

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HYCAMTIN 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
HYCAMTIN 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### HYCAMTIN 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 1 mg topotekano (*Topotecanum*) (hidrochlorido pavidalu).

Flakone yra veikliosios medžiagos kiekis, kurį ištirpinus pagal nurodymus, jos koncentracija būna 1 mg/ml.

### HYCAMTIN 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename flakone yra 4 mg topotekano (*Topotecanum*) (hidrochlorido pavidalu).

Flakone yra veikliosios medžiagos kiekis, kurį ištirpinus pagal nurodymus, jos koncentracija būna 1 mg/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Gelsvi ar žalsvi milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Monoterapija topotekanu skiriama:

- pacientėms, kurios serga metastazavusiu kiaušidžių vėžiu, jei pirmos eilės ar vėlesnis gydymas buvo neveiksmingas;
- pacientams, kuriems pasireiškė smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) recidyvas ir jiems netinka pakartotinis gydymas pirmos eilės vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Topotekano derinys su cisplatina skiriamas IVB stadijos arba recidyvavusiam po spindulinio gydymo gimdos kaklelio vėžiui gydyti. Pacientės, kurios anksčiau buvo gydytos cisplatina, turi būti negydomos gana ilgą laikotarpį, kad šio derinio skyrimas būtų pagrįstas (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Topotekanas vartojamas tik specializuotuose citotoksinės chemoterapijos skyriuose. Topotekanas vartojamas tik prižiūrint gydytojui, turinčiam patirtį taikyti chemoterapinį gydymą (žr. 6.6 skyrių).

#### Dozavimas

Skiriant topotekaną kartu su cisplatina, reikia atsižvelgti į visą informaciją apie cisplatinos skyrimą.

Prieš pradėdant pirmąjį gydymo topotekanu kursą, pacientų kraujyje neutrofilų skaičius turi būti  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius  $\geq 100 \times 10^9/l$ , o hemoglobino koncentracija  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (jeigu būtina, po kraujo perpylimo).

#### Kiaušidžių ir smulkialąstelinis plaučių vėžys

##### *Pradinė dozė*

Rekomenduojama topotekano dozė yra  $1,5 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto per parą. Ji infuzuojama į veną per 30 min. kasdien penkias dienas iš eilės. Intervalas nuo vieno gydymo kurso pradžios iki kito – trys savaitės. Jei gydymas gerai toleruojamas, jį galima tęsti tol, kol liga neprogresuoja (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

##### *Vėlesnės dozės*

Topotekano negalima pakartotinai paskirti tol, kol neutrofilų skaičius nebus  $\geq 1 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius  $\geq 100 \times 10^9/l$ , o hemoglobino koncentracija  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (jeigu būtina, po kraujo perpylimo).

Reikia taikyti įprastas onkologijoje neutropenijos gydymo priemones ir arba vartoti topotekaną kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz., G-CSF), arba sumažinti dozę, kad būtų palaikomas neutrofilų skaičius.

Jeigu nusprendžiama sumažinti dozę pacientams, kuriems sunki neutropenija (neutrofilų skaičius  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ) truko septynias dienas ar ilgiau, arba kuriems pasireiškė sunki neutropenija, susijusi su karščiavimu ar infekcija, arba kuriems dėl neutropenijos vaistinio preparato vartojimą teko atidėti, dozę reikia sumažinti po  $0,25 \text{ mg/m}^2$  per parą iki  $1,25 \text{ mg/m}^2$  per parą (jeigu būtina, vėliau dar mažinti iki  $1,0 \text{ mg/m}^2$  per parą).

Panašiai vaistinio preparato dozės reikia mažinti ir tada, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip  $25 \times 10^9/l$ . Klinikinių tyrimų metu topotekano vartojimas būdavo nutraukiamas, jei sumažinus dozę iki  $1,0 \text{ mg/m}^2$  per parą, reikėjo ją toliau mažinti, kad susilpnėtų nepageidaujamas poveikis.

