

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topotecano Teva 1 mg/1 ml, concentrado para solução para perfusão
Topotecano Teva 4 mg/4 ml, concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Topotecano Teva 1 mg/1 ml, concentrado para solução para perfusão

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de topotecano (como cloridrato).

Topotecano Teva 4 mg/4 ml, concentrado para solução para perfusão

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de topotecano (como cloridrato).
Um frasco para injetáveis de 4 ml de concentrado para solução para perfusão contém 4 mg de topotecano (como cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido amarelo pálido. pH = 2,0 - 2,6.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

Antes da administração do primeiro ciclo terapêutico com topotecano, os doentes têm de ter, como valores base, uma contagem de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, 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 $1,5 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal por dia administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos diariamente, durante cinco dias consecutivos, com um intervalo de três semanas entre o início de cada ciclo terapêutico. Se o tratamento for bem tolerado, pode continuar até progressão da doença (ver secções 4.8 e 5.1).

Doses subsequentes

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 infeção, ou que tiveram o tratamento adiado devido a neutropenia, a dose deve ser reduzida em $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ para $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ (reduções subsequentes de $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$, se necessário).

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

Carcinoma do colo do útero

Dose inicial

A dose recomendada de topotecano é de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ administrada como uma perfusão intravenosa de 30 minutos, nos dias 1, 2 e 3. A cisplatina é administrada como uma perfusão intravenosa no dia 1, com uma dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$, após a administração de topotecano. Este esquema terapêutico é repetido a cada 21 dias, durante seis ciclos 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 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 x 10⁹/l.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

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

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

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

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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Amamentação (ver secção 4.6)

- Depressão grave da medula óssea antes do início do primeiro ciclo de tratamento, evidenciada por valores-base da contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ 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, neutropenia e um padrão compatível de dor abdominal.

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

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

Como seria de prever, 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.

Existe experiência insuficiente com 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. 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).

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 corticosteróides 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 a compostos de platina, existe uma interação sequência-dependente distinta, dependendo se o composto de platina é administrado no dia 1 ou 5 do regime terapêutico de topotecano. Se a cisplatina ou carboplastina 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 tratados com topotecano terão de ser aconselhados que, eles ou o parceiro, têm de utilizar um método contraceutivo eficaz.

Gravidez

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

Amamentação

O topotecano está contraindicado durante 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 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.

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

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

Os efeitos adversos estão listados abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta (todos os efeitos notificados). As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

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

| | |
|---|--|
| Infeções e infestações | |
| Muito frequentes | 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 efeitos adversos acima listados têm o potencial de ocorrer com maior frequência em doentes que têm um mau *performance status* (ver secção 4.4).

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

Hematológicos

Neutropenia

Grave (contagem de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) durante o 1.º ciclo em 55 % de doentes, com duração \geq sete dias em 20 % e globalmente em 77 % dos doentes (39 % dos ciclos). Neutropenia grave associada a febre ou infeção ocorreu em 16 % dos doentes durante o 1. ciclo e globalmente em 23 % dos doentes (6 % dos ciclos). O tempo médio até ao início da neutropenia grave foi de nove dias e a duração média foi de sete dias. A neutropenia grave persistiu para além de sete dias, globalmente, em 11 % dos ciclos. De entre todos os doentes tratados nos estudos clínicos (incluindo quer os com neutropenia grave quer aqueles que não desenvolveram uma neutropenia grave), 11 % (4 % dos ciclos) desenvolveram febre e 26 % (9 % dos ciclos) desenvolveram infeção. Além disso, 5 % de todos os doentes tratados (1 % dos ciclos) desenvolveram septicemia (ver secção 4.4).

Trombocitopenia

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

Anemia

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

Não hematológicos

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

Foram notificadas dores abdominais ligeiras em 4 % dos doentes.

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

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, outros antineoplásicos, código ATC: L01XX17.

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 platina (n = 112 e 114, respetivamente), a taxa de resposta (I.C. 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 do carcinoma do ovário, considerado na globalidade, (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 no período de 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).

Uma análise retrospectiva suplementar foi conduzida com base em 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 3º ocorrido posteriormente. Dos doentes que receberam mais de 6 ciclos terapêuticos, 91 % completaram o estudo tal como planeado ou foram tratados até progressão da doença com apenas 3 % de abandonos devido a efeitos adversos.

Recidiva do CPPC

Um estudo clínico de Fase III (Estudo 478) comparou topotecano oral mais melhores cuidados de suporte (BSC) (n = 71) com BSC isolado (n = 70) em doentes que tiveram recidiva após terapêutica de 1ª linha (tempo médio de progressão [TMP] a partir da terapêutica de 1ª linha: 84 dias para topotecano oral mais BSC, 90 dias para BSC isolado) e para os quais o tratamento com quimioterapia intravenosa não foi considerado apropriado. No grupo do topotecano oral mais BSC houve uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência global comparativamente ao grupo com apenas BSC (Log-rank p = 0,0104). O risco relativo não ajustado para o grupo de topotecano oral mais BSC, relativamente ao grupo de apenas BSC foi 0,64 (I.C. 95 %: 0,45, 0,90). A sobrevivência média em doentes tratados com topotecano oral mais BSC foi de 25,9 semanas (I.C. 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, dos sintomas, usando uma avaliação sem ocultação demonstraram uma tendência consistente para o benefício dos sintomas com topotecano oral mais BSC.

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

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

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

N = número total de doentes tratados.

IC = intervalo de confiança.

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

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

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

Carcinoma do colo do útero

Num estudo clínico randomizado, comparativo de Fase III, conduzido pelo Gynecologic Oncology Group (GOG 0179), topotecano adicionado a cisplatina (n = 147) foi comparado com cisplatina isolada (n = 146), para o tratamento do carcinoma do colo do útero persistente, confirmado histologicamente, recorrente ou de Fase IVB, onde o tratamento com cirurgia e/ou radioterapia não foi considerado apropriado. Topotecano adicionado a cisplatina teve um benefício estatisticamente significativo na sobrevida global, em relação à cisplatina em monoterapia, após ajuste para análises interina (Log-rank p = 0,033).

Tabela 2: Resultados do Estudo GOG-0179

| População com Intenção de Tratar (ITT) | | |
|--|--|--|
| | Cisplatina 50 mg/m² no dia 1, a cada 21 dias | Cisplatina 50 mg/m² no dia 1 + Topotecano 0,75 mg/m² nos dias 1-3, a cada 21 dias |
| Sobrevida (meses) | (n = 146) | (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 |
| Sobrevida (meses) | (n = 46) | (n = 44) |
| Média (IC)95 % | 8,8 (6,4; 11,5) | 15,7 (11,9; 17,7) |
| Hazard ratio (.C 95 %) | 0,51 (0,31; 0,82) | |
| Doentes com quimiorradioterapia prévia com cisplatina | | |
| | Cisplatina | Topotecano/Cisplatina |
| Sobrevida(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 sobrevida média no braço com topotecano mais cisplatina foi 4,6 meses (I.C. 95 %: 2,6; 6,1) contra os 4,5 meses (IC 95 %: 2,9; 9,6) no braço cisplatina, com uma taxa de risco de 1,15 (0,59; 2,23). Nos doentes com recorrência após 180 dias (n = 102), a sobrevida média no braço topotecano mais cisplatina foi 9,9 meses (IC 95 %: 7,0; 12,6) contra os 6,3 meses (IC 95 %: 4,9; 9,5) no braço cisplatina, com uma taxa de risco de 0,75 (0,49; 1,16).

População pediátrica

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

Num estudo aberto envolvendo crianças (n = 108, escalão etário: crianças até aos 16 anos de idade) com tumores sólidos recorrentes ou progressivos, topotecano foi administrado numa dose inicial de 2,0 mg/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 primariamente demonstrada em doentes com neuroblastoma. A toxicidade de topotecano em doentes pediátricos com tumores sólidos, recorrentes ou refratários, foi semelhante ao histologicamente observado nos doentes adultos. Neste estudo, 46 doentes (43 %) receberam G-CSF durante 192 (42,1 %) ciclos; 65 doentes (60 %) receberam transfusões de sangue (“packed red blood cells”) e 50 doentes (46 %) receberam plaquetas durante 139 e 159 ciclos (30,5 % e 34,9 %) respetivamente. Baseado na toxicidade dose-limitante da mielossupressão, a dose máxima tolerada (DMT) foi estabelecida a 2,0 mg/m²/dia com G-CSF e 1,4 mg/m²/dia sem G-CSF, num estudo farmacocinético em doentes pediátricos com tumores sólidos refratários (ver secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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 homogénea.

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

Dados *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos indicaram a formação de pequenas quantidades de topotecano N-desmetilado. *In vitro*, 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 semi-vida do topotecano aumentou em cerca de 30 %, mas não se observou nenhuma alteração nítida no volume de distribuição. A depuração plasmática do topotecano total (formas ativa e inativa) em doentes com compromisso hepático diminuiu apenas em cerca de 10 % quando comparada com o grupo controlo de doentes.

Compromisso renal

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

Idade/peso

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

População pediátrica

A farmacocinética de topotecano, quando administrado como uma perfusão de 30 minutos durante 5 dias foi avaliada em dois estudos. Um dos estudos incluiu um intervalo de dose entre 1,4 e 2,4 mg/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 de topotecano em crianças, adolescentes e jovens adultos com tumores sólidos ou leucemia, contudo, os dados obtidos são demasiado limitados para se obter conclusões definitivas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Nos estudos de toxicidade reprodutiva com topotecano em ratos não ocorreram efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea; contudo, foi observado nas fêmeas uma 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 tartárico (E334)
Ácido clorídrico (E507) (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do 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

Frascos para injetáveis antes da abertura
30 meses.

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, 12 horas se conservado a temperatura inferior a 25°C ou 24 horas entre 2 – 8°C, exceto se a diluição tenha sido efetuada em 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 condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I incolor com tampa de borracha bromobutílica e selo de alumínio com cápsula de plástico tipo *flip-off* contendo 1 ml ou 4 ml de concentrado.

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

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

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

- Os técnicos devem ser treinados na técnica de reconstituição do medicamento.
- As técnicas grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam este medicamento devem usar vestuário de proteção incluindo máscara, óculos de proteção e luvas durante a reconstituição.
- O contacto accidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.

Todos os artigos utilizados na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdícios de alto risco para incineração a alta temperatura. Os desperdícios líquidos deverão ser descartados com grandes quantidades de água.

Instruções para diluição

O concentrado tem uma cor amarelo pálido e contém 1 mg de topotecano. Diluição do volume necessário de concentrado em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5 %) para se atingir uma concentração final de topotecano entre 25 e 50 microgramas/ml de solução para perfusão.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Topotecano Teva 1 mg/1 ml, concentrado para solução para perfusão

EU/1/09/552/001- 1 frasco para injetáveis

EU/1/09/552/002- 5 frascos para injetáveis

Topotecano Teva 4 mg/4 ml, concentrado para solução para perfusão

EU/1/09/552/003- 1 frasco para injetáveis

EU/1/09/552/004- 5 frascos para injetáveis

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

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2009

Data da renovação: 19 de junho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hungria

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Topotecano Teva 1 mg/1 ml concentrado para solução para perfusão
topotecano

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

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de topotecano (como cloridrato).
Cada frasco contém 1 mg de topotecano (como cloridrato) em 1 ml de concentrado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

ácido tartárico (E334), ácido clorídrico (E507) (para ajuste de pH), hidróxido de sódio (E524)
(para ajuste de pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 1 ml (1 mg de topotecano)
5 frascos para injetáveis de 1 ml (1 mg de topotecano)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO, instruções especiais de utilização (consultar folheto informativo).

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Consultar o folheto para o prazo de validade do produto diluído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

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

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

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/09/552/001- 1 frasco para injetáveis

EU/1/09/552/002- 5 frascos para injetáveis

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.

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(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Topotecano Teva 1 mg/1 ml, concentrado para solução para perfusão
topotecano
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

Citotóxico

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

1 ml de concentrado para solução para perfusão contém 1 mg de topotecano (como cloridrato).
Cada frasco contém 4 mg de topotecano (como cloridrato) em 4 ml de concentrado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

ácido tartárico (E334), ácido clorídrico (E507) (para ajuste de pH), hidróxido de sódio (E524)
(para ajuste de pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 4 ml (4 mg de topotecano)
5 frascos para injetáveis de 4 ml (4 mg de topotecano)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CITOTÓXICO, instruções especiais de utilização (consultar folheto informativo).

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Consultar o folheto para o prazo de validade do produto diluído.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

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

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

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/09/552/003- 1 frasco para injetáveis
EU/1/09/552/004- 5 frascos para injetáveis

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.

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(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Topotecano Teva 4 mg/4 ml, concentrado para solução para perfusão
topotecano
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 ml

6. OUTRAS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Topotecano Teva 1 mg/1 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 ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

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

Topotecano Teva ajuda a matar as células dos tumores.

Topotecano Teva é utilizado no tratamento de:

- **cancro do ovário ou cancro 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 Teva é associado com outro medicamento chamado cisplatina.

2. O que precisa de saber antes de utilizar topotecano teva

Não utilize Topotecano Teva:

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Topotecano Teva:

- se tem problemas dos rins. A sua dose de Topotecano Teva poderá ter de ser ajustada. A utilização de Topotecano teva não é recomendada em doentes com insuficiência renal grave.
- se tem problemas de fígado. A sua dose de Topotecano Teva pode necessitar de ser ajustada. Não se recomenda a utilização de Topotecano Teva em doentes com insuficiência grave do fígado.
- se tem presentemente problemas de pulmões, ou se recebeu anteriormente radioterapia ou medicamentos que afetem os seus pulmões (ver também secção 4 "Efeitos secundários possíveis")
- se sofre de nódoas negras ou hemorragias fora do comum (ver também secção 4 "Efeitos secundários possíveis")

- se se sente muito doente

Outros medicamentos e Topotecano Teva

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

Gravidez e aleitamento

Topotecano Teva não deve ser usado em mulheres grávidas, exceto se estritamente necessário. Se pensa que pode estar grávida, informe o seu médico imediatamente.

Mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz para evitar engravidar durante o tratamento.

Os doentes do sexo masculino que desejem ser pais de uma criança, devem pedir ao seu médico aconselhamento para planeamento familiar ou tratamento.

Não deve amamentar o seu bebé durante o tratamento com Topotecano Teva.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

Topotecano Teva pode fazê-lo sentir-se cansado ou fraco.

Se experimentar estas situações, não conduza e não utilize máquinas.

Topotecano Teva contém sódio

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

3. Como utilizar Topotecano Teva

A sua dose de Topotecano Teva depende de:

- doença a ser tratada
- área corporal doseu corpo (m²)
- dos resultados das análises de sangue efetuadas antes e durante o tratamento.
- como tolera o tratamento

Cancro do ovário e cancro do pulmão de pequenas células:

A dose habitual é 1,5 mg por m² da área de superfície corporal por dia durante 5 dias. Este ciclo de tratamento é normalmente repetido a cada três semanas.

Cancro do colo do útero:

A dose habitual é 0,75 mg por m² da área de superfície corporal por dia durante 3 dias. Este ciclo de tratamento é normalmente repetido cada três semanas.

Para o tratamento do cancro do colo do útero será utilizado com outro medicamento anticancerígeno contendo cisplatina. Para mais informação sobre a cisplatina consulte o Folheto Informativo correspondente.

A experiência em crianças é limitada, pelo que o tratamento não é recomendado.

Como preparar Topotecano Teva

O Topotecano Teva apresenta-se como concentrado para solução para perfusão. O concentrado deve ser diluído antes da administração.

Como Topotecano Teva é administrado

Um médico ou enfermeiro vai administrar-lhe-á uma solução diluída de Topotecano Teva por perfusão (gota-a-gota). Normalmente no seu braço durante um período de 30 minutos.

4. Efeitos secundários possíveis

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

Efeitos secundários graves:

Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos efeitos secundários graves. Podem require hospitalização e podem até colocar a vida em risco.

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

Topotecano Teva pode reduzir a sua capacidade para combater infeções.

- **Inflamação do pulmão** (raro (**pode afetar até 1 em cada 1000** pessoas)), com sinais como:
 - dificuldade em respirar
 - tosse
 - febre

O risco de desenvolver esta condição grave (doença intersticial do pulmão) é maior se já tem problemas de pulmões, ou se recebeu recentemente radioterapia ou medicamentos que afetam os seus pulmões (ver também secção 2 “Antes de utilizar Topotecano Teva”)

Outros efeitos secundários com Topotecano Teva incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Sensação geral de fraqueza e cansaço, que pode ser sintoma de redução do número de glóbulos vermelhos (anémias). Em alguns casos, pode precisar de uma transfusão sanguínea.
- Aparecimento pouco comum de nódos negros ou hemorragias, por vezes graves, causadas por uma diminuição do número de células sanguíneas responsáveis pela coagulação do sangue (plaquetas).
- Contagem de glóbulos brancos anormalmente baixo (leucopenia, neutropenia) que pode ser acompanhada de febre e sinais de infeções (neutropenia febril).
- Perda de peso e perda de apetite (anorexia); cansaço; fraqueza.
- Indisposição (náuseas), vómitos, diarreia; dores de estômago; prisão de ventre.
- Inflamação e úlceras da boca, garganta, língua ou gengivas (mucosite).
- Febre.
- Perda de cabelo.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Diminuição de todas as células do sangue (pancitopenia)
- Reações de hipersensibilidade ou alérgicas (incluindo erupção cutânea).
- Amarelecimento da pele (icterícia) causada por função anormal do fígado.
- Comichão (prurido).
- Infeção grave (sepsis).
- Sensação de mal-estar (mal estar).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Reações alérgicas (anafiláticas) graves provocando inchaço dos lábios, face ou pescoço conduzindo a grave dificuldade em respirar, erupção cutânea e urticária, choque anafilático (redução grave da pressão sanguínea, palidez, agitação, pulso fraco, diminuição da consciência).
- Inchaço súbito da pele e mucosa (por ex. garganta e língua) causado pelo aumento de fluidos (angioedema).
- Erupção cutânea com comichão (urticária).

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- Libertação de sangue nos tecidos (extravasão).

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

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

Informe o seu médico se algum se tornar incomodativo.

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Topotecano Teva

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos frascos para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, 12 horas se conservado a temperatura inferior a 25°C ou 24 horas entre 2 – 8°C, exceto se a diluição tenha sido efetuada em condições de assepsia controladas e validadas.

Não utilize Topotecano Teva se verificar quaisquer partículas visíveis ou se a solução estiver turva.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Topotecano Teva

- A substância ativa é cloridrato de topotecano: Um frasco de 1 ml de concentrado contém 1 mg de topotecano (como cloridrato).
- Os outros componentes são: ácido tartárico (E334), ácido clorídrico (E507) e hidróxido de sódio (E524) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Topotecano Teva e conteúdo da embalagem

Topotecano Teva apresenta-se como um líquido amarelo pálido num frasco de vidro incolor com rolha de borracha bromobutílica, selo de alumínio e cápsula de fecho tipo flip-off.

Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de concentrado para solução para perfusão. Topotecano Teva é fornecido em embalagens contendo 1 frasco ou 5 frascos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hungria

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/YYYY.

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

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

Instruções de diluição, conservação e eliminação do Topotecano Teva

Instruções de diluição

O concentrado tem uma cor amarelo pálido e contém 1 mg de topotecano. Diluição do volume necessário de concentrado em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5 %) para se atingir uma concentração final de topotecano entre 25 e 50 microgramas/ml de solução para perfusão.

Conservação da solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, 12 horas se conservado a temperatura inferior a 25°C ou 24 horas entre 2 – 8°C, exceto se a diluição tenha sido efetuada em condições de assepsia controladas e validadas.

Manipulação e eliminação

Deverão ser adotados 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 durante a diluição devem usar vestuário de proteção incluindo máscara, óculos de proteção e luvas.
- O contacto acidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.
- Todos os artigos utilizados na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdícios de alto risco para incineração a alta temperatura.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Topotecano Teva 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 ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

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

Topotecano Teva ajuda a matar as células dos tumores.

Topotecano Teva é utilizado no tratamento de:

- cancro do ovário ou cancro 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 Teva é associado com outro medicamento chamado cisplatina.

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

Não utilize Topotecano Teva:

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Topotecano Teva:

- se tem problemas dos rins. A sua dose de Topotecano Teva poderá ter de ser ajustada. A utilização de Topotecano teva não é recomendada em doentes com insuficiência renal grave.
- se tem problemas de fígado. A sua dose de Topotecano Teva pode necessitar de ser ajustada. Não se recomenda a utilização de Topotecano Teva em doentes com insuficiência grave do fígado.
- se tem presentemente problemas de pulmões, ou se recebeu anteriormente radioterapia ou medicamentos que afetem os seus pulmões (ver também secção 4 "Efeitos secundários possíveis")
- se sofre de nódoas negras ou hemorragias fora do comum (ver também secção 4 "Efeitos secundários possíveis")
- se se sente muito doente

Outros medicamentos e Topotecano Teva

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

Gravidez e aleitamento

Topotecano Teva não deve ser usado em mulheres grávidas, exceto se estritamente necessário. Se pensa que pode estar grávida, informe o seu médico imediatamente.

Mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz para evitar engravidar durante o tratamento.

Os doentes do sexo masculinos que desejem ser pais de uma criança, devem pedir ao seu médico aconselhamento para planeamento familiar ou tratamento.

Não deve amamentar o seu bebé durante o tratamento com Topotecano Teva.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

Topotecano Teva pode fazê-lo sentir-se cansado ou fraco.

Se experimentar estas situações, não conduza e não utilize máquinas.

Topotecano Teva contém sódio

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

3. Como utilizar Topotecano Teva

A sua dose de Topotecano Teva depende de:

- doença a ser tratada
- área corporal doseu corpo (m²)
- dos resultados das análises de sangue efetuadas antes e durante o tratamento.
- como tolera o tratamento

Cancro do ovário e cancro do pulmão de pequenas células:

A dose habitual é 1,5 mg por m² da área de superfície corporal por dia durante 5 dias. Este ciclo de tratamento é normalmente repetido cada três semanas.

Cancro do colo do útero:

A dose habitual é 0,75 mg por m² da área de superfície corporal por dia durante 3 dias. Este ciclo de tratamento é normalmente repetido cada três semanas.

Para o tratamento do cancro do colo do útero será utilizado com outro medicamento anticancerígeno contendo cisplatina. Para mais informação sobre a cisplatina consulte o Folheto Informativo correspondente.

A experiência em crianças é limitada, pelo que o tratamento não é recomendado.

Como preparar Topotecano Teva

O Topotecano Teva apresenta-se como concentrado para solução para perfusão. O concentrado deve ser diluído antes da administração.

Como Topotecano Teva é administrado

Um médico ou enfermeiro vai administrar-lhe-á uma solução diluída de Topotecano Teva por perfusão (gota-a-gota). Normalmente no seu braço durante um período de 30 minutos.

4. Efeitos secundários possíveis

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

Efeitos secundários graves :

Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos efeitos secundários graves. Podem requerer hospitalização e podem até colocar a vida em risco.

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

Topotecano Teva pode reduzir a sua capacidade para combater infeções.

- **Inflamação do pulmão** (raro (**pode afetar até 1 em cada 1000** pessoas)), com sinais como:
 - dificuldade em respirar
 - tosse
 - febre

O risco de desenvolver esta condição grave (doença intersticial do pulmão) é maior se já tem problemas de pulmões, ou se recebeu recentemente radioterapia ou medicamentos que afetam os seus pulmões (ver também secção 2 “Antes de utilizar Topotecano Teva”)

Outros efeitos secundários com Topotecano Teva incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Sensação geral de fraqueza e cansaço, que pode ser sintoma de redução do número de glóbulos vermelhos (anémias). Em alguns casos, pode precisar de uma transfusão sanguínea.
- Aparecimento pouco comum de nódulos negros ou hemorragias, por vezes graves, causadas por uma diminuição do número de células sanguíneas responsáveis pela coagulação do sangue (plaquetas).
- Contagem de glóbulos brancos anormalmente baixo (leucopenia, neutropenia) que pode ser acompanhada de febre e sinais de infeções (neutropenia febril).
- Perda de peso e perda de apetite (anorexia); cansaço; fraqueza.
- Indisposição (náuseas), vômitos, diarreia; dores de estômago; prisão de ventre.
- Inflamação e úlceras da boca, garganta, língua ou gengivas (mucosite).
- Febre.
- Perda de cabelo.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Diminuição de todas as células do sangue (pancitopenia)
- Reações de hipersensibilidade ou alérgicas (incluindo erupção cutânea).
- Amarelecimento da pele (icterícia) causada por função anormal do fígado.
- Comichão (prurido).
- Infeção grave (sepsis).
- Sensação de mal-estar (mal estar).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Reações alérgicas (anafiláticas) graves provocando inchaço dos lábios, face ou pescoço conduzindo a grave dificuldade em respirar, erupção cutânea e urticária, choque anafilático (redução grave da pressão sanguínea, palidez, agitação, pulso fraco, diminuição da consciência).

- Inchaço súbito da pele e mucosa (por ex. garganta e língua) causado pelo aumento de fluidos (angioedema).
- Erupção cutânea com comichão (urticária).

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- Libertação de sangue nos tecidos (extravasão).

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

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

Informe o seu médico se algum se tornar incomodativo.

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Topotecano Teva

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos frascos para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

Solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, 12 horas se conservado a temperatura inferior a 25°C ou 24 horas ente 2 – 8°C, exceto se a diluição tenha sido efetuada em condições de assepsia controladas e validadas.

Não utilize Topotecano Teva se verificar quaisquer partículas visíveis ou se a solução estiver turva.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Topotecano Teva

- A substância ativa é cloridrato de topotecano: Um frasco de 4 ml de concentrado contém 4 mg de topotecano (como cloridrato).
- Os outros componentes são: ácido tartárico (E334), ácido clorídrico (E507) e hidróxido de sódio (E524) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Topotecano Teva e conteúdo da embalagem

Topotecano Teva apresenta-se como um líquido amarelo pálido num frasco de vidro incolor com rolha de borracha bromobutílica, selo de alumínio e cápsula de fecho tipo flip-off.

Cada frasco para injetáveis contém 4 ml de concentrado para solução para perfusão. Topotecano Teva é fornecido em embalagens contendo 1 frasco ou 5 frascos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hungria

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/YYYY

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

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

Instruções de diluição, conservação e eliminação do Topotecano Teva

Instruções de diluição

O concentrado tem uma cor amarelo pálido e contém 1 mg de topotecano. Diluição do volume necessário de concentrado em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) ou solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5 %) para se atingir uma concentração final de topotecano entre 25 e 50 microgramas/ml de solução para perfusão.

Conservação da solução diluída

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder, normalmente, 12 horas se conservado a temperatura inferior a 25°C ou 24 horas entre 2 – 8°C, exceto se a diluição tenha sido efetuada em condições de assepsia controladas e validadas.

Manipulação e eliminação

Deverão ser adotados 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 durante a diluição devem usar vestuário de proteção incluindo máscara, óculos de proteção e luvas.
- O contacto acidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.
- Todos os artigos utilizados na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdícios de alto risco para incineração a alta temperatura.