%. Em doentes com compromisso renal moderado, verificou-se a redução da depuração plasmática do topotecano para 34% do valor observado em doentes controlo. A semivida média aumentou de 1,9 horas para 4,9 horas.

Idade/peso

Num estudo populacional, vários fatores incluindo a idade, peso e ascite não tiveram efeito significativo sobre a depuração do topotecano total (formas ativa e inativa).

População pediátrica

A farmacocinética de topotecano, quando administrado como uma perfusão de 30 minutos durante 5 dias, foi avaliada em dois estudos. Um dos estudos incluiu um intervalo de dose entre 1,4 e 2,4 mg/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 refratários. O segundo estudo incluiu um intervalo de dose entre 2,0 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 ação, o topotecano é genotóxico para as células de mamíferos (células de linfoma do ratinho e linfócitos humanos) *in vitro* e para as células da medula óssea do ratinho *in vivo*. O topotecano também mostrou provocar letalidade embriofetal quando administrado a ratos e coelhos.

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

Não foi determinado o potencial carcinogénico do topotecano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Ácido tartárico (E334)
Ácido clorídrico (E507) (para ajuste de pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da sua abertura
3 anos

Após a primeira abertura

A estabilidade em uso, química e física, foi demonstrada durante 24 horas a 25°C em condições de luminosidade normal e a 2°C - 8°C quando protegido da luz. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 24 horas, conservado a 2°C e 8°C, exceto se a diluição ocorrer em local com condições de assepsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

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

Para as condições de conservação da solução diluída, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Topotecano Hospira 4 mg/4 ml é fornecido em frascos para injetáveis de vidro tipo I de 5 ml, com tampas cinzentas de borracha cloro-butílica e selos de alumínio com cápsulas de plástico com patilha de abertura.

Cada frasco para injetáveis contém 4 ml de concentrado.

Topotecano Hospira está disponível em embalagens com 1 e 5 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Topotecano Hospira é fornecido como um concentrado estéril contendo 4 mg de Topotecano em 4 ml de solução (1 mg/ml).

Os produtos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para partículas em suspensão e descoloração antes da administração. O Topotecano Hospira é uma solução amarela a amarelo esverdeado. Se forem observadas partículas visíveis, o produto não deve ser administrado.

É necessária uma diluição com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com uma solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) para que se obtenha uma concentração final entre 25 e 50 microgramas/ml antes de se administrar ao doente.

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

- Os técnicos devem ser treinados na técnica de preparação e administração do medicamento.
- As técnicas grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam este medicamento devem usar vestuário de proteção incluindo máscara, óculos de proteção e luvas durante a reconstituição.
- 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 acidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água. Se a irritação persistir, deve ser consultado um médico.
- Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

1 frasco para injetáveis a 4 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão (EU/1/10/633/001)
5 frascos para injetáveis a 4 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão (EU/1/10/633/002)

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

Data da primeira autorização: 10 junho de 2010
Data da última renovação: 28 maio de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) 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**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

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

Deve ser submetido um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem secundária****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Topotecano Hospira 4 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão
topotecano

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada ml de concentrado contém 1 mg de topotecano (como cloridrato).
Cada frasco para injetáveis com 4 ml contém 4 mg de topotecano (como cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: ácido tartárico (E334), água para preparações injetáveis, e ácido clorídrico (E507) ou hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
4 mg/4 ml
1 frasco para injetáveis
5 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização intravenosa.
Diluir antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Utilizar imediatamente após a abertura.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter o frasco na embalagem exterior para proteger da luz.

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

AVISO: Agente citotóxico. Aplicam-se instruções especiais de manuseamento e eliminação (ver o folheto informativo).

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica de utilização em meios restritos.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Rótulo do Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Topotecano Hospira 4 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão
topotecano
Utilização intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Diluir antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 mg/4 ml

6. OUTRAS

Pfizer Europe MA EEIG

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Topotecano Hospira 4 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão topotecano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

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

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

Topotecano Hospira é utilizado no tratamento de:

- cancro do ovário ou **do pulmão de pequenas células** que reapareceram após quimioterapia.
- **cancro do colo do útero avançado**, se a cirurgia ou tratamento com radioterapia não for possível. Aquando do tratamento do cancro do colo do útero, Topotecano Hospira é associado com outro medicamento chamado cisplatina.

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Topotecano Hospira

Não utilize Topotecano Hospira

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

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

Advertências e precauções

Antes de lhe ser administrado este medicamento, o seu médico necessita de saber:

se tem problemas dos rins ou do fígado. A sua dose de Topotecano Hospira poderá ter de ser ajustada.

- se está grávida ou planeia vir a estar. Ver secção "Gravidez e amamentação" abaixo.
- se planeia ser pai de uma criança. Ver secção "Gravidez e amamentação" abaixo.

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

Outros medicamentos e Topotecano Hospira

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

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

Gravidez e amamentação

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Topotecano pode fazer as pessoas sentirem-se cansadas. Se se sentir cansado ou fraco, não conduza ou utilize máquinas.

Topotecano Hospira contém sódio

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

3. Como Topotecano Hospira é utilizado

A dose de Topotecano que vai receber será determinada pelo seu médico, baseada:

- no tamanho do seu corpo (área de superfície medida em metros quadrados)
- nos resultados das análises de sangue (efetuadas antes do tratamento)
- na doença a ser tratada.