#### Gimdos kaklelio vėžys

##### *Pradinė dozė*

Rekomenduojama topotekano dozė yra  $0,75 \text{ mg/m}^2$  per parą, skiriant pirmą, antrą ir trečią dieną 30 minučių trukmės infuziją į veną. Pirmąją gydymo kurso dieną skiriama  $50 \text{ mg/m}^2$  cisplatinos paros dozės infuzija į veną, kuri infuzuojama po topotekano dozės. Šeši tokio gydymo kursai kartojami kas 21 dieną arba tol, kol liga progresuoja.

##### *Vėlesnės dozės*

Topotekano negalima pakartotinai paskirti tol, kol neutrofilų skaičius nebus  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius nebus  $\geq 100 \times 10^9/l$ , o hemoglobino koncentracija  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (jeigu būtina, po kraujo perpylimo).

Reikia taikyti įprastas onkologijoje neutropenijos gydymo priemones ir arba vartoti topotekaną kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz., G-CSF), arba sumažinti dozę, kad būtų palaikomas neutrofilų skaičius.

Jeigu nusprendžiama sumažinti dozę pacientams, kurioms sunki neutropenija (neutrofilų skaičius  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) truko septynias dienas ar ilgiau, arba kurioms pasireiškė sunki neutropenija, susijusi su karščiavimu ar infekcija, arba kurioms dėl neutropenijos vaistinio preparato vartojimą teko atidėti, kitų gydymo kursų metu dozę reikia sumažinti po 20 % iki  $0,60 \text{ mg/m}^2$  per parą (jeigu būtina, vėliau dar mažinti iki  $0,45 \text{ mg/m}^2$  per parą).

Panašiai vaistinio preparato dozės reikia mažinti ir tada, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip  $25 \times 10^9/l$ .

### Ypatingos populiacijos

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Monoterapija (kiaušidžių ir smulkialąstelinis plaučių vėžys):

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 20 ml/min.), topotekano vartojimo patirties nėra. Šios grupės pacientams topotekano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Negausūs duomenys rodo, kad dozė turi būti mažinama pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu. Taikant monoterapiją pacientėms, sergančioms kiaušidžių vėžiu, arba pacientams, kurie serga smulkialąstelinio plaučių vėžiu, ir kreatinino klirensas yra 20–39 ml/min., rekomenduojama topotekano dozė yra 0,75 mg/m<sup>2</sup> per parą penkias dienas iš eilės.

Kombinuotas gydymas (gimdos kaklelio vėžys):

Klinikinių tyrimų metu, kai topotekanas kartu su cisplatina buvo taikytas gimdos kaklelio vėžiui gydyti, gydymas buvo pradėtas tik toms pacientėms, kurių kreatinino koncentracija serume buvo mažesnė arba lygi 1,5 mg/dl. Jei gydant topotekano ir cisplatinos deriniu kreatinino koncentracija serume viršija 1,5 mg/dl, rekomenduojama peržiūrėti visą informaciją apie cisplatinos vartojimą ir nuspręsti, ar toliau bus tęsiamas gydymas tokia cisplatinos doze, ar dozė bus mažinama. Jei gydymas cisplatina nutraukiamas, nepakanka duomenų apie gimdos kaklelio vėžio gydymą vien tik topotekanu.

*Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi* Nedidelei daliai pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), buvo suleista 1,5 mg/m<sup>2</sup> topotekano dozė per parą į veną, kas tris savaites po penkias dienas. Buvo pastebėtas topotekano klirenso sumažėjimas. Vis dėlto, turimų duomenų nepakanka, kad šiai pacientų grupei būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų, kurių kepenų funkcija dėl kepenų cirozės yra labai sutrikusi (bilirubino koncentracija serume ≥ 10 mg/dl), gydymo topotekanu patirties nepakanka. Šios grupės pacientams topotekano vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Prieš vartojant topotekano miltelius būtina ištirpinti ir po to atskiesti (žr. 6.6 skyrių).

## **4.3 Kontraindikacijos**

- Sunkus padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Prieš pradėdant pirmąjį gydymo kursą, nustatytas sunkus kaulų čiulpų slopinimas (neutrofilų skaičius < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l ir [arba] trombocitų skaičius < 100 × 10<sup>9</sup>/l).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Toksinis poveikis kraujodarai priklauso nuo dozės, todėl reikia reguliariai nustatyti visų kraujo ląstelių, įskaitant trombocitus, skaičių (žr. 4.2 skyrių).

Kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, topotekanas gali labai nuslopinti kraujodarą. Pastebėti sepsio ir mirties atvejai dėl kaulų čiulpų nuslopinimo gydant topotekanu (žr. 4.8 skyrių).

Topotekano sukelta neutropenija gali lemti neutropeninį kolitą. Klinikinių topotekano tyrimų metu pasitaikė mirtinų neutropeninio kolito atvejų. Reikia atsižvelgti į tai, kad karščiuojantiems pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija ir pilvo skausmai, gali būti neutropeninis kolitas.

Topotekanas susijęs su pranešimais apie intersticinę plaučių ligą (IPL), kai kurie atvejai buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių). Esminiai rizikos veiksniai yra anksčiau pasireiškusi IPL, plaučių fibrozė, plaučių

vėžys, spindulinis krūtinės ląstos gydymas, pneumotoksinių medžiagų ir (arba) kolonijas stimuliuojančių faktorių vartojimas. Reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia plaučių simptomų, kurie gali rodyti IPL (pvz., kosulys, karščiavimas, dusulys ir [arba] hipoksija), o naujai diagnozavus IPL, topotekano vartojimą nutraukti.

Monoterapija topotekanu ir topotekano derinys su cisplatina dažnai sukelia kliniškai reikšmingą trombocitopeniją. Į tai reikia atsižvelgti skiriant gydymą Hycamtin, pavyzdžiui, jei pacientams yra didesnė kraujavimo iš naviko rizika.

Manoma, kad pacientams, kurių aktyvumo būklė (*performance status*[PS]) yra bloga ( $PS > 1$ ), atsakas į gydymą pasireiškia rečiau, o komplikacijos (pvz., karščiavimas, infekcija ir sepsis) dažniau (žr. 4.8 skyrių). Labai svarbu gydymo metu tiksliai įvertinti paciento aktyvumo būklę (*performance status* [PS]), kad ji nepablogėtų iki PS 3.

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas  $< 20$  ml/min.) ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija serume  $> 10$  mg/dl) dėl kepenų cirozės, gydymo topotekanu patirties nepakanka. Šių grupių pacientams vartoti topotekaną nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Nedidelei daliai pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), kas tris savaites po penkis dienas buvo suleista 1,5 mg/m<sup>2</sup> per parą topotekano dozė į veną. Buvo pastebėtas topotekano klirensa sumažėjimas. Vis dėlto turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas šiai pacientų grupei (žr. 4.2 skyrių).

#### Hycamtin sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau, jei Hycamtin atskiedimui naudojamas paprastosios druskos tirpalas (0,9 % m/t natrio chlorido tirpalas), gaunama natrio dozė būtų didesnė.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Farmakokinetinės sąveikos žmogaus organizme tyrimų *in vivo* neatlikta.

Topotekanas neslopina žmogaus P450 izofermentų (žr. 5.2 skyrių). Populiacijos tyrimo duomenimis, skiriant vaistinio preparato į veną ir kartu skiriant vartoti granisteroną, ondansteroną, morfiną ar kortikosteroidus, reikšmingo poveikio bendro (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano farmakokinetikai nepastebėta.

Kai topotekano skiriama vartoti kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, siekiant pagerinti toleravimą, gali prireikti sumažinti kiekvieno vaistinio preparato dozes. Tačiau, kai derinama su platinos preparatais, egzistuoja skirtinga, nuo vartojimo eilės priklausoma sąveika (priklauso nuo to, kada skiriamas platinos preparatas: pirmąją ar penktąją topotekano vartojimo dieną). Jeigu cisplatinos ar karboplatinos infuzuojama pirmąją topotekano vartojimo dieną, toleravimui pagerinti abiejų vaistinių preparatų dozė turi būti mažesnė nei skiriant platinos preparatą penktąją topotekano vartojimo dieną.

Vartojant topotekaną (0,75 mg/m<sup>2</sup> per parą penkis dienas iš eilės) ir cisplatiną (60 mg/m<sup>2</sup> per parą pirmąją gydymo kurso dieną) 13 pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, penktąją dieną buvo pastebėtas nedidelis AUC (12 %, n = 9) ir C<sub>max</sub> (23 %, n = 11) padidėjimas. Laikoma, kad šis padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėta, kad topotekanas sukelia mirtiną embriotoksinę ir fetotoksinę poveikį bei apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Topotekanas, kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui, todėl vaisingo amžiaus moterims gydymo topotekanu metu negalima pastoti.

Kaip ir taikant kitokią citotoksinę chemoterapiją, topotekanu gydomi pacientai turi būti informuoti, kad jie ar jų partneriai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

##### Nėštumas

Jei pacientė vartoja topotekaną nėštumo metu arba pastoja gydymo topotekanu metu, ją reikia įspėti apie galimą pavojų vaisiui.

##### Žindymas

Topotekano žindymo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Ar topotekano išsiskiria į motinos pieną, nežinoma, vis dėlto prieš pradėdant gydymą, žindymą rekomenduojama nutraukti.

##### Vaisingumas

Atliekant toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis, kokio nors poveikio patinų ir patelių vislumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių). Vis dėlto topotekanas, kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, yra genotoksiškas, ir negalima paneigti jo poveikio vaisingumui, įskaitant ir poveikį vyrų vaisingumui.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau, jeigu nuolat jaučiamas nuovargis ar astenija, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Klinikinių vaistinio preparato dozavimo tyrimų, kuriuose dalyvavo 523 pacientės, kurioms diagnozuotas kiaušidžių vėžio recidyvas, ir 631 pacientas, kuriems diagnozuotas smulkialąstelinio plaučių vėžio recidyvas, duomenimis, monoterapijos topotekanu dozę ribojantis toksinis poveikis buvo poveikis kraujodarai. Toksinis poveikis buvo nuspėjamas ir laikinas. Kaupiamojo toksinio poveikio kraujodarai ir nehematologinio toksinio poveikio požymių nebuvo.

Topotekano saugumo charakteristika, jo vartojant kartu su cisplatina gimdos kaklelio vėžiui gydyti klinikinių tyrimų metu buvo tokia pati, kaip ir taikant monoterapiją topotekanu. Bendras toksinis poveikis kraujodarai yra mažesnis pacientams, gydytiems topotekanu kartu su cisplatina, palyginti su monoterapija topotekanu, tačiau didesnis nei gydant vien tik cisplatina.

Papildomi nepageidaujami reiškiniai buvo pastebėti topotekaną vartojant kartu su cisplatina, tačiau šis poveikis buvo pastebėtas taikant monoterapiją cisplatina ir nėra priskirtinas topotekanui. Visų nepageidaujamų reiškinų, susijusių su cisplatinos vartojimu, sąrašą reikia žiūrėti informacijoje apie cisplatinos skyrimą.

Toliau pateikti bendrieji duomenys apie monoterapijos topotekanu saugumą.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį (visi reiškiniai, apie kuriuos pranešta). Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$

iki < 1/10), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki < 1/100), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki < 1/1000), labai reti (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažni	Infekcija
Dažni	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Febrili neutropenija, neutropenija (žr. „Virškinimo trakto sutrikimai“), trombocitopenija, anemija, leukopenija
Dažni	Pancitopenija
Dažnis nežinomas	Sunkus kraujavimas (susijęs su trombocitopenija)
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant išbėrimą
Reti	Anafilaksinė reakcija, angioneurozinė edema, dilgėlinė
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Anoreksija (gali būti sunki)
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Reti	Intersticinė plaučių liga (kai kurie atvejai buvo mirtini)
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas (visi gali būti sunkūs), vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas <sup>2</sup> , mukozitas
Dažnis nežinomas	Virškinimo trakto perforacija
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažni	Hiperbilirubinemija
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Alopecija
Dažni	Niežulys
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Karščiavimas, astenija, nuovargis
Dažni	Bendras negalavimas
Labai reti	Ekstravazacija <sup>3</sup>
Dažnis nežinomas	Gleivinės uždegimas
<sup>1</sup> Pranešta apie topotekanu gydytų pacientų mirtino sepsio atvejus (žr. 4.4 skyrių).	
<sup>2</sup> Gauta pranešimų apie topotekano sukeltos neutropenijos komplikacijas – neutropeninį kolitą, įskaitant mirtiną neutropeninį kolitą (žr. 4.4 skyrių).	
<sup>3</sup> Šios reakcijos buvo lengvos ir paprastai specifinio gydymo taikyti nereikėjo.	

Anksčiau išvardyti nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė pacientams, kurių aktyvumo būklė buvo blogesnė (žr. 4.4 skyrių).

Toliau išvardytas hematologinių ir nehematologinių nepageidaujamų reiškinių, kurie, kaip manoma, atsirado ar galėjo atsirasti dėl gydymo topotekanu, pasireiškimo dažnis.

#### Nepageidaujami reiškiniai kraujodarai

##### Neutropenija

Sunki neutropenija (neutrofilų skaičius <  $0,5 \times 10^9/l$ ) pirmojo kurso metu pasireiškė 55 % pacientų, septynias dienas ar ilgiau truko 20 % pacientų, iš viso pasireiškė 77 % pacientų (39 % kursų). Pirmojo kurso metu kartu su sunkia neutropenija karščiavimas ir infekcija pasireiškė 16 % pacientų, iš viso 23 % pacientų (6 % kursų). Laikotarpio iki sunkios neutropenijos pradžios mediana buvo devynios dienos, sunkios neutropenijos trukmės mediana buvo septynios dienos. Sunki neutropenija tęsėsi ilgiau

kaip septynias dienas 11 % visų kursų. Iš visų pacientų, gydytų klinikinių tyrimų metu (įskaitant tuos pacientus, kuriems buvo sunki neutropenija, ir tuos, kuriems jos nebuvo), 11 % (4 % kursų) pasireiškė karščiavimas, 26 % (9 % kursų) infekcija. Be to, 5 % visų gydytų pacientų (1 % kursų) pasireiškė sepsis (žr. 4.4 skyrių).

#### Trombocitopenija

Sunki trombocitopenija (trombocitų skaičius  $< 25 \times 10^9/l$ ) pasireiškė 25 % pacientų (8 % kursų), vidutinė (trombocitų skaičius  $25-50,0 \times 10^9/l$ ) 25 % pacientų (15 % kursų). Sunkios trombocitopenijos pradžios mediana buvo 15-oji diena, jos trukmės mediana penkios dienos. Trombocitų perpylimai atlikti 4 % kursų. Pranešimai apie reikšmingas pasekmes, susijusias su trombocitopenija, įskaitant mirties atvejus dėl kraujavimo iš naviko, buvo nedažni.

#### Anemija

37 % pacientų (14 % kursų) pasireiškė vidutinė ar sunki anemija ( $Hb < 8,0$  g/dl). Eritrocitų perpilta 52 % pacientų (21 % kursų).

#### Nehematologiniai nepageidaujami reiškiniai

Dažnai pasireiškęs nehematologinis nepageidaujamas poveikis buvo virškinimo trakto sutrikimai: pykinimas (52 %), vėmimas (32 %), viduriavimas (18 %), vidurių užkietėjimas (9 %) ir mukozitas (14 %). Sunkaus (3 arba 4 laipsnio) pykinimo, vėmimo, viduriavimo ir mukozito atvejai buvo atitinkamai 4 %, 3 %, 2 % ir 1 %.

Lengvas pilvo skausmas pasireiškė 4 % pacientų.

Gydymo topotekanu metu nuovargis pasireiškė maždaug 25 %, o astenija apie 16 % pacientų. Abiejų, sunkaus (3 arba 4 laipsnio) nuovargio ir astenijos dažnis buvo 3 %.

Visiška ar žymi alopecija buvo stebėta 30 % pacientų, dalinė alopecija 15 % pacientų.

Kiti sunkūs reiškiniai, registruoti kaip susiję arba galimai susiję su topotekanu, buvo anoreksija (12 %), bendras negalavimas (3 %) ir hiperbilirubinemija (1 %).

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, anafilaksines reakcijas, stebėtos retai. Klinikinių tyrimų duomenimis, išbėrimas stebėtas 4 %, o niežulys 1,5 % pacientų.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Buvo pranešta apie perdozavimo atvejus pacientams, gydytiems topotekanu į veną (dozė iki 10 kartų didesnė už rekomenduojamą) ir topotekano kapsulėmis (dozė iki 5 kartų didesnė už rekomenduojamą). Stebėti perdozavimo požymiai ir simptomai atitinka žinomus su topotekanu susijusius nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.8 skyrių). Svarbiausios tikėtinos komplikacijos perdozavimo atveju yra kaulų čiulpų slopinimas ir mukozitas. Be to, buvo pranešta apie kepenų fermentų kiekio padidėjimą vartojant topotekano į veną.

Priešnuodis, tinkamas topotekano perdozavimo atveju, nežinomas. Tolesnis gydymas turi būti skiriamas, atsižvelgiant į kliniškai indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu tokios yra.



## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - antinavikiniai vaistiniai preparatai, augaliniai alkaloidai ir kiti natūralūs preparatai, ATC kodas - L01CE01.

#### Veikimo mechanizmas

Topotekano antinavikinis poveikis susijęs su topoizomerazės-I slopinimu. Topoizomerazė-I yra fermentas, labai susijęs su DNR replikacija, kadangi mažina sukimosi įtampos jėgą, atsirandančią priešais judantį replikacijos išsišakojimą. Topotekanas slopina topoizomerazę-I, stabilizuodamas šio fermento ir nutrauktos DNR grandinės kovalentinį kompleksą, kuris yra katalizinio mechanizmo tarpinė grandis. Dėl topoizomerazės-I slopinimo topotekanu ląstelėje sužadinamas su baltymu susijusios DNR viengubos grandinės nutrūkimas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### Kiaušidžių vėžio recidyvas

Palyginamojo topotekano ir paklitakselio poveikio tyrimo metu pacientėms, anksčiau gydytoms nuo kiaušidžių vėžio chemoterapiniais platinos preparatais (atitinkamai  $n = 112$  ir  $114$ ), atsako į gydymą dažnis (95 % PI) buvo atitinkamai 20,5 % (13 %, 28 %), palyginti su 14 % (8 %, 20 %), laikotarpio iki ligos progresavimo mediana atitinkamai 19 ir 15 savaičių (santykinė rizika 0,7 [0,6, 1,0]). Bendro išgyvenamumo mediana topotekano grupėje buvo 62, paklitakselio 53 savaitės (santykinė rizika 0,9 [0,6, 1,3]).

Atsako į gydymą dažnis visoje kiaušidžių vėžio programoje ( $n = 392$ , visos anksčiau gydytos cisplatina arba cisplatina ir paklitakseliu) buvo 16 %. Laikotarpio iki atsako į gydymą mediana klinikiniuose tyrimuose buvo 7,6-11,6 savaitės. Pacientėms, kurios buvo atsparios cisplatinai arba kurių liga recidyvavo per tris mėnesius po gydymo cisplatiną ( $n = 186$ ), atsako dažnis buvo 10 %.

Šie duomenys vertinami, atsižvelgiant į bendrą vaistinio preparato saugumo pobūdį, ypač į reikšmingą toksinį poveikį kraujodarai (žr. 4.8 skyrių).

Buvo atlikta papildoma retrospektyvinė 523 pacienčių, kurioms recidyvavo kiaušidžių vėžys, duomenų analizė. Bendrai stebėti 87 pilno ir dalinio atsako į gydymą atvejai, iš kurių 13 pasireiškė penkto ir šešto, trys vėlesnių gydymo kursų metu. Pacienčių, kurioms buvo skirti daugiau kaip šeši gydymo ciklai, 91 % dalyvavo tyrime iki galo (kaip planuota) arba buvo gydomos iki ligos progresavimo ir tik 3 % pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių.

##### SPV recidyvas

III fazės tyrimo metu (478 tyrimas) buvo palygintas gydymas geriamuoju topotekanu kartu su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP) ( $n = 71$ ) su viena GPP ( $n = 70$ ) pacientams, kuriems liga recidyvavo po pirmos eilės gydymo (pacientams, vartojusiems geriamąjį topotekaną kartu su GPP, laikotarpio iki ligos progresavimo [LLP] po pirmos eilės gydymo mediana buvo 84 dienos, o taikant vien GPP 90 dienų) ir kuriems netiko pakartotinė chemoterapija į veną. Pacientų, gydytų geriamuoju topotekanu ir GPP, grupėje statistiškai reikšmingiau pailgėjo bendras išgyvenamumas, palyginti su ta grupe pacientų, kuriems buvo taikyta tik GPP (logaritminio rango  $p = 0,0104$ ). Nekoreguotas rizikos santykis geriamojo topotekano ir GPP grupėje, palyginti su vienos GPP grupe, buvo 0,64 (95 % PI: 0,45, 0,90). Pacientų, gydytų geriamuoju topotekanu kartu su GPP, išgyvenamumo mediana buvo 25,9 savaitės (95 % PI: 18,3, 31,6), o pacientų, kuriems buvo taikyta vien GPP ( $p = 0,0104$ ) 13,9 savaitės (95 % PI: 11,1, 18,6).

Objektyviai įvertinti pacientų simptomų savistabos pranešimai parodė pastovią simptomų gerėjimo tendenciją vartojant geriamąjį topotekaną kartu su GPP.

Buvo atliktas vienas II fazės tyrimas (065 tyrimas) ir vienas III fazės tyrimas (396 tyrimas), kurių metu buvo įvertintas geriamojo topotekano ir į veną leidžiamo topotekano veiksmingumas pacientams, kuriems liga recidyvavo praėjus  $\geq 90$  dienų po ankstesnio vieno chemoterapijos kurso pabaigos (žr. I lentelę). Abiejų šių tyrimų metu pacientų simptomų savistabos pranešimai, naudojant objektyvią vertinimų skalę, parodė, kad ir geriamasis, ir į veną leidžiamas topotekanas panašiai palengvino simptomus pacientams, kuriems recidyvavo jautrus SPV.

**1 lentelė. Pacientų, sergančių SPV, gydytų geriamuoju ar į veną leidžiamu topotekanu, išgyvenamumo, atsako dažnio ir laikotarpio iki ligos progresavimo duomenų suvestinė**

	065 tyrimas		396 tyrimas	
	Geriamasis topotekanas	Į veną leidžiamas topotekanas