I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

HYCAMTIN 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
HYCAMTIN 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

HYCAMTIN 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 mg topotekánt tartalmaz (topotekán-hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.

Az injekciós üvegben lévő teljes hatóanyag-tartalom a javasoltak szerinti feloldás esetén 1 mg/ml hatóanyag.

HYCAMTIN 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

4 mg topotekánt tartalmaz (topotekán-hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.

Az injekciós üvegben lévő teljes hatóanyag-tartalom a javasoltak szerinti feloldás esetén 1 mg/ml hatóanyag.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Világossárga vagy zöldes por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A topotekán monoterápiában javallott:
- metasztatikus ovariumcarcinomás betegek kezelésére az elsővonalbeli, ill. későbbi terápia sikertelensége esetén,
- relapszusos kissejtes tüdőcarcinomában (SCLC) szenvedő betegek kezelésére, akiknél az elsővonalbeli terápia megismétlése nem tekinthető megfelelőnek (lásd 5.1 pont).

A topotekán ciszplatinnal kombinációban radioterápia után kiújuló cervix-carcinomában szenvedő betegek, valamint a betegség IVB stádiumában lévő betegek kezelésére javallott. Azoknak a betegeknek, akik korábban ciszplatint kaptak, hosszabb kezelésmentes időszakra van szükségük, a kombinációs terápia indokoltságának alátámasztása érdekében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A topotekán csak a citosztatikus kemoterápia alkalmazására specializált egységben, és csak a kemoterápiában jártas orvos felügyelete mellett alkalmazható (lásd 6.6 pont).

Adagolás

Ha a topotekánt ciszplatinnal kombinációban alkalmazzák, a ciszplatin teljes alkalmazási előírását is el kell olvasni.

Az első topotekán-kezelés alkalmazása előtt a beteg kiindulási neutrophil granulocyta-száma legalább $1,5 \times 10^9$/l, thrombocyta-száma legalább 100×10^9/l, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl kell, hogy legyen (transzfúzió után, ha szükséges).

Ovarium- és kissejtes tüdőcarcinoma
Kezdő adag
Javasolt adagja napi 1,5 mg/testfelület m^2, legalább 30 perces intravénás infúzióban, öt egymást követő napon át adva, az egyes ciklusok elkezdése között háromhetes szüneteket tartva. Ha a beteg jól tolerálja, a kezelés a betegség progressziójáig folytatható (lásd 4.8 és 5.1 pont).

További adagok
A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocyta-száma legalább 1×10^9/l, thrombocyta-száma legalább 100×10^9/l, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocyta-szám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocyta-szám $< 0,5 \times 10^9$/l), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot napi 0,25 mg/m^2-rel kell csökkenteni napi 1,25 mg/testfelület m^2-re (vagy ha szükséges, a későbbiekben 1,0 mg/testfelület m^2-re).

Hasonlóképpen kell csökkenteni az adagot, ha a thrombocyta-szám 25×10^9/l alá csökken. A klinikai vizsgálatok során felfüggesztették a kezelést, ha a dózist 1,0 mg/testfelület m^2-ig/nap csökkentve a mellékhatások továbbra is fennálltak és még további adagcsökkentés vált szükségessé.

Cervix-carcinoma
Kezdő adag
A topotekán javasolt adagja 0,75 mg/m^2 egy 30 perces intravénás infúzióban beadva az 1., 2. és 3. napon. A ciszplatint napi 50 mg/m^2 adagban intravénás infúzióban kell beadni az 1. napon, a topotekán adását követően. Ezt az adagolási sémát 21 naponként meg kell ismételni hat kezelési ciklusban, illetve a betegség progressziójáig.

További adagok
A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocyta-száma $\geq 1,5 \times 10^9$/l, thrombocyta-száma $\geq 100 \times 10^9$/l, és hemoglobinszintje ≥9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocyta-szám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocyta-szám $<0,5 \times 10^9$/l), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot 20%-kal, napi 0,60 mg/m^2-re kell csökkenteni a következő kezelési ciklusokban (vagy ha szükséges, a későbbiekben napi 0,45 mg/m^2-re).

Hasonló módon csökkenteni kell az adagot, ha a thrombocyta-szám 25×10^9/l alá csökken.

Különleges betegcsoportok
Vesekárosodásban szenvedő betegek
Monoterápia (ovarium- és kissejtes tüdőcarcinoma):
Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 20 ml/perc). Ebben a betegcsoportban a topotekán alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
Korlátozott számú adat alapján közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél a dózist csökkenteni kell. Ovarium- vagy kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknek 20-39 ml/perc közötti kreatinin-clearance esetén a topotekán ajánlott adagja monoterápiában napi 0,75 mg/testfelület m^2 öt egymást követő napon keresztül.

Kombinált kezelés (cervix-carcinoma):
Cervix-carcinomás betegeknél topotekán és ciszplatin kombinációjával végzett klinikai vizsgálatokban csak azoknál a betegeknél kezdték el a kezelést, akik szérumkreatinin-értéke ≤1,5 mg/dl volt. Amennyiben a topotekán/ciszplatin kombinált kezelés során a szérumkreatinin-érték meghaladja a 1,5 mg/dl-t, ajánlatos a ciszplatin alkalmazási előírásának a tanulmányozása, a ciszplatin dózis csökkentésének/fenntartásának eldöntéséhez. Cervix-carcinomás betegeknél a ciszplatin leállítása esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat a kezelés topotekán-monoterápiával történő folytatásához.

Májkárosodásban szenvedő betegek
Kisszámú, károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérum bilirubinszint) kapott intravénásan háromhetenként öt napon keresztül napi 1,5 mg/m^2 topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy a dózisra vonatkozó ajánlást lehessen adni ebben a betegcsoportban (lásd 4.4 pont).

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával cirrhosis miatt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (szérum-bilirubin ≥ 10 mg/dl). Ebben a betegcsoportban a topotekán alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők
A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A topotekánt az alkalmazás előtt fel kell oldani, és tovább kell hígitani (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység;
- Szoptatás (lásd 4.6 pont);
- Az első kezelés megkezdése előtt súlyos csontvelőkárosodás, amit a kiindulási $1,5 \times 10^9$/l alatti neutrophil granulocyta-szám és/vagy a 100×10^9/l alatti thrombocyta-szám bizonyít.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A hematológiai toxicitás dózisfüggő, és a vér alakos elemeinek számát, beleértve a thrombocyta-számot is, rendszeresen meg kell határozni (lásd 4.2 pont).

Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán súlyos myelosuppressiót okozhat. Sepsishez vezető súlyos myelosuppressióról és halálos kimenetelű sepsisről egyaránt beszámoltak topotekánnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A topotekán okozta neutropenia következtében neutropeniás colitis alakulhat ki. A topotekánnal végzett klinikai vizsgálatok során neutropeniás colitis miatti haláleseteket jelentettek. Azoknál a

betegeknél, akiknél láz, neutropenia és ennek megfelelő jellegű hasi fájdalom jelentkezik, mérlegelni kell a neutropeniás colitis lehetőségét.

A topotekánnal kapcsolatban beszámoltak intersticiális tüdőbetegségről (interstitial lung disease – ILD), amely néhány esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). A kialakulásában szerepet játszó rizikófaktorok közé tartozik az anamnézisben előforduló ILD, a tüdőfibrózis, a tüdőrák, a mellkasi besugárzás, valamint a pneumotoxikus hatóanyagok és/vagy kolóniastimuláló faktorok alkalmazása. A betegeknél figyelni kell az ILD-re utaló pulmonális tüneteket (pl. köhögés, láz, dyspnoe és/vagy hypoxia), és a topotekánt le kell állítani, ha az ILD új diagnózisát megerősítették.

A topotekán-monoterápia és a ciszplatinnal kombinált topotekán adása általában klinikailag releváns thrombocytopeniával jár. Erre gondolni kell a HYCAMTIN rendelésekor, ha olyan betegek kezelését mérlegelik, akiknél fokozott a tumorvérzés kockázata.

Amint az várható, a rossz teljesítmény-státuszú betegek (poor performance status, PS >1) kevésbé reagálnak, és nő a szövődmények, úgymint a láz, a fertőzés és a sepsis gyakorisága (lásd 4.8 pont). Fontos a teljesítmény-státusz pontos megállapítása a kezelés ideje alatt, hogy bebizonyosodjon, a beteg állapota nem romlott a PS 3 szintig.

Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával kapcsolatban súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <20 ml/perc) vagy cirrhosis miatt súlyos májkárosodásban (szérum-bilirubin ≥10 mg/dl) szenvedő betegeknél. A topotekán alkalmazása ezekben a betegcsoportokban nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

Kisszámú, károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérum-bilirubin) kapott intravénásan háromhetenként öt napon keresztül 1,5 mg/testfelület m^2/nap topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték. Mindazonáltal nem áll elegendő adat rendelkezésre dózisajánláshoz ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 pont).

<u>A Hycamtin nátriumot tartalmaz</u>

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Amennyiben fiziológiás sóoldatot (0,9 m/V%-os nátrium-klorid oldat) használnak a Hycamtin hígításához az alkalmazás előtt, akkor a kapott nátrium dózisa nagyobb lesz.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

In vivo humán farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A topotekán nem gátolja a humán mikroszomális P450 enzimeket (lásd 5.2 pont). Egy populációs vizsgálatban intravénás alkalmazás után graniszetron, ondanszetron, morfin vagy kortikoszteroidok együttadása nem befolyásolta szignifikánsan az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) farmakokinetikáját.

Amikor a topotekánt más kemoterápiás szerekkel kombinálják, mindegyik gyógyszer adagját esetleg csökkenteni kell a tolerálhatóság javítása érdekében. Amikor azonban platina készítményekkel kombinálják, eltérő szekvencia-függő kölcsönhatás jelentkezik, aszerint, hogy a topotekán-kezelés első vagy 5. napján adják a platina készítményt. Ha a topotekán adagolás 1. napján adnak ciszplatint vagy karboplatint, a tolerabilitás javítására mindegyik szert alacsonyabb dózisban kell adni, ahhoz képest, amilyen adagban ezek adhatók, ha a platina készítményt a topotekán-kezelés 5. napján adják.

Amikor 13 ovariumcarcinomás betegnek adtak topotekánt (napi 0,75 mg/m^2 öt, egymást követő napon) és ciszplatint (napi 60 mg/m^2 az 1. napon), kissé emelkedett az 5. napon az AUC-érték (12%, n = 9) és a C_{max}-érték (23%, n = 11). Nem valószínű, hogy ennek a növekedésnek klinikai jelentősége lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Preklinikai vizsgálatokban a topotekán embriofoetalis letalitást és malformatiókat okozott (lásd 5.3 pont). Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán foetális károsodást okozhat, és ezért a fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell, hogy a topotekán-kezelés ideje alatt kerülniük kell a teherbeesést.

Mint minden citotoxikus kemoterápiában, így a topotekánnal kezelt betegeknek is azt a tanácsot kell adni, hogy nekik vagy partnerüknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a topotekán-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még 6 hónapig.
A férfiaknak ajánlott hatékony fogamzásgátló módszereket alkalmazniuk, és a topotekán-kezelés ideje alatt, valamint a kezelés befejezését követően még 3 hónapig kerülniük a gyermeknemzést.

Terhesség

Ha a topotekánt terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a topotekán-kezelés ideje alatt teherbe esik, figyelmeztetni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokra.

Szoptatás

Szoptatás alatt a topotekán ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Bár nem ismert, hogy a topotekán kiválasztódik-e az anyatejbe, a kezelés megkezdésekor a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem észleltek a hímek vagy nőstények fertilitására gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Mindazonáltal, más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán genotoxikus, így nem zárható ki, hogy hatással van a fertilitásra, akár a férfiakéra is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal, tartós fáradtság, illetve asthenia előfordulása esetén a járművezetés és gépek kezelése fokozott figyelmet igényel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A dóziskereső vizsgálatokban, melyekbe 523, relapszusos ovariumcarcinomában és 631, relapszusos kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő beteget vontak be, topotekán-monoterápia estén a hematológiai mellékhatás volt a dózist limitáló toxicitás. A toxicitás előre becsülhető és reverzibilis volt. Kumulatív hematológiai vagy nem hematológiai toxicitás jelei nem mutatkoztak.

A cervix-carcinomában végzett klinikai vizsgálatokban a ciszplatinnal kombinációban alkalmazott topotekán biztonságossági-profilja összhangban van a topotekán-monoterápiában megfigyelttel. A teljes hematológiai toxicitás alacsonyabb a topotekán-ciszplatin kombinációval kezelt betegekben, mint topotekán-monoterápia esetén, de magasabb, mint amikor a ciszplatint önmagában adják.

További mellékhatásokat észleltek, amikor a topotekánt ciszplatinnal kombinációban alkalmazták, ugyanakkor ezek a mellékhatások ciszplatin-monoterápia esetén is jelentkeztek, de nem voltak összefüggésbe hozhatók a topotekánnal. A ciszplatin alkalmazási előírását figyelembe kell venni a ciszplatin alkalmazásával kapcsolatos összes mellékhatás megismeréséhez.

A topotekán-monoterápiával kapcsolatos integrált biztonságossági adatok az alábbiakban vannak összefoglalva.

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint (összes jelentett esemény) vannak csoportosítva. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), beleértve az izolált eseteket is és nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	Fertőzés
Gyakori	Sepsis[1]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Lázas neutropenia, neutropenia (lásd „Emésztőrendszeri betegségek”), thrombocytopenia, anaemia, leukopenia
Gyakori	Pancytopenia
Nem ismert	Súlyos vérzés (thrombocytopeniával társult)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Túlérzékenységi reakció, beleértve a bőrkiütést is
Ritka	Anaphylaxiás reakció, angiooedema, urticaria
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anorexia (amely súlyos is lehet)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Ritka	Intersticiális tüdőbetegség (néhány esetben halálos kimenetelű volt)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger, hányás és hasmenés (melyek mindegyike súlyos lehet), székrekedés, hasi fájdalom[2], mucositis
Nem ismert	Gastrointestinalis perforatio
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	
Gyakori	Hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Alopecia
Gyakori	Viszketés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Láz, asthenia, fáradtság
Gyakori	Rossz közérzet
Nagyon ritka	Extravasatio[3]
Nem ismert	Nyálkahártya-gyulladás

[1] Topotekánnal kezelt betegeknél sepsis miatti halálesetekről számoltak be (lásd 4.4 pont).
[2] Neutropeniás colitist, ezen belül a topotekán okozta neutropenia szövődményeként halálos kimenetelű neutropeniás colitist jelentettek (lásd 4.4 pont).
[3] A reakciók enyhék voltak, és általában nem igényeltek specifikus kezelést.

A fentiekben felsorolt nemkívánatos események valószínűleg gyakrabban fordulnak elő azoknál a betegeknél, akiknek rosszabb a teljesítmény-státusza (lásd 4.4 pont).

Az alábbiakban felsorolt hematológiai és nem hematológiai nemkívánatos események gyakorisági adatai azokra a mellékhatásbejelentésekre vonatkoznak, amelyek összefüggenek/valószínűleg összefüggenek a topotekán-kezeléssel.

Hematológiai mellékhatások

Neutropenia
Súlyos mértékben (neutrophil granulocyta-szám <0,5 × 10^9/l) jelentkezett az első kezelés alkalmával a betegek 55%-ában, tartama ≥ hét nap volt 20%-uknál, és összességében a betegek 77%-ában fordult elő (a kezelési ciklusok 39%-ában). A súlyos neutropeniával kapcsolatban láz vagy fertőzés az első kezelés alkalmával a betegek 16%-ában fordult elő, és összességében a betegek 23%-ában (a kezelési ciklusok 6%-ában). A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 9. nap, és medián tartama hét nap volt. Az össszes kezelési ciklus 11%-ában a súlyos neutropenia hét napnál tovább tartott. A klinikai vizsgálatokban kezelt összes beteg (beleértve mindazokat, akikben kifejlődött a súlyos neutropenia és akikben nem) 11%-ában (a kezelési ciklusok 4%-ában) jelentkezett láz, és 26%-ában (a kezelési ciklusok 9%-ában) alakult ki fertőzés. Ezenfelül az összes kezelt beteg 5%-ában (a kezelési ciklusok 1%-ában) fejlődött ki sepsis (lásd 4.4 pont).

Thrombocytopenia
Súlyos mértékű (thrombocyta-szám <25 × 10^9/l) a betegek 25%-ában (a kezelési ciklusok 8%-ában), közepesen súlyos (thrombocyta-szám 25,0–50,0 × 10^9/l) a betegek 25%-ában (a kezelési ciklusok 15%-ában) fordult elő. A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 15. nap, és medián tartama öt nap volt. Thrombocyta transzfúzióra a kezelési ciklusok 4%-ában került sor. A thrombocytopenia jelentősebb szövődményeiről, köztük fatális kimenetelű tumorvérzésekről, nem gyakran számoltak be.

Anaemia
Közepesen súlyos és súlyos anaemia (Hb ≤ 8,0 g/dl) a betegek 37%-ában (a kezelési ciklusok 14%-ában) fordult elő. Vörösvértest transzfúziót a betegek 52%-a kapott (a kezelési ciklusok 21%-ában).

Nem hematológiai mellékhatások

Gyakran jelzett nem hematológiai hatások voltak a gastrointestinalis hatások, mint hányinger (52%), hányás (32%), hasmenés (18%), székrekedés (9%), mucositis (14%). A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) hányinger, hányás, hasmenés és mucositis előfordulása sorrendben 4, 3, 2, ill. 1% volt.

Enyhe abdominalis fájdalmat a betegek 4%-ánál észleltek.

Fáradtságot a betegek kb. 25%-ánál, astheniát 16%-ánál figyeltek meg a topotekán-kezelés alatt. A súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fáradtság és asthenia, mindkettő 3%-os gyakorisággal fordult elő.

Teljes vagy kifejezett alopecia a betegek 30%ánál, részleges alopecia 15%-ánál fordult elő.

Egyéb súlyos hatások kapcsolatban vagy valószínűleg kapcsolatban voltak a topotekán-kezeléssel: anorexia (12%), rossz közérzet (3%) és hyperbilirubinaemia (1%).

Túlérzékenységi reakciók, köztük bőrkiütés, urticaria, angio-oedema és anaphylaxiás reakciók, ritkán jelentkeztek. A klinikai vizsgálatok során a betegek 4%-ánál jelentettek bőrkiütést, és 1,5%-uknál viszketést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásokról számoltak be intravénás topotekánnal (az ajánlott adag legfeljebb 10-szerese), illetve topotekán kapszulával kezelt betegeknél (az ajánlott adag legfeljebb 5-szöröse). Az okozott panaszok és tünetek a túladagolást követően megegyeztek a topotekánnal kapcsolatos ismert nemkívánatos eseményekkel (lásd 4.8 pont). A túladagolás elsődleges szövődménye a csontvelőszuppresszió és mucositis. Ezen felül intravénásan adott topotekán túladagolás esetén emelkedett májenzimszinteket is jelentettek.

A topotekán túladagolásnak nincs ismert antidótuma. A túladagolás további kezelését a klinikai képnek megfelelően, vagy, amennyiben rendelkezésre áll, az Országos Toxikológiai Intézet ajánlása szerint kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, növényi alkaloidok és egyéb természetes készítmények, ATC kód: L01CE01.

Hatásmechanizmus

A topotekán tumorellenes hatását a topoizomeráz-I enzim gátlása révén fejti ki. Ez az enzim a DNS replikációban játszik fontos szerepet azáltal, hogy csökkenti a replikálódó villán fellépő torziós terhelést. A topotekán a katalitikus folyamat közbenső részét képező, az enzim és a kettéhasított DNS által alkotott kovalens komplexumot stabilizálja,és ily módon gátolja a topoizomeráz-I enzimet. A topoizomeráz-I topotekán általi gátlásának celluláris következménye a fehérjéhez kötött DNS szálak kettéhasadása.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relapszusos ovariumcarcinoma
Egy előzőleg platina tartalmú kemoterápiás készítménnyel kezelt ovariumcarcinomában szenvedő betegcsoportban (n = 112 illetve 114) összehasonlították a topotekán és a paklitaxel hatását. A kezelésre adott válasz (95%-os CI) 20,5 % (13%, 28%) illetve 14% (8%, 20%), a progresszióig eltelt idő átlagban 19 illetve 15 hét (kockázati hányad 0,7 [0,6, 1,0]). A túlélési idő átlagban 62 hét volt topotekán esetén és paklitaxel esetén pedig 53 hét volt (relatív hazárd 0,9 [0,6; 1,3]).

Az egész ovariumcarcinoma programban a kezelésre adott válasz (n = 392, ciszplatinnal vagy ciszplatin és paklitaxel kombinációjávan előzőleg kezelt betegekről van szó) 16%-os volt. Klinikai vizsgálatok adatai szerint a reagáláshoz szükséges idő átlagban 7,6-11,6 hét volt. Azokban az esetekben, amikor vagy nem reagáltak a ciszplatinra vagy a kezelés után 3 hónapon belül relapszus következett be (n = 186), a kezeltek 10%-a reagált a kezelésre.

Ezeket az adatokat a gyógyszer átfogó biztonságossági profilja figyelembevételével kell értékelni, különös tekintettel a jelentősebb hematológiai toxicitására (lásd 4.8 pont).

Visszamenőleg 523, olyan ovariumcarcinomás beteg adatait dolgozták fel újra, akiknél a kezelés után visszaesést tapasztaltak. Összesen 87 teljes vagy részleges választ észleltek, ebből 13 az 5. és 6. ciklusban, három pedig később. Azok közül, akik több mint 6 ciklust kaptak a terápiából, 91% a tervezettnek megfelelően a vizsgálat végéig vagy pedig a betegség progressziójáig kapott kezelést, és csak 3% esett ki nemkívánatos események miatt.

Relapszusos SCLC
Egy fázis III vizsgálatban (478. sz. vizsgálat) orális topotekán és a legjobb tüneti kezelés, ún. best supportive care (BSC) (n = 71) alkalmazását hasonlították össze önmagában alkalmazott BSC-vel (n = 70) olyan betegeknél, akiknél relapszus alakult ki az elsővonalbeli kezelés után (a progresszióig eltelt medián idő [TTP] az elsővonalbeli kezeléstől számítva: 84 nap orális topotekán és BSC, 90 nap BSC önmagában), valamint olyanoknál, akiknél az újabb kezelést intravénás kemoterápiával nem látták megfelelőnek. Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél a teljes túlélés tekintetében statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott, a csak BSC-vel kezelt betegekhez viszonyítva (log-rang próba p = 0,0104). Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt csoportban a nem korrigált relatív hazárd a csak BSC-ben részesülőkhöz viszonyítva 0,64 volt (95%-os CI: 0,45; 0,90). A medián túlélés a topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél 25,9 hét volt (95%-os CI: 18,3; 31,6), összehasonlítva a csak BSC-t kapó betegeknél észlelt 13,9 héttel (95%-os CI: 11,1; 18,6) (p = 0,0104).

A betegek tünetekre vonatkozó önértékelésének nyílt elemzése az orális topotekánnal és BSC-vel végzett kezelés tünetekre gyakorolt kedvező hatásának konzisztens trendjét mutatta.

Egy fázis II (065. sz. vizsgálat) és egy fázis III vizsgálatot (396. sz. vizsgálat) végeztek az orális topotekán és az intravénás topotekán hatásosságának összehasonlítására olyan betegeknél, akiknél relapszus alakult ki ≥ 90 nappal egy korábbi kemoterápiás kezelés befejezése után (lásd 1. táblázat). A betegek az önértékeléséhez mindkét vizsgálatban egy nyílt, a tüneteket értékelő skálát alkalmaztak, aminek alapján az orális topotekán és az intravénás topotekán hasonló mértékben enyhítette a tüneteket a kezelésre reagáló relapszusos SCLC-s betegeknél.

1. táblázat A túlélés, a terápiásválasz-arány és a progresszióig eltelt idő összegzése orálisan vagy intravénásan topotekánnal kezelt SCLC-s betegeknél

	065. sz. vizsgálat		**396. sz. vizsgálat**	
	Orális topotekán	**Intravénás topotekán**	**Orális topotekán**	**Intravénás topotekán**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Átlagos túlélés (hetek) (95%-os CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Terápiásválasz-arány (%) (95%-os CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
A terápiásválasz-arányban mutatkozó különbség (95%-os CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
A progresszióig eltelt medián idő (hetek) (95%-os CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = a kezelt betegek száma
CI = konfidencia-intervallum

Egy másik, randomizált Fázis III vizsgálatban, melyben az intravénás (iv.). topotekánt hasonlították össze ciklofoszfamiddal, doxorubicin és vinkrisztinnel (CAV) relapszusos, a kezelésre reagáló SCLC-s betegeknél, a teljes reagálási arány topotekánra 24,3% volt, összehasonlítva a CAV csoportban észlelt 18,3%-kal. A progresszióig eltelt medián idő hasonló volt a két csoportban (13,3 hét, illetve 12,3 hét). A medián túlélés a két csoportban 25,0, illetve 24,7 hét volt. A túlélés kockázati aránya az iv. topotekán esetében a CAV-hoz viszonyítva 1,04 volt (95%-os CI 0,78 – 1,40).

A kombinált kissejtes tüdőrák programban (n = 480) a topotekánra reagálók aránya 20,2% volt a relapszusos, az elsővonalbeli kezelésre reagáló betegek körében. A medián túlélés 30,3 hét volt (95%-os CI: 27,6, 33,4).

Refrakter (az elsővonalbeli kezelésre nem reagáló) SCLC-s betegek egy csoportjában a reagálási arány topotekánra 4,0% volt.

Cervix-carcinoma
Egy, a Gynecologic Oncology Group által végzett randomizált összehasonlító fázis III vizsgálatban (GOG-0179) a topotekán plusz ciszplatint (n = 147) hasonlították össze önmagában adott ciszplatinnal (n = 146), hisztológiailag igazolt, perzisztáló, rekurrens vagy IVB stádiumú cervix-carcinoma kezelésében, amikor műtéti és/vagy irradiációs gyógykezelés nem volt alkalmazható. A topotekán és ciszplatin az általános túlélés szempontjából statisztikailag szignifikánsan előnyösebb volt, mint a ciszplatin-monoterápia, az interim analízisek szerinti korrekcióval (log-rang próba p = 0,033).

2. táblázat. Vizsgálati eredmények, GOG-0179 vizsgálat

ITT populáció		
	Ciszplatin 50 mg/m² az 1. napon, mind a 21 napig	**Ciszplatin 50 mg/m² az 1. napon + topotekán 0,75 mg/m² az 1-3 napokon, 21 napig**
Túlélés (hónapok)	**(n = 146)**	**(n = 147)**
Középérték (95%-os CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,76 (0,59, 0,98)	
Log-rang próba p-érték	0,033	
Ciszplatin kemoradioterápiában előzőleg nem részesült betegek		
	Ciszplatin	**Topotekán/ciszplatin**
Túlélés (hónapok)	**(n = 46)**	**(n = 44)**
Középérték (95%-os CI)	8,8 (6,4, 1,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
Előzőleg ciszplatin kemoradioterápiában részesült betegek		
	Ciszplatin	**Topotekán/ciszplatin**
Túlélés (hónapok)	**(n = 72)**	**(n = 69)**
Középérték (95%-os CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

A ciszplatin kemoradioterápia után 180 napon belül visszaeső betegeknél (n = 39) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszplatin karon 4,6 hónap volt (95%-os CI: 2,6, 6,1), szemben a ciszplatin karon megfigyelt 4,5 hónappal (95%-os CI: 2,9, 9,6), a relatív hazárd 1,15 (0,59, 2,23). A 180 napon túl visszaeső betegeknél (n = 102) az átlagos túlélés a topotekán plusz ciszplatin karon 9,9 hónap volt (95%-os CI: 7, 12,6), szemben a ciszplatin karon megfigyelt 6,3 hónappal (95%-os CI: 4,9, 9,5), a relatív hazárd 0,75 (0,49, 1,16).

Gyermekek és serdülők
A topotekánt gyermekeknél és serdülőknél is vizsgálták, mindazonáltal korlátozott mennyiségű hatásossági és biztonságossági adat áll rendelkezésre.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelybe recidív vagy progresszív szolid tumoros gyermekeket és serdülőket vontak be (n = 108, csecsemőtől 16 éves korig), a topotekánt 2,0 mg/m^2-es kezdő adagban adták háromperces infúzióban öt napig, amit háromhetenként megismételtek legfeljebb egy éven keresztül, a terápiás választól függően. A tumorfajták között volt Ewing sarcoma/primitív neuroectodermalis tumor, neuroblastoma, osteoblastoma és rhabdomyosarcoma. Antitumor aktivitást elsősorban neuroblastomás betegeknél mutattak ki. A recidív és refrakter szolid tumoros gyermekeknél és serdülőknél a topotekán toxicitása hasonló volt ahhoz, amit irodalmi adatok szerint felnőtt betegeknél észleltek. Ebben a vizsgálatban negyvenhat beteg (43%) kapott G-CSF-t 192 cikluson keresztül (42,1%); hatvanöt beteg (60%) kapott konzerv vörösvértest transzfúziót, és ötven beteg (46%) thrombocyta transzfúziót 139, ill. 159 cikluson keresztül (30,5%, ill. 34,9%). A myelosuppressio dóziskorlátozó toxicitásából kiindulva, egy refrakter szolid tumoros gyermekekkel és serdülőkkel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a legnagyobb tolerálható adagot (MTD) napi 2,0 mg/m^2-ben határozták meg G-CSF adásával, és 1,4 mg/m^2-ben G-CSF nélkül (lásd 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Intravénásan adva a topotekánt 0,5-1,5 mg/m^2 dózisokban, napi 30 perces infúzióban öt napon keresztül, a topotekán plazma clearance magas volt: 62 l/óra (SD 22), ami a májon áthaladó vér mennyiségének kb. kétharmadát teszi ki. A topotekán megoszlási térfogata is nagy volt, kb. 132 l (SD 57), és a felezési ideje viszonylag rövid, 2-3 órás. A farmakokinetikai paraméterek összehasonlítása nem jelzett változást a farmakokinetikában az ötnapos kezelés alatt. A görbe alatti terület növekedése nagyjából arányos volt a dózisemelés mértékével. Ismételt napi adagolás esetén a topotekán nem vagy alig kimutatható mértékben kumulálódik, és a farmakokinetika változása többszöri adagolás után sem bizonyítható. A preklinikai vizsgálatok alapján a topotekán kötődése a plazmafehérjékhez alacsony (35%), továbbá megoszlása a vérsejtek és a plazma között meglehetősen homogén volt.

Biotranszformáció

A topotekán eliminációját emberben nem vizsgálták részletesen. A topotekán-clearance fő útja a laktongyűrű hidrolízise, melynek során egy nyitott gyűrűs karboxilát képződik.

A topotekán eliminációjának < 10%-a metabolizmussal történik. Az N-dezmetil metabolit, amely egy sejteken végzett vizsgálatban hasonló vagy kisebb aktivitást mutatott, mint az anyavegyület, megtalálható a vizeletben, a plazmában és a székletben. Az átlagos metabolit/anyavegyület AUC arány < 10% volt mind az összes topotekánra, mind a topotekán laktonra. A vizeletben egy topotekán O-glükuronid metabolitot és N-dezmetil-topotekánt azonosítottak.

Elimináció

Öt napi adag topotekán beadása után a topotekánból származó anyagok teljes visszanyerése az iv. adagolt dózis 71–76%-át tette ki. A vizeletben körülbelül 51% választódott ki teljes topotekán, és 3% pedig N-dezmetil-topotekán formájában. A széklettel a teljes topotekán 18%-a ürült, míg az N-dezmetil metabolitnak 1,7%-a távozott a széklettel. Összességében, az N-dezmetil metabolit átlagosan kevesebb mint 7%-át (4-9% között) tette ki az összes topotekánból származó anyagnak a vizeletben és a székletben. A topotekán-O-glükuronid és az N-dezmetil-topotekán--O-glükuronid kevesebb mint 2,0% volt a vizeletben.

Emberi máj mikroszomán nyert *in vitro* adatok szerint kevés N-demetilált topotekán képződik. *In vitro* a topotekán nem gátolta sem a humán P450 CY1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYPD6, CYP2E CYP3A és CYP4A enzimeket, sem a humán dihidropirimidin-oxidáz vagy xantin-oxidáz citoszol enzimet.

Ciszplatinnal kombinációban adva (ciszplatin az első napon, topotekán az 1.-5. napon), a topotekán clearance-e az ötödik napon az első napi értékhez képest csökkent (19,1 l/óra/m^2 összehasonlítva a 21,3 l/óra/m^2 értékkel [n = 9]) (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodásban szenvedő betegek
Kontrollcsoporttal összehasonlítva, májkárosodásban szenvedő betegekben (szérum-bilirubin 1,5 és 10 mg/dl között) a plazma clearance kb. 67%-ra csökkent. A topotekán felezési ideje kb. 30%-kal nőtt, de a megoszlási térfogatban egyértelmű változást nem észleltek. Az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) plazma clearence-e májkárosodás esetén csak 10%-kal csökkent a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

Vesekárosodásban szenvedő betegek
Vesekárosodás esetén (kreatinin-clearance 41-60 ml/perc) a plazma clearance a kontrollcsoporthoz viszonyítva kb. 67%-ra csökkent. A megoszlási térfogat kismértékben csökkent, és emiatt a topotekán felezési ideje csak 14%-kal nőtt. Közepesen súlyos vesekárosodás esetén a topotekán-clearance a kontrollcsoport értékének 34%-ára csökken. Az felezési idő átlagosan 1,9 óráról 4,9 órára nőtt.

Idősek/Testsúly
Egy populációs vizsgálatban számos tényező, köztük az életkor, a testsúly és az ascites, nem befolyásolta jelentősen az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) clearance-ét.

Gyermekek és serdülők
A 30 perces infúzióban öt napon át adagolt topotekán farmakokinetikáját két vizsgálatban értékelték. Az egyik vizsgálatban 1,4 és 2,4 mg/m^2 közötti adagokat alkalmaztak refrakter szolid tumoros gyermekeknél (2-12 évesek, n = 18), serdülőknél (12-16 évesek, n = 9) és fiatal felnőtteknél (16-21 évesek, n = 9). A második vizsgálatban 2,0 mg/m^2 és 5,2 mg/m^2 közötti adagokat alkalmaztak leukaemiás gyermekeknél (n = 8), serdülőknél (n = 3) és fiatal felnőtteknél (n = 3). Ezekben a vizsgálatokban nem volt nyilvánvaló különbség a topotekán farmakokinetikájában a szolid tumoros vagy leukaemiás gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél, azonban az egyértelmű következtetések levonásához kevés az adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hatásmechanizmusa miatt a topotekán emlőssejtekre (egerek lymphoma sejtjeire és emberi lymphocytákra) genotoxikus hatást fejt ki *in vitro,* és *in vivo* pedig egerek csontvelősejtjeire. Patkányokban és nyulakban a topotekán az embriók illetve a foetus elhalálozását okozta.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a topotekán nem befolyásolta a hímek vagy a nőstények fertilitását; azonban nőstényekben szuperovulációt és a preimplantációs veszteség enyhe emelkedését figyelték meg.

A topotekán karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

borkősav (E334)
mannit (E421)
sósav (E507)
nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismertek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg
3 év

Elkészített és hígított oldat
Az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni, mivel nem tartalmaz antibakteriális tartósítószert. Amennyiben az oldatkészítés és hígítás szigorú aszeptikus körülmények között (pl. lamináris fülkében) történik, a készítményt fel kell használni (az infúziót be kell fejezni) az ampulla első megszúrását követően 12 órán belül szobahőmérsékleten történő tárolás esetén, 2 °C – 8 °C fokon tárolva pedig 24 órán belül.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

<u>HYCAMTIN 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz</u>

1 mg topotekánt tartalmazó, I-es típusú injekciós üveg szürke butil gumidugóval, alumíniumkupakkal és lepattintható műanyag védőlappal lezárva.

Egy csomag 1, ill. 5 injekciós üveg HYCAMTIN 1 mg-ot tartalmaz.

<u>HYCAMTIN 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz</u>

4 mg topotekánt tartalmazó, I-es típusú injekciós üveg szürke butil gumidugóval, alumíniumkupakkal és lepattintható műanyag védőlappal lezárva.

Egy csomag 1, ill. 5 injekciós üveg HYCAMTIN 4 mg-ot tartalmaz

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

<u>HYCAMTIN 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz</u>

A HYCAMTIN 1 mg injekciós üveg tartalmát 1,1 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell feloldani. Mivel az üveg 10% rátöltést tartalmaz, a tiszta, elkészített oldat sárga vagy sárgászöld színű, és 1 mg topotekánt tartalmaz milliliterenként. Az elkészített oldat megfelelő mennyiségét 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúzióval vagy 5 m/V%-os glükóz infúzióval kell tovább hígítani a 25 és 50 µg/ml közötti végső koncentráció eléréséig.

<u>HYCAMTIN 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz</u>

A HYCAMTIN 4 mg injekciós üveg tartalmát 1,1 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell feloldani. Mivel az üveg 10% rátöltést tartalmaz, a tiszta, elkészített oldat sárga vagy sárgászöld színű, és 1 mg topotekánt tartalmaz milliliterenként. Az elkészített oldat megfelelő mennyiségét 9 mg/ml-es

(0,9%-os) nátrium-klorid infúzióval vagy 5 m/V%-os glükóz infúzióval kell tovább hígítani a 25 és 50 µg/ml közötti végső koncentráció eléréséig.

A rákellenes gyógyszerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni, nevezetesen:
- A személyzetet meg kell tanítani a gyógyszer oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerkészítménnyel.
- Azoknak a dolgozóknak, akik kezelik ezt a gyógyszert, az oldatkészítés alatt védőöltözetet kell viselniük, beleértve a maszkot, a védőszemüveget és kesztyűt.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése estén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéshez.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

HYCAMTIN 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

EU/1/96/027/004
EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

EU/1/96/027/001
EU/1/96/027/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. november 12.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. november 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

HYCAMTIN 0,25 mg kemény kapszula
HYCAMTIN 1 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

HYCAMTIN 0,25 mg kemény kapszula

0,25 mg topotekánt tartalmaz (topotekán-hidroklorid formájában) kapszulánként.

HYCAMTIN 1 mg kemény kapszula

1 mg topotekánt tartalmaz (topotekán-hidroklorid formájában) kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

HYCAMTIN 0,25 mg kemény kapszula

Áttetsző fehér vagy sárgásfehér kapszulák, „HYCAMTIN” és „0,25 mg” felirattal ellátva.

HYCAMTIN 1 mg kemény kapszula

Áttetsző rózsaszínű kapszulák, „HYCAMTIN” és „1 mg” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A HYCAMTIN kapszula monoterápiában javallott relapszusos kissejtes tüdőcarcinomában (SCLC) szenvedő betegek kezelésére, akiknél az elsővonalbeli terápia megismétlése nem tekinthető megfelelőnek (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak olyan orvos rendelheti a HYCAMTIN kapszulát, és felügyelheti a kezelést, aki gyakorlattal rendelkezik a kemoterápiás szerek alkalmazásában.

Adagolás

Az első topotekán-kezelés alkalmazása előtt a beteg kiindulási neutrophil granulocytaszáma legalább $1,5 \times 10^9$/l, thrombocytaszáma legalább 100×10^9/l, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl kell, hogy legyen (transzfúzió után, ha szükséges).

Kezdő adag
A HYCAMTIN kapszula javasolt adagja napi 2,3 mg/testfelület m^2, öt egymást követő napon át adva, az egyes ciklusok elkezdése között háromhetes szüneteket tartva. Ha a beteg jól tolerálja, a kezelés a betegség progressziójáig folytatható (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A kapszulá(ka)t egészben kell lenyelni, szétrágni, összetörni vagy szétszedni nem szabad.

A Hycamtin kapszula étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető (lásd 5.2 pont).

<u>További adagok</u>
A topotekán addig nem adható újra, amíg a beteg neutrophil granulocyta-száma legalább 1×10^9/l, thrombocyta-száma legalább 100×10^9/l, és hemoglobinszintje legalább 9 g/dl nem lesz (transzfúzió után, ha szükséges).

A neutropenia kezelésének standard onkológiai gyakorlata, hogy a topotekánt egyéb gyógyszerekkel (pl. G-CSF-fel) együtt alkalmazzák vagy a neutrophil granulocyta-szám fenntartása érdekében csökkentik az adagot.

Ha a dóziscsökkentést választják legalább hét napon keresztül fennálló súlyos neutropenia esetén (neutrophil granulocyta-szám $< 0,5 \times 10^9$/l), vagy lázzal vagy fertőzéssel társult súlyos neutropenia esetén, vagy ha a kezelést neutropenia miatt el kellett halasztani, az adagot napi 0,4 mg/testfelület m^2-rel kell csökkenteni napi 1,9 mg/testfelület m^2-re (vagy ha szükséges, a későbbiekben napi 1,5 mg/testfelület m^2-re).

Hasonlóképpen kell csökkenteni az adagot, ha a thrombocyta-szám 25×10^9/l alá csökken. A klinikai vizsgálatok során felfüggesztették a topotekán-kezelést, ha a dózist napi 1,5 mg/testfelület m^2-ig/nap csökkentve a mellékhatások továbbra is fennálltak, és még további adagcsökkentés vált szükségessé.

Azoknál a betegeknél, akik 3. vagy 4. fokú hasmenést észlelnek, az adagot napi 0,4 mg/testfelület m^2-rel kell csökkenteni a következő ciklusok során (lásd 4.4 pont). A 2. fokú hasmenésben szenvedő betegeknél ugyanennek a dózismódosítási útmutatásnak a követésére lehet szükség.

Fontos a hasmenés proaktív kezelése hasmenés elleni szerekkel. A súlyos hasmenés intravénás vagy *per os* elektrolit- és folyadékbevitelt tehet szükségessé, a topotekán-kezelés felfüggesztése mellett (lásd 4.4 és 4.8 pont).

<u>Különleges betegcsoportok</u>
Vesekárosodásban szenvedő betegek
Olyan kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance 30-49 ml/perc, a *per os* topotekán ajánlott monoterápiás dózisa 1,9 mg/m^2/nap, öt egymást követő napon át. Megfelelő tolerálhatóság esetén az adag 2,3 mg/m^2/nap-ra emelhető a soronkövetkező kezelési ciklusokban (lásd 5.2 pont).

Olyan koreai betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance érték kevesebb, mint 50 ml/perc, korlátozott adatok arra utalnak, hogy az adag további csökkentése válhat szükségessé (lásd 5.2 pont).

Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy ajánlást lehessen megadni a 30 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-ű betegekre vonatkozóan.

Májkárosodásban szenvedő betegek
A HYCAMTIN kapszula farmakokinetikáját károsodott májműködésű betegeknél nem vizsgálták célzottan. A HYCAMTIN kapszulával nem áll elegendő adat rendelkezésre dózisajánláshoz ebben a betegcsoportban (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők
A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Idősek
A hatékonyság tekintetében általában nem tapasztaltak különbséget a 65 évesnél idősebb és a fiatalabb felnőtt betegek között. Azonban két klinikai vizsgálatban, amelyekben a topotekánt orálisan és intravénásan is alkalmazták, a 65 évesnél idősebb, orális topotekánt kapó betegeknél gyakrabban észleltek gyógyszer okozta hasmenést, mint a 65 évesnél fiatalabbaknál (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység;
- Szoptatás (lásd 4.6 pont);
- Az első kezelés megkezdése előtt súlyos csontvelőkárosodásban, amit a kiindulási $1,5 \times 10^9$/l alatti neutrophil granulocyta-szám és/vagy a 100×10^9/l alatti thrombocyta-szám bizonyít.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A hematológiai toxicitás dózisfüggő, és a vér alakos elemeinek számát, beleértve a thrombocyta-számot is, rendszeresen meg kell határozni (lásd 4.2 pont).

Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán súlyos myelosuppressiót okozhat. Sepsishez vezető súlyos myelosuppressióról és halálos kimenetelű sepsisről egyaránt beszámoltak topotekánnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A topotekán okozta neutropenia következtében neutropeniás colitis alakulhat ki. A topotekánnal végzett klinikai vizsgálatok során neutropeniás colitis miatti haláleseteket jelentettek. Azoknál a betegeknél, akiknél láz, neutropenia és ennek megfelelő jellegű hasi fájdalom jelentkezik, mérlegelni kell a neutropeniás colitis lehetőségét.

A topotekánnal kapcsolatban beszámoltak intersticiális tüdőbetegségről (interstitial lung disease – ILD), amely néhány esetben halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont). A kialakulásában szerepet játszó rizikófaktorok közé tartozik az anamnézisben előforduló ILD, a tüdőfibrózis, a tüdőrák, a mellkasi besugárzás, valamint a pneumotoxikus hatóanyagok és/vagy kolóniastimuláló faktorok alkalmazása. A betegeknél figyelni kell az ILD-re utaló pulmonális tüneteket (pl. köhögés, láz, dyspnoe és/vagy hypoxia), és a topotekánt le kell állítani, ha az ILD új diagnózisát megerősítették.

A topotekán-monoterápia és a ciszplatinnal kombinált topotekán adása általában klinikailag releváns thrombocytopeniával jár. Erre gondolni kell a HYCAMTIN rendelésekor, ha olyan betegek kezelését mérlegelik, akiknél fokozott a tumorvérzés kockázata.

Amint az várható, a rossz teljesítmény-státuszú betegek (performance status, PS > 1) kevésbé reagálnak, és nő a szövődmények, úgymint a láz, a fertőzés és a sepsis gyakorisága (lásd 4.8 pont). Fontos a teljesítmény-státusz pontos megállapítása a kezelés ideje alatt, hogy bebizonyosodjon, a beteg állapota nem romlott a PS 3 szintig.

A topotekán részben renális exkrécióval választódik ki, és a vesekárosodás fokozott topotekán expozícióhoz vezethet. Nem határoztak meg még dózisajánlást topotekánt *per os* szedő, 30 ml/perc-nél kisebb kreatinin-clearance-ű betegek részére. A topotekán alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott.

Kisszámú, károsodott májműködésű beteg (1,5 és 10 mg/dl közötti szérum-bilirubin) kapott intravénásan háromhetenként öt napon keresztül 1,5 mg/testfelület m^2/nap topotekánt. A topotekán-clearance csökkenését észlelték, mindazonáltal nem áll elegendő adat rendelkezésre dózisajánláshoz ebben a betegcsoportban. Nincs elegendő tapasztalat a topotekán alkalmazásával kapcsolatban súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (szérum-bilirubin ≥ 10 mg/dl). A topotekán alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

Orális topotekán-kezelés kapcsán hasmenés, ezen belül súlyos, hospitalizációt igénylő hasmenés előfordulását jelentették. Az orális topotekán-kezeléssel kapcsolatos hasmenés egyidejűleg léphet fel a gyógyszer okozta neutropeniával és annak szövődményeivel. Fontos a betegek tájékoztatása erről a mellékhatásról a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt, valamint a hasmenés korai és egyéb jeleinek és tüneteinek proaktív kezelése. A daganatellenes kezelés indukálta hasmenés (cancer treatment-induced diarrhoea, CTID) jelentős morbiditást okoz, és életveszélyes lehet. Amennyiben az orális

topotekán-kezelés alatt hasmenés fordul elő, annak kezelése agresszív terápiás beavatkozást igényel. A CTID agresszív kezelésére vonatkozó klinikai irányelvek specifikus ajánlásokat fogalmaznak meg a betegek tájékoztatására, veszélytudatuk kialakítására, a korai figyelmeztető jelek felismerésére, a hasmenés elleni szerek és antibiotikumok használatára, a folyadékbevitel és a diéta változtatására, valamint a hospitalizáció szükségességére vonatkozóan (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Intravénás topotekán alkalmazását kell mérlegelni a következő klinikai állapotokban: csillapíthatatlan hányás, nyelési problémák, csillapíthatatlan hasmenés, olyan betegségek és gyógyszerek, amelyek megváltoztathatják a gastrointestinalis motilitást és a gyógyszerfelszívódást.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

In vivo humán farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A topotekán nem gátolja a humán mikroszomális P450 enzimeket (lásd 5.2 pont). Egy populációs vizsgálatban intravénás alkalmazás után graniszetron, ondanszetron, morfin vagy kortikoszteroidok együttadása nem befolyásolta szignifikánsan az össz-topotekán (aktív és inaktív forma) farmakokinetikáját.

A topotekán szubsztrátja mind az ABCB1-nek (P-glikoprotein), mind az ABCG2-nek (BCRP). Kimutatták, hogy az ABCB1 és az ABCG2 inhibitorai orális topotekánnal együttadva megemelték a topotekán-expozíciót.

Ciklosporin A (az ABCB1, az ABCC1 [MRP-1] és a CYP3A4 inhibitora) és orális topotekán együttadásakor a topotekán AUC-értéke kb. 2−2,5-szeresére nőtt a kontrollhoz viszonyítva.

A betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a mellékhatások tekintetében, ha az orális topotekánt olyan hatóanyagokkal együtt alkalmazzák, amelyek az ABCB1 vagy az ABCG2 ismert inhibitorai (lásd 5.2 pont).

Amikor a topotekánt más kemoterápiás szerekkel kombinálják, mindegyik gyógyszer adagját esetleg csökkenteni kell a tolerálhatóság javítása érdekében. Amikor azonban platina készítményekkel kombinálják, eltérő szekvencia-függő kölcsönhatás jelentkezik, aszerint, hogy a topotekán-kezelés első vagy 5. napján adják a platina készítményt. Ha a topotekán adagolás 1. napján ciszplatint vagy karboplatint adnak, a tolerabilitás javítására mindegyik szert kisebb dózisban kell adni, ahhoz képest, amilyen adagban ezek adhatók, ha a platina készítményt a topotekán-kezelés 5. napján adják. Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre az orális topotekán és más kemoterápiás gyógyszerek kombinációjára vonatkozóan.

A topotekán farmakokinetikája ranitidinnel történő együttadáskor általában változatlan maradt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

<u>Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében</u>

Preklinikai vizsgálatokban a topotekán embriofoetalis letalitást és malformatiókat okozott (lásd 5.3 pont). Más citosztatikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán foetális károsodást okozhat, és ezért a fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell, hogy a topotekán-kezelés ideje alatt kerülniük kell a teherbeesést.

Mint minden citotoxikus kemoterápiában, így a topotekánnal kezelt betegeknek is azt a tanácsot kell adni, hogy nekik vagy partnerüknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a topotekán-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még 6 hónapig.
A férfiaknak ajánlott hatékony fogamzásgátló módszereket alkalmazniuk, és a topotekán-kezelés ideje alatt, valamint a kezelés befejezését követően még 3 hónapig kerülniük a gyermeknemzést.

Terhesség

Ha a topotekánt terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a topotekán-kezelés ideje alatt teherbe esik, figyelmeztetni kell a magzatot érintő potenciális kockázatokra.

Szoptatás

Szoptatás alatt a topotekán ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Bár nem ismert, hogy a topotekán kiválasztódik-e az anyatejbe, a kezelés megkezdésekor a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a topotekán nem befolyásolta a hímek vagy a nőstények fertilitását (lásd 5.3 pont). Mindazonáltal, más citotoxikus gyógyszerekhez hasonlóan a topotekán genotoxikus, így nem zárható ki, hogy hatással van a fertilitásra, akár a férfiakéra is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal, tartós fáradtság, illetve asthenia előfordulása esetén a járművezetés és gépek kezelése fokozott figyelmet igényel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A relapszusos kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az orális topotekán-kezelés során a hematológiai mellékhatás volt a dózist limitáló toxicitás. A toxicitás előre becsülhető és reverzibilis jellegű volt. Kumulatív hematológiai vagy nem hematológiai toxicitás jelei nem mutatkoztak.

A felsorolt hematológiai és nem hematológiai nemkívánatos események gyakorisági adatai azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyek összefüggenek, illetve valószínűleg összefüggenek az orális topotekán-kezeléssel.

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint (összes jelentett esemény) vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	Fertőzés
Gyakori	Sepsis[1]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Lázas neutropenia, neutropenia (lásd „Emésztőrendszeri betegségek”), thrombocytopenia, anaemia, leukopenia
Gyakori	Pancytopenia
Nem ismert	Súlyos vérzés (thrombocytopeniával társult)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Túlérzékenységi reakció, beleértve a bőrkiütést is
Ritka	Anaphylaxiás reakció, angiooedema, urticaria
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anorexia (amely súlyos is lehet)

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Ritka	Intersticiális tüdőbetegség (néhány esetben halálos kimenetelű volt)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányinger, hányás és hasmenés (melyek mindegyike súlyos lehet), ami kiszáradáshoz vezethet (lásd 4.2 és4.4 pont)
Gyakori	Hasi fájdalom[2], székrekedés, mucositis, dyspepsia
Nem ismert	Gastrointestinalis perforatio
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	
Gyakori	Hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Alopecia
Gyakori	Viszketés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Fáradtság
Gyakori	Láz, asthenia, rossz közérzet
Nem ismert	Nyálkahártya-gyulladás
[1] Topotekánnal kezelt betegeknél sepsis miatti halálesetekről számoltak be (lásd 4.4 pont). [2] Neutropeniás colitist, ezen belül a topotekán okozta neutropenia szövődményeként halálos kimenetelű neutropeniás colitist jelentettek (lásd 4.4 pont).	

A fentiekben felsorolt nemkívánatos események valószínűleg gyakrabban fordulnak elő azoknál a betegeknél, akiknek rosszabb a teljesítmény-státusza (lásd 4.4 pont).

A biztonságossági adatok olyan 682 relapszusos tüdőcarcinomában szenvedő beteg integrált adatain alapulnak, akik összesen 2536 orális topotekán-monoterápiás kezelési ciklusban részesültek (275 beteg relapszusos SCLC-ben, 407 pedig relapszusos NSCLC-ben).

Hematológiai mellékhatások

Neutropenia
Súlyos neutropenia (4. súlyossági fokozatú – neutrophil granulocyta-szám < 0,5 × 10^9/l) a betegek 32%-ában és a kezelési ciklusok 13%-ában fordult elő. A súlyos neutropenia jelentkezésének medián időpontja a 12. nap, és medián tartama hét nap volt. A súlyos neutropeniával járó kezelési ciklusok 34%--ában annak időtartama több mint hét nap volt. Az első ciklus alkalmával előfordulási gyakorisága 20% volt, a 4. ciklusra az előfordulás 8%-ra csökkent. Fertőzés a betegek 17%-ánál, sepsis 2%-ánál és febrilis neutropenia 4%-ánál jelentkezett. Sepsis okozta halálozás a betegek 1%-ában fordult elő. Pancytopeniát jelentettek. Növekedési faktorokat a betegek 19%-ánál alkalmaztak, a ciklusok 8%-ában.

Thrombocytopenia
Súlyos mértékű thrombocytopenia (4. súlyossági fokozatú – a thrombocyta-szám kevesebb, mint 10 × 10^9/l) a betegek 6%-ában fordult elő, a kezelési ciklusok 2%-ában. A súlyos thrombocytopenia jelentkezésének medián időpontja a 15. nap, és medián tartama 2,5 nap volt. A súlyos thrombocytopeniával járó kezelési ciklusok 18%-ában annak időtartama több mint hét nap volt. Közepesen súlyos thrombocytopenia (3. súlyossági fokozatú – a thrombocyta-szám 10,0 – 50,0 × 10^9/l) a betegek 29%-ánál fordult elő, a kezelési ciklusok 14%-ában. Thrombocyta transzfúzióra a betegek 10%-ánál került sor, a kezelési ciklusok %-ában. A thrombocytopenia jelentősebb szövődményeiről, köztük fatális kimenetelű tumorvérzésekről ritkán számoltak be.

Anaemia
Közepesen súlyos és súlyos anaemia (3. és 4. súlyossági fokozatú – Hb ≤ 8,0 g/dl) a betegek 25%-ában (a kezelési ciklusok 12%-ában) fordult elő. A közepesen súlyos és súlyos anaemia jelentkezésének medián időpontja a 12. nap, és medián tartama hét nap volt. A közepesen súlyos és súlyos anaemiával járó kezelési ciklusok 46%-ában a neutropenia időtartama több mint hétnap volt. Vörösvértest transzfúziót a betegek 30%-a kapott (a kezelési ciklusok 13%-ában). Eritropoetint a betegek 10%-ánál alkalmaztak, a ciklusok 8%-ában.

Nem-hematológiai mellékhatások

A leggyakrabban jelentett nem hematológiai hatások a következők voltak: hányinger (37%), hasmenés (29%), fáradtság (26%), hányás (24%), alopecia (21%) és anorexia (18%). Egyik esetben sem volt ok-okozati összefüggés. A súlyos (Common Toxicity Criteria, CTC szerinti 3. vagy 4. fokozatú), az orális topotekán-kezeléssel összefüggő/valószínűleg összefüggő esetek előfordulási gyakorisága a következő volt: hasmenés 5% (lásd 4.4 pont), fáradtság 4%, hányás 3%, hányinger 3% és anorexia 2%.

A gyógyszer okozta hasmenés összesített előfordulási gyakorisága 22% volt, ebből 4% volt 3. fokozatú és 0,4% 4. fokozatú. A gyógyszer okozta hasmenés gyakoribb volt a 65 éves vagy ennél idősebb betegek esetében (28%) a 65 év alattiakhoz viszonyítva (19%).

A topotekán-kezeléssel összefüggő illetve valószínűleg összefüggő teljes alopecia a betegek 9%-ánál, részleges alopecia a betegek 11%-ánál fordult elő.

A nem hematológiai hatásokkal kapcsolatos terápiás beavatkozások a következők voltak: antiemetikumot kapott a betegek 47%-a, a kezelési ciklusok 38%-ában, és hasmenés elleni szert a betegek 15%-a, a kezelési ciklusok 6%-ában. 5-HT3 antagonistát alkalmaztak a betegek 30%-ánál, a kezelési ciklusok 24%-ában. Loperamidot kapott a betegek 13%-a, a kezelési ciklusok 5%-ában. A 2. fokozatú vagy súlyosabb hasmenés jelentkezésének medián időpontja a 9. nap volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásokról számoltak be intravénás topotekánnal (az ajánlott adag legfeljebb 10-szerese), illetve topotekán kapszulával kezelt betegeknél (az ajánlott adag legfeljebb 5-szöröse). A okozott panaszok és tünetek a túladagolást követően megegyeztek a topotekánnal kapcsolatos ismert nemkívánatos eseményekkel (lásd 4.8 pont). A túladagolás elsődleges szövődménye a csontvelőszuppresszió és mucositis. Ezen felül intravénásan adott topotekán túladagolás esetén emelkedett májenzimszinteket is jelentettek.

A topotekán túladagolásnak nincs ismert antidótuma. A túladagolás további kezelését a klinikai képnek megfelelően, vagy, amennyiben rendelkezésre áll, az Országos Toxikológiai Intézet ajánlása szerint kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, növényi alkaloidok és egyéb természetes készítmények, ATC kód: L01CE01.

Hatásmechanizmus

A topotekán tumorellenes hatását a topoizomeráz-I enzim gátlása révén fejti ki. Ez az enzim a DNS replikációban játszik fontos szerepet azáltal, hogy csökkenti a replikálódó villán fellépő torziós terhelést. A topotekán a katalitikus folyamat közbenső részét képező, az enzim és a kettéhasított DNS által alkotott kovalens komplexumot stabilizálja,és ily módon gátolja a topoizomeráz-I enzimet. A

topoizomeráz-I topotekán általi gátlásának celluláris következménye a fehérjéhez kötött DNS szálak kettéhasadása.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relapszusos SCLC
Egy fázis III vizsgálatban (478. sz. vizsgálat) orális topotekán és a legjobb tüneti kezelés, ún. best supportive care (BSC) (n = 71) alkalmazását hasonlították össze önmagában alkalmazott BSC-vel (n = 70) olyan betegeknél, akiknél relapszus alakult ki az elsővonalbeli kezelés után (a progresszióig eltelt medián idő [TTP] az elsővonalbeli kezeléstől számítva: 84 nap orális topotekán és BSC, 90 nap BSC önmagában), valamint olyanoknál, akiknél az újabb kezelést intravénás kemoterápiával nem látták megfelelőnek. Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél a teljes túlélés tekintetében statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott, a csak BSC- vel kezelt betegekhez viszonyítva (log-rang próba p = 0,0104). Az orális topotekánnal és BSC-vel kezelt csoportban a nem korrigált relatív hazárd a csak BSC-ben részesülőkhöz viszonyítva 0,64 volt (95%-os CI: 0,45; 0,90). A medián túlélés a topotekánnal és BSC-vel kezelt betegeknél 25,9 hét volt (95%-os CI: 18,3; 31,6), összehasonlítva a csak BSC-t kapó betegeknél észlelt 13,9 héttel (95%-os CI: 11,1; 18,6) (p = 0,0104).

A betegek tünetekre vonatkozó önértékelésének nyílt elemzése az orális topotekánnal és BSC-vel végzett kezelés tünetekre gyakorolt kedvező hatásának konzisztens trendjét mutatta.

Egy fázis II (065. sz. vizsgálat) és egy fázis III vizsgálatot (396. sz. vizsgálat) végeztek az orális topotekán és az intravénás topotekán hatásosságának összehasonlítására olyan betegeknél, akiknél relapszus alakult ki ≥ 90 nappal egy korábbi kemoterápiás kezelés befejezése után (lásd 1. táblázat). A betegek az önértékeléséhez mindkét vizsgálatban egy nyílt, a tüneteket értékelő skálát alkalmaztak, aminek alapján az orális topotekán és az intravénás topotekán hasonló mértékben enyhítette a tüneteket a kezelésre reagáló relapszusos SCLC-s betegeknél.

1. táblázat. A túlélés, a terápiásválasz-arány és a progresszióig eltelt idő összegzése orálisan vagy intravénásan topotekánnal kezelt SCLC-s betegeknél

	065. sz. vizsgálat		**396. sz. vizsgálat**	
	Orális topotekán	**Intravénás topotekán**	**Orális topotekán**	**Intravénás topotekán**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Átlagos túlélés (hetek) (95%-os CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Terápiásválasz-arány (%) (95%-os CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
A terápiásválasz-arányban mutatkozó különbség (95%-os CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
A progresszióig eltelt medián idő (hetek) (95%-os CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Relatív hazárd (95%-os CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = a kezelt betegek száma
CI = konfidencia-intervallum

Gyermekek és serdülők
Az orális topotekán-kezelés biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és serdülőknél nem állapították meg.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás

Az orálisan adagolt topotekán farmakokinetikáját daganatos betegeknél vizsgálták, napi 1,2-3,1 mg/m^2 és napi 4 mg/testfelület m^2 dózisok 5 napon keresztül történő adagolását követően. Az orális topotekán (a teljes és a lakton) biohasznosulása emberben kb. 40%. A össz-topotekán (azaz a lakton és a karboxilát forma), illetve a topotekán lakton (az aktív hatóanyag) plazma csúcskoncentrációját kb. 2,0 óra illetve 1,5 óra múlva éri el, és bi-exponenciálisan csökken kb. 3,0-6,0 órás terminális felezési idővel. A teljes expozíció (AUC) megközelítőleg dózisarányosan nő. Ismételt napi adagolás esetén a topotekán nem vagy alig kimutatható mértékben kumulálódik, és a farmakokinetika változása többszöri adagolás után sem bizonyítható. A preklinikai vizsgálatok alapján a topotekán kötődése a plazmafehérjékhez alacsony (35%), továbbá megoszlása a vérsejtek és a plazma között meglehetősen homogén volt.

Biotranszformáció

A topotekán-clearance fő útja a laktongyűrű hidrolízise, melynek során egy nyitott gyűrűs karboxilát képződik. A hidrolízis mellett a topotekán főként renális úton ürül, kisebb részben N-dezmetil metabolit (SB-209780) formájában, amely kimutatható a plazmában, a vizeletben és a székletben.

Elimináció

Öt napon keresztül adva a topotekánt, az orális adag beadása után a hatóanyagból származó anyagok teljes visszanyerése a bevitt dózis 49–72%-át (átlagosan 57%-át) tette ki. A vizeletben körülbelül 20% választódott ki össz-topotekán és 2% N-dezmetil-topotekán formájában. Az össz-topotekán 33%-a, míg az N-dezmetil-topotekán 1,5%-a ürült a széklettel. Összességében, az N-dezmetil metabolit kevesebb mint 6%-át (4–8% között) teszi ki a vizeletben és a székletben megjelenő összes topotekán-származéknak. A vizeletben a topotekán és az N-dezmetil-topotekán O-glükuronid metabolitjait azonosították. Az átlagos metabolit/anyavegyület plazma AUC arány 10% alatt volt mind az össz-topotekánra, mind a topotekán laktonra vontkoztatva.

In vitro a topotekán nem gátolta sem a humán P450 CY1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYPD6, CYP2E CYP3A és CYP4A enzimeket, sem a humán dihidropirimidin-oxidáz vagy xantin-oxidáz citoszol enzimet.

Az ABCB1 (P-gp) és ABCG2 (BCRP) inhibitor elakridar (GF120918) 100–1000 mg adagja és orális topotekán együttadása után a topotekán lakton és az össz-topotekán AUC0-∞-értéke kb. 2,5-szeresére növekedett (lásd a 4.5 pont útmutatását).

Az ABCB1 (P-gp) és ABCC1 (MRP-1) transzportereket, valamint a CYP3A4 metabolizáló enzimet gátló hatású orális ciklosporin A-t (15 mg/kg) orális topotekán után négy órán belül alkalmazva, a topotekán lakton illetve az össz-topotekán dózissal korrigált AUC0-24óra értéke kb. kétszeresére illetve 2,5-szeresére növekedett (lásd 4.5 pont).

Magas zsírtartalmú étel fogyasztását illetve éhezést követően az expozíció hasonló mértékű volt, míg a t_{max} 1,5-ről 3 órára (topotekán lakton), illetve 3-ról 4 órára nyúlt meg (össz-topotekán).

Különleges betegcsoportok

Májkárosodásban szenvedő betegek
Az orális topotekán farmakokinetikáját nem vizsgálták károsodott vese- illetve májműködésű betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek
Egy keresztmetszeti vizsgálat elemzésének eredményei arra utalnak, hogy a topotekán alkalmazását követően kialakuló aktív származék, a topotekán-lakton expozíciója megnő csökkent vesefunkció esetén. A topotekán-lakton dózis-normalizált $AUC_{(0-\infty)}$ értékeinek geometriai átlaga nagyobb, mint 80 ml/perc kreatinin-clearance érték esetén 9,4 ng*h/ml, 50-80 ml/perc érték esetén 11,1 ng*h/ml/perc, míg 30-49 ml/perc érték esetén 12,0 ng*h/ml volt. Ebben az elemzésben a kreatinin-clearance értékeket a Cockcroft-Gault módszer alkalmazásával számították. Hasonló eredményeket kaptak, ha a glomeruláris filtrációs rátát (ml/perc) a testtömeggel korrigált MDRD képlet segítségével becsülték meg. A topotekánnal végzett hatásossági/biztonságossági vizsgálatokba bevonták a 60 ml/perc-nél nagyobb kreatinin-clearance-ű betegeket. Ezért az enyhe vesefunkció-csökkenéssel rendelkező betegeknél megalapozottnak tekinthető a szokásos kezdőadag alkalmazása (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő koreai betegeknél az expozíció általában nagyobb, mint az azonos fokú vesekárosodásban szenvedő nem ázsiai betegeknél. E megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert. Koreai betegeknél a topotekán-lakton dózis-normalizált $AUC_{(0-\infty)}$ értékeinek geometriai átlaga nagyobb, mint 80 ml/perc kreatinin-clearance érték esetén 7,9 ng*h/ml, 50-80 ml/perc érték esetén 12,9 ng*h/ml/perc, míg 30-49 ml/perc érték esetén 19,7 ng*h/ml volt (lásd 4.2 és 4.4 pont). A koreaiakon kívül más, vesekárosodásban szenvedő ázsiai betegekről nincs adat.

Nem
217 előrehaladott szolid tumoros beteg keresztezett vizsgálati analízise alapján a beteg neme nem befolyásolja klinikailag releváns mértékben a HYCAMTIN kapszula farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hatásmechanizmusa miatt a topotekán emlőssejtekre (egerek lymphoma sejtjeire és emberi lymphocytákra) genotoxikus hatást fejt ki *in vitro,* és *in vivo* pedig egerek csontvelősejtjeire. Patkányokban és nyulakban a topotekán az embriók illetve a foetus elhalálozását okozta.

Patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a topotekán nem befolyásolta a hímek vagy a nőstények fertilitását; azonban nőstényekben szuperovulációt és a preimplantációs veszteség kisfokú emelkedését figyelték meg.

A topotekán karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

HYCAMTIN 0,25 mg kemény kapszula

A kapszula tartalma
hidrogénezett növényi olaj
glicerin-monosztearát

Kapszulahéj
zselatin
titán-dioxid (E171)

Zárócsík
zselatin

Fekete jelzőfesték
fekete vas-oxid (E172)
sellak
vízmentes etanol – további információért lásd a betegtájékoztatót
propilénglikol
izopropil-alkohol
butanol
tömény ammónia-oldat
kálium-hidroxid

HYCAMTIN 1 mg kemény kapszula

A kapszula tartalma
hidrogénezett növényi olaj
glicerin-monosztearát

Kapszulahéj
zselatin
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid

Zárócsík
zselatin

Fekete jelzőfesték
fekete vas-oxid (E172)
sellak
vízmentes etanol – további információért lásd a betegtájékoztatót
propilénglikol
izopropil-alkohol
butanol
tömény ammónia-oldat
álium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér poli(vinil-klorid)/poli(kloro-trifluoro-etilén) buborékcsomagolás, alumínium/poli(etilén-tereftalát) (PET)/papír fóliával lezárva. A buborékcsomagolásnak lehúzással-kinyomással nyitható gyermekbiztonsági borítása van.

10 kapszula buborékcsomagolásonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A HYCAMTIN kemény kapszulát nem szabad kinyitni vagy összetörni.
Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

HYCAMTIN 0,25 mg kemény kapszula

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg kemény kapszula

EU/1/96/027/007

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1996. november 12.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. november 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Olaszország

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Németország

Kemény kapszula
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Olaszország

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1,
39179 Barleben,
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

HYCAMTIN 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üveg teljes hatóanyagtartalma 1 mg/ml hatóanyag az előírás szerinti oldatkészítés után (lásd mellékelt tájékoztató).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: borkősav (E334), mannit (E421), sósav (E507), nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 × 1 mg
5 × 1 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Alkalmazása előtt az oldatot el kell készíteni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

FIGYELMEZTETÉS: citotoxikus szer, különleges kezelési utasítások (lásd betegtájékoztató).

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/027/005	1 × 1 mg-os injekciós üveg
EU/1/96/027/004	5 × 1 mg-os injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

HYCAMTIN 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 mg-os injekciós üveg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

HYCAMTIN 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üveg teljes hatóanyagtartalma 1 mg/ml hatóanyag az előírás szerinti oldatkészítés után (lásd mellékelt tájékoztató).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még: borkősav (E334), mannit (E421), sósav (E507), nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 × 4 mg
5 × 4 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Alkalmazása előtt az oldatot el kell készíteni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

FIGYELMEZTETÉS: citotoxikus szer, különleges kezelési utasítások (lásd betegtájékoztató).

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/027/003	1 × 4 mg os injekciós üveg
EU/1/96/027/001	5 × 4 mg os injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

HYCAMTIN 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán
Iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 mg-os injekciós üveg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

HYCAMTIN 0,25 mg kemény kapszula
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,25 mg topotekán (topotekán-hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

10 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A HYCAMTIN kapszulát nem szabad felnyitni vagy összetörni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

FIGYELMEZTETÉS: Citotoxikus szer, különleges kezelési utasítások (lásd a betegtájékoztatót).

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/027/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

hycamtin 0,25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

HYCAMTIN 0,25 mg kemény kapszula
topotekán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

HYCAMTIN 1 mg kemény kapszula
topotekán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg topotekán (topotekán-hidroklorid formájában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

10 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A HYCAMTIN kapszulát nem szabad felnyitni vagy összetörni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

FIGYELMEZTETÉS: Citotoxikus szer, különleges kezelési utasítások (lásd a betegtájékoztatót).

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/96/027/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

hycamtin 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

HYCAMTIN 1 mg kemény kapszula
topotekán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Hycamtin 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Hycamtin 4 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
topotekán

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Hycamtin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hycamtin alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Hycamtin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hycamtin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Hycamtin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Hycamtin segíti a daganatok elpusztítását. Egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember kórházban fogja Önnek beadni a gyógyszert, vénába, infúzió formájában.

A Hycamtin-t alkalmazzák:
- olyan **petefészekdaganat vagy kissejtes tüdőrák** kezelésére, amely kemoterápia után kiújult
- **előrehaladott méhnyakrák** kezelésére abban az esetben, ha a műtéti és/vagy sugárkezelés nem alkalmazható. Méhnyakrák kezelésére a Hycamtin-t egy másik, *ciszplatin* nevű gyógyszerrel kombinációban adagolják.

Kezelőorvosa Önnel együtt fogja eldönteni, hogy a Hycamtin-kezelés megfelelőbb-e az Ön számára, vagy a megkezdett kemoterápiás kezelés folytatása.

2. Tudnivalók a Hycamtin alkalmazása előtt

Nem kaphat Hycamtin-t
- ha allergiás a topotekánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat.
- ha vérsejtjeinek száma túl alacsony. Erről kezelőorvosa tájékoztatni fogja, amennyiben ez az eset áll fenn, a legutóbbi vérképvizsgálat eredményei alapján.

Közölje kezelőorvosával, ha ezek valamelyike érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának tudnia kell arról:
- ha Önnek vese- vagy májbetegsége van. Esetleg meg kell változtatni a Hycamtin adagolását.
- ha Ön terhes vagy terhességet tervez. Lásd a „Terhesség és szoptatás” részt.
- ha Ön gyermeket tervez nemzeni. Lásd a „Terhesség és szoptatás” részt.

Közölje kezelőorvosával, ha ezek valamelyike érvényes Önre.

Egyéb gyógyszerek és a Hycamtin
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett, egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövény készítményeket vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Ne felejtse el kezelőorvosát tájékoztatni, ha a Hycamtin-kezelés alatt kezdi el bármilyen egyéb gyógyszer szedését.

Terhesség és szoptatás
A Hycamtin terhes nők részére nem ajánlott. Árthat a gyermeknek, ha a fogantatás a kezelés előtt, alatt vagy nem sokkal a kezelés után történt. Ha Ön fogamzóképes nő, a Hycamtin-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmaznia. Kérjen tanácsot kezelőorvosától. Ne próbálkozzon teherbe esni, amíg kezelőorvosa azt nem látja biztonságosnak.

A férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszereket ajánlott alkalmazniuk, és a Hycamtin-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még 3 hónapig kerülniük a gyermeknemzést. Azon férfibetegek, akik gyermeket kívánnak nemzeni, kérjenek kezelőorvosuktól tanácsot a családtervezéssel vagy a kezeléssel kapcsolatban. Ha a kezelés alatt partnere teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Amíg Hycamtin-nal kezelik, nem szoptathat. Ne kezdje újra a szoptatást, amíg az orvos azt nem látja biztonságosnak.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Hycamtin fáradtságot okozhat. Ha fáradtnak vagy gyengének érzi magát, ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket.

A Hycamtin nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Ha kezelőorvosa fiziológiás sóoldatot használ a Hycamtin hígításához, a kapott nátrium adagja nagyobb lesz.

3. Hogyan kell alkalmazni a Hycamtin-t?

Az Ön Hycamtin adagját kezelőorvosa fogja megállapítani az alábbiak figyelembevételével:
- az Ön testmérete (a testfelszínre számítva, négyzetméterben megadva)
- a kezelés előtt elvégzett vérvizsgálat eredménye
- a kezelt betegség.

A szokásos adag
- **Petefészekdaganat és kissejtes tüdőrák kezelésére:** 1,5 mg/testfelület-négyzetméter naponta. Naponta egyszer, 5 napon keresztül fogja kapni a kezelést. Ezt a kúrát rendszerint háromhetenként megismétlik.
- **Méhnyakrák kezelésére:** 0,75 mg/testfelület-négyzetméter naponta. Naponta egyszer, 3 napon keresztül fogja kapni a kezelést. Ezt a kúrát rendszerint háromhetenként megismétlik. **Méhnyakrák kezelése esetén** a Hycamtin-t egy másik gyógyszerrel, a *ciszplatinnal* kombinációban adagolják. Kezelőorvosa meghatározza a *ciszplatin* megfelelő adagját.

A kezelés változhat, a rendszeres vérképvizsgálat eredményeitől függően.

Hogyan kapja a Hycamtin-t
Egy orvos vagy gondozását végző egészségügyi szakember a karba adott, körülbelül 30 percig tartó infúzió formájában fogja Önnek beadni a Hycamtin-t.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások: mondja el kezelőorvosának
Ezek a **nagyon gyakori** mellékhatások **10,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- **Fertőzés jelei:** A Hycamtin csökkentheti a fehérvérsejtek számát és a fertőzésekkel szembeni ellenállóképességet. Ez életveszélyes is lehet. Ilyen jelek lehetnek:
  - láz,
  - az általános állapot jelentős rosszabbodása,
  - helyi tünetek, mint torokgyulladás vagy vizelési problémák (pl. égő érzés vizeléskor, ami húgyúti fertőzés lehet).
- Egyes esetekben erős hasi fájdalom, láz és esetleg hasmenés (ritkán véres) jelentkezhet bélgyulladás (*kolitisz*) jeleként.

Ez a **ritka** mellékhatás **1000,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül legfeljebb 1-nél** fordulhat elő.

- **Tüdőgyulladás** (*intersticiális tüdőbetegség*): Ennek akkor a legnagyobb a kockázata, ha Ön már tüdőbetegségben szenved, ha tüdejére sugárkezelést kapott, vagy korábban a tüdejét károsító gyógyszert szedett. Ennek jelei lehetnek:
  - légzési nehézség,
  - köhögés,
  - láz.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha ezeknek az állapotoknak bármelyik tünete jelentkezik, mivel kórházi kezelésre lehet szükség.

Nagyon gyakori mellékhatások
Ezek **10,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- Általános fáradtság és gyengeség érzése (átmeneti vérszegénység). Egyes esetekben Önnek vérátömlesztésre lehet szüksége,
- Szokatlan bőrbevérzések és vérzések, aminek oka a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése a vérben. Ennek következtében viszonylag kis sérülések, pl. kis vágások súlyos vérzéssel járhatnak. Rikán még súlyosabb vérzést is okozhatnak. Kérje kezelőorvosa tanácsát, hogyan csökkenthető a vérzés veszélye,
- Fogyás és étvágytalanság; fáradtság; gyengeség,
- Hányinger (émelygés); hányás; hasmenés; gyomorfájdalom; székrekedés,
- A szájnyálkahártya, a nyelv és az íny gyulladása és kifekélyesedése,
- Magas testhőmérséklet (láz),
- Hajhullás.

Gyakori mellékhatások
Ezek **10,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- Allergiás vagy *túlérzékenységi* reakciók (köztük bőrkiütés),
- Sárga bőr,
- Rossz közérzet,
- Viszkető érzés.

Ritka mellékhatások
Ezek **1000,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- Súlyos allergiás vagy *anafilaxiás* reakciók,
- Folyadékgyülem okozta duzzanat (*angioödéma*),
- Enyhe fájdalom és gyulladás az injekció beadásának helyén,
- Viszkető bőrkiütés (vagy *csalánkiütés*).

Mellékhatások, amelyek gyakorisága nem ismert
Bizonyos mellékhatások gyakorisága nem ismert (spontán bejelentésekből származó események, és a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Erős hasi fájdalom, émelygés, vérhányás, fekete vagy véres széklet (a tápcsatornafal kilyukadásának lehetséges tünetei).
- Szájszárazság, nyelési nehézség, hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, véres széklet (a szájüreg, a gyomor és/vagy a bél nyálkahártya-gyulladása okozta lehetséges panaszok és tünetek).

Ha Ön méhnyakrák miatt kapja a kezelést, további mellékhatások is jelentkezhetnek a Hycamtin-nal együtt adott másik gyógyszer (*ciszplatin*) miatt. Ezek a hatások a ciszplatin betegtájékoztatójában vannak leírva.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa **kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Hycamtin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A fénytől való védelem érdekében ezt a gyógyszert tartsa a dobozában.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Felbontás után a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználást megelőző tárolásának idejéért és a tárolás módjáért a felhasználónak kell vállalnia a felelősséget. Ha a feloldást és a hígítást szigorúan aszeptikus körülmények között hajtják végre (például egy lamináris fülkében), a készítményt 24 órán belül fel kell használni (infúzió befejezése), amennyiben 2 °C – 8 °C között tárolták az injekciós üveg első kilyukasztását követően.

Bármilyen fel nem használt terméket vagy hulladékot citotoxikus gyógyszerre vonatkozó helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Hycamtin?

- **A készítmény hatóanyaga** a topotekán. Minden injekciós üveg 1 mg vagy 4 mg topotekánt tartalmaz (topotekán-hidroklorid formájában).
- **Egyéb összetevők:** borkősav (E334), mannit (E421), sósav (E507) és nátrium-hidroxid.

Milyen a Hycamtin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Hycamtin por formában van az üvegben, melyből intravénás infúzióhoz tömény oldatot készítenek. 1 db vagy 5 db injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kapható. Minden injekciós üveg 1 mg vagy 4 mg topotekánt tartalmaz.
Az infúzió beadása előtt a port fel kell oldani és hígítani kell.
A porból milliliterenként 1 mg hatóanyag lesz az előírás szerinti oldatkészítés után.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Gyártó
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Olaszország

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България
КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland
Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland
Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România
Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureș
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia
Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenija
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Utasítások a Hycamtin oldatának elkészítésére, tárolására és megsemmisítésére vonatkozóan

Oldatkészítés
A **Hycamtin 1 mg por** oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítményt 1,1 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell feloldani, 1 mg/ml-es topotekán-oldat elkészítéséhez.
A **Hycamtin 4 mg por** oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítményt 4 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell feloldani, 1 mg/ml-es topotekán-oldat elkészítéséhez.

További hígítás szükséges. Az elkészített oldat megfelelő mennyiségét 0,9 m/V%-os nátrium-klorid infúzióval **vagy** 5 m/V%-os glükóz infúzióval kell tovább hígítani a 25 és 50 µg/ml közötti végső koncentráció eléréséig.

Az elkészített oldat tárolása
A készítményt az infúziós oldat elkészítése után azonnal fel kell használni. Amennyiben az oldatkészítés szigorú aszeptikus körülmények között történik, a Hycamtin infúziót 12 órán belül lehet befejezni szobahőmérsékleten történő tárolás esetén, 2 °C – 8 °C-on tárolva pedig 24 órán belül.

Kezelés és megsemmisítés
A daganatellenes szerek megfelelő kezelésére és megsemmisítésére szolgáló standard eljárásokat kell alkalmazni:

- A dolgozókat meg kell tanítani a gyógyszer oldatának elkészítésére.
- Terhes nők nem dolgozhatnak ezzel a gyógyszerrel.
- Azoknak a dolgozóknak, akik kezelik ezt a gyógyszert, az oldatkészítés alatt védőöltözetet kell viselniük, beleértve a maszkot, a védőszemüveget és kesztyűt.
- Minden, a beadásra vagy tisztításra szolgáló tárgyat, köztük a kesztyűket, veszélyes hulladékhoz alkalmazott zsákokba kell csomagolni, magas hőmérsékleten történő elégetéshez.
- A bőr vagy a szem véletlen szennyeződése esetén azonnal bő vizes lemosást kell alkalmazni.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Hycamtin 0,25 mg kemény kapszula
Hycamtin 1 mg kemény kapszula
topotekán

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Hycamtin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hycamtin szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Hycamtin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hycamtin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Hycamtin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Hycamtin segíti a daganatok elpusztítását.

A Hycamtin alkalmazható kissejtes tüdőrák kezelésére, amely kemoterápia után kiújult.

Kezelőorvosa Önnel együtt fogja eldönteni, hogy a Hycamtin-kezelés megfelelőbb-e az Ön számára, vagy a megkezdett kemoterápiás kezelés folytatása.

2. Tudnivalók a Hycamtin szedése előtt

Ne szedje a Hycamtin-t
- ha allergiás a topotekánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szoptat.
- ha vérsejtjeinek száma túl alacsony. Erről kezelőorvosa tájékoztatni fogja, amennyiben ez az eset áll fenn, a legutóbbi vérképvizsgálat eredményei alapján.

Közölje kezelőorvosával, ha ezek valamelyike érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának tudnia kell arról:
- ha Önnek vese- vagy májbetegsége van. Esetleg meg kell változtatni a Hycamtin adagolását.
- ha Ön terhes vagy terhességet tervez. Lásd a „Terhesség és szoptatás” részt.
- ha Ön gyermeket tervez nemzeni. Lásd a „Terhesség és szoptatás” részt.

Közölje kezelőorvosával, ha ezek valamelyike érvényes Önre.

Egyéb gyógyszerek és a Hycamtin
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

A szokásosnál nagyobb lehet a mellékhatások jelentkezésének az esélye, ha Ön ciklosporin A-kezelést is kap. Önt gondosan meg fogják figyelni, ha ezt a két gyógyszert szedi.

Ne felejtse el kezelőorvosát tájékoztatni, ha a Hycamtin-kezelés alatt kezdi el bármilyen egyéb gyógyszer szedését.

Terhesség és szoptatás
A Hycamtin terhes nők részére nem ajánlott. Árthat a gyermeknek, ha a fogantatás a kezelés előtt, alatt vagy nem sokkal a kezelés után történt. Ha Ön fogamzóképes nő, a Hycamtin-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmaznia. Kérjen tanácsot kezelőorvosától. Ne próbálkozzon teherbe esni, és ne essen teherbe vagy nemzzen gyermeket, amíg orvosa azt nem látja biztonságosnak.

A férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszereket ajánlott alkalmazniuk, és a Hycamtin-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követően még 3 hónapig kerülniük a gyermeknemzést. Azon férfibetegek, akik gyermeket kívánnak nemzeni, kérjenek kezelőorvosuktól tanácsot a családtervezéssel vagy a kezeléssel kapcsolatban. Ha a kezelés alatt partnere teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Amíg Hycamtin-nal kezelik, nem szoptathat. Ne kezdje újra a szoptatást, amíg az orvos azt nem látja biztonságosnak.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Hycamtin fáradtságot okozhat. Ha fáradtnak vagy gyengének érzi magát, ne vezessen gépjárművet, vagy ne kezeljen gépeket.

A Hycamtin etanolt tartalmaz
Ez a gyógyszer kis mennyiségben etanolt (alkoholt) tartalmaz.

3. Hogyan kell szedni a Hycamtin-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kapszulákat egészben kell bevenni, nem szabad megrágni, összetörni vagy kettétörni.

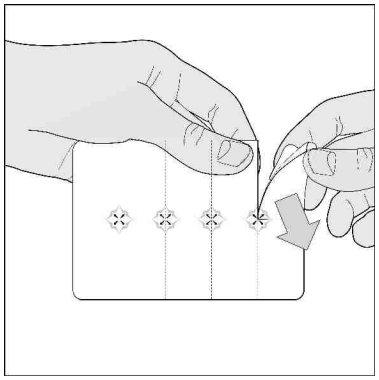
Az Ön Hycamtin adagját (és a kapszulák számát) kezelőorvosa fogja megállapítani az alábbiak figyelembevételével:
- az Ön testmérete (a testfelszínre számítva, négyzetméterben megadva),
- a kezelés előtt elvégzett vérvizsgálat eredménye.

Az előírt számú kapszulát egészben kell bevenni, naponta egyszer, 5 napon keresztül.

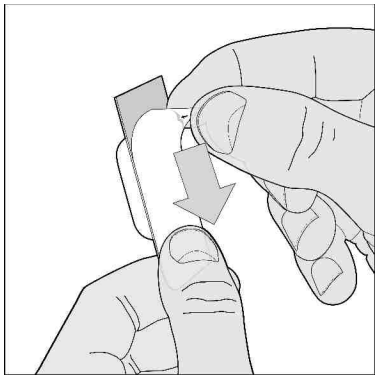
A Hycamtin kapszulákat nem szabad kinyitni vagy összetörni. Ha a kapszula sérült vagy a por kiszóródott, azonnal mosson kezet alaposan szappannal és vízzel. Ha a kapszula tartalma a szemébe került, azonnal öblítse ki gyenge sugárban folyó vízzel, legalább 15 percen keresztül. Forduljon kezelőorvosához vagy az egészségügyi személyzethez, ha a gyógyszer a szemébe került, vagy ha bőrreakciót észlel.

A kapszula kivétele a csomagolásból
Ezek a kapszulák speciális csomagolásban vannak, amelyből gyermekek nem tudják kiszedni.

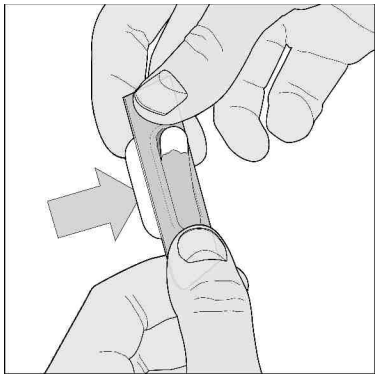
1. **Válasszon le egy kapszulát**: a levelet tépje be a perforációnál, és válasszon le egy „buborékot”.



2. **Húzza vissza a külső fóliát**: a színes saroknál kezdve emelje fel, és húzza le teljesen a buborékról.



3. **Nyomja ki a kapszulát**: gyengéden nyomja meg a kapszula végét, és csúsztassa ki a fóliaréteg alól.



Ha az előírtnál több Hycamtin-t vett be
Azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez, ha véletlenül túl sok kapszulát vett be, vagy ha egy gyermek véletlenül bevette a gyógyszert.

Ha elfelejtette bevenni a Hycamtin-t
Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Csak vegye be a következő adagot az előírt időpontban.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások: mondja el kezelőorvosának
Ezek a **nagyon gyakori** mellékhatások **10** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- **Fertőzés jelei:** A Hycamtin csökkentheti a fehérvérsejtek számát és a fertőzésekkel szembeni ellenállóképességet. Ez életveszélyes is lehet. Ilyen jelek lehetnek:
  - láz,
  - az általános állapot jelentős rosszabbodása,
  - helyi tünetek, mint torokgyulladás vagy vizelési problémák (pl. égő érzés vizeléskor, ami húgyúti fertőzés lehet).
- **Hasmenés**, amely súlyos lehet. Ha naponta 3-nál több alkalommal van hasmenése, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.
- Egyes esetekben erős hasi fájdalom, láz és esetleg hasmenés (ritkán véres) jelentkezhet bélgyulladás (*kolitisz*) jeleként.

Ez a **ritka** mellékhatás **1000,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül legfeljebb 1-nél** fordulhat elő.

- **Tüdőgyulladás** (intersticiális tüdőbetegség): Ennek akkor a legnagyobb a kockázata, ha Ön már tüdőbetegségben szenved, ha tüdejére sugárkezelést kapott, vagy korábban a tüdejét károsító gyógyszert szedett. Ennek jelei lehetnek:
  - légzési nehézség,
  - köhögés,
  - láz.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha ezeknek az állapotoknak bármelyik tünete jelentkezik, mivel kórházi kezelésre lehet szükség.

Nagyon gyakori mellékhatások
Ezek **10,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül több mint 1-nél** fordulhatnak elő.

- Általános fáradtság és gyengeség érzése (átmeneti vérszegénység). Egyes esetekben Önnek vérátömlesztésre lehet szüksége,
- Szokatlan bőrbevérzések és vérzések, aminek oka a véralvadásért felelős sejtek számának csökkenése a vérben. Ennek következtében viszonylag kis sérülések, pl. kis vágások súlyos vérzéssel járhatnak. Ritkán még súlyosabb vérzést is okozhatnak. Kérje kezelőorvosa tanácsát, hogyan csökkenthető a vérzés veszélye,
- Fogyás és étvágytalanság; fáradtság; gyengeség,
- Hányinger (émelygés); hányás,
- Hajhullás.

Gyakori mellékhatások
Ezek **10,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.

- Allergiás vagy *túlérzékenységi* reakciók (köztük bőrkiütés),
- A szájnyálkahártya, a nyelv és az íny gyulladása és kifekélyesedése,
- Magas testhőmérséklet (láz),
- Gyomorfájdalom; székrekedés, emésztési zavar,
- Rossz közérzet,
- Viszkető érzés.

Nem gyakori mellékhatások
Ezek **100,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő:

- Sárga bőr.

Ritka mellékhatások
Ezek **1000,** Hycamtin-nal kezelt **beteg közül legfeljebb 1-nél** fordulhatnak elő.
- Súlyos allergiás vagy *anafilaxiás* reakciók;
- Folyadékgyülem okozta duzzanat (*angioödéma*);
- Viszkető bőrkiütés (vagy *csalánkiütés*).

Mellékhatások, amelyek gyakorisága nem ismert
Bizonyos mellékhatások gyakorisága nem ismert (spontán bejelentésekből származó események, és a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
- Erős hasi fájdalom, émelygés, vérhányás, fekete vagy véres széklet (a tápcsatornafal kilyukadásának lehetséges tünetei).
- Szájszárazság, nyelési nehézség, hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, véres széklet (a szájüreg, a gyomor és/vagy a bél nyálkahártya-gyulladása okozta lehetséges panaszok és tünetek).

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa **kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Hycamtin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a buborékcsomagolást tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Hycamtin?
- **A készítmény hatóanyaga** a topotekán. Mindegyik kapszula 0,25 mg illetve 1 mg topotekánt tartalmaz (hidroklorid formájában).
- **Egyéb összetevők:** hidrogénezett növényi olaj, glicerin-monosztearát, zselatin, titán-dioxid (E171) és csak az 1 mg-os kapszulában vörös vas-oxid (E172). A kapszulákon fekete jelzőfestékkel feltüntetett felirat van, amelynek összetevői: fekete vas-oxid (E172), sellak, vízmentes etanol, propilénglikol, izopropil-alkohol, butanol, tömény ammónia-oldat és kálium-hidroxid.

Milyen a Hycamtin külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Hycamtin 0,25 mg kapszula fehér vagy sárgásfehér színű, „Hycamtin” és „0,25 mg” felirattal.

A Hycamtin 1 mg kemény kapszula rózsaszínű, „Hycamtin” és „1 mg” felirattal.

A Hycamtin 0,25 mg és 1 mg kapszula 10 db-os csomagolásban érhető el.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

Gyártó
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Németország

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Olaszország

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1,
39179 Barleben,
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България
КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland
Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland
Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România
Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureș
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia
Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenija
Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.