A dose habitual

- **Cancro do ovário e do pulmão de pequenas células:** 1,5 mg por metro quadrado da área de superfície corporal por dia. Irá ter tratamento uma vez por dia durante 5 dias. Este padrão de tratamento normalmente será repetido a cada 3 semanas.
- **Cancro do colo do útero:** 0,75 mg por metro quadrado da área de superfície corporal por dia. Irá receber tratamento uma vez por dia durante 3 dias. Este padrão de tratamento normalmente será repetido a cada 3 semanas.

Aquando do tratamento do cancro do colo do útero, Topotecano Hospira é associado com outro medicamento chamado cisplatina. O seu médico irá determinar a dose correta de cisplatina. O esquema de tratamento pode variar, dependendo dos resultados das suas análises de sangue regulares.

Como é administrado o Topotecano

Um médico ou enfermeiro administrar-lhe-á topotecano por perfusão no seu braço durante um período de 30 minutos.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves: Informe o seu médico

Estes efeitos indesejáveis muito frequentes podem afetar **mais de 1 em cada 10 pessoas** tratadas com Topotecano Hospira:

- **Sinais de infecção.** Topotecano pode reduzir o número de glóbulos brancos e diminuir a sua resistência às infecções. Isto pode ser fatal. Os sinais incluem:
 - febre
 - deterioração grave da sua condição geral
 - sintomas locais tais como garganta ferida ou problemas urinários (por exemplo sensação de ardor ao urinar, o que pode ser uma infecção urinária).
- **Ocasionalmente a dor de estômago grave, febre e possivelmente diarreia (raramente com sangue)** podem ser sinais de inflamação do intestino (colite).

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

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

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

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas tratadas com Topotecano Hospira:

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

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar até 1 em cada 10 pessoas tratadas com Topotecano Hospira:

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

Efeitos indesejáveis raros

Estes podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas tratadas com Topotecano Hospira:

- Reações alérgicas ou anafiláticas graves.
- Inchaço causado pelo aumento de fluidos (angioedema).

- Dor ligeira e inflamação no local da injeção.
- Erupção na pele com comichão (urticária).

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida

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

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Topotecano Hospira

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Topotecano Hospira após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

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

Este medicamento é para uso único. Após abertura, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o Topotecano Hospira pode ser utilizado nas 24 horas seguintes, se conservado refrigerado (e protegido da luz), ou à temperatura ambiente (nas condições de luminosidade diurnas normais).

Não utilize este medicamento se verificar partículas em suspensão.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Topotecano Hospira

A substância ativa do Topotecano Hospira é o cloridrato de topotecano (como cloridrato). 1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de topotecano (como cloridrato). Cada frasco com 4 ml de concentrado para perfusão contém 4 mg de topotecano (como cloridrato).

Os outros componentes são ácido tartárico (E334), água para injetáveis, e ácido clorídrico (E507) ou hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

Qual o aspeto de Topotecano Hospira e conteúdo da embalagem

Topotecano Hospira é uma solução concentrada para perfusão límpida, amarela ou amarelo-esverdeada, fornecida em frascos para injetáveis de vidro incolor, cada um contendo 4 ml de concentrado. O Topotecano Hospira tem dois tipos de apresentações, ou de 1 ou de 5 frascos para injetáveis. Nem todas as apresentações podem estar comercializadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

Para qualquer informação acerca deste medicamento, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +_356 2134 4610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Outras fontes de informação

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

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde

Instruções de reconstituição, conservação e eliminação de Topotecano Hospira**Conservação**

Frasco para injetáveis não aberto: conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Utilização:

Consulte o RCM para detalhes completos.

O Topotecano Hospira 4 mg/4 ml concentrado para solução para perfusão requer uma diluição até uma concentração final de 25-50 microgramas/ml, antes da administração ao doente. Os diluentes aprovados para diluir o concentrado são uma solução para perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução para perfusão intravenosa de glucose a 50 mg/ml (5%). Utilizar uma técnica asséptica durante todos os passos da diluição da solução para perfusão.

Os produtos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente para partículas em suspensão e descoloração antes da administração. O Topotecano Hospira é uma solução amarela a amarelo esverdeado.

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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (se necessário, após transfusão). A neutropenia e trombocitopenia devem ser controladas. Para mais detalhes, consultar o RCM.

Posologia: Carcinoma do ovário e do Pulmão de Pequenas Células

Dose inicial: $1,5 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal/dia administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos diariamente, durante 5 dias consecutivos, com um intervalo de 3 semanas entre o início de cada ciclo.

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).

Posologia: Carcinoma do Colo do Útero

Dose inicial: $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ 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 6 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).

Posologia: Doentes com compromisso renal

Dados limitados indicam que a dose deve ser reduzida em doentes com compromisso renal moderado. Consulte o RCM para detalhes completos.

Posologia: População pediátrica

A experiência em crianças é limitada. Não se recomenda a sua utilização.

A estabilidade em uso, química e física, foi demonstrada durante 24 horas a 25°C em condições de luminosidade normal e a 2°C - 8°C quando protegido da luz. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente; se não utilizado imediatamente, o período de e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ser superiores a 24 horas, conservado a 2°C e 8°C , exceto se a reconstituição/diluição ocorreu em local com condições de assepsia controladas e validadas.

Manipulação e eliminação

Deverão ser adotados os procedimentos normais de manipulação e eliminação corretas de medicamentos anticancerígenos, nomeadamente:

- Os técnicos devem ser treinados na técnica de preparação, administração e eliminação de citotóxicos.
- As técnicas grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam este medicamento devem usar vestuário de proteção incluindo máscara, óculos de proteção e luvas durante a reconstituição.
- Todo o material utilizado na preparação, 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. Se houver irritação contínua, consulte um médico.
- Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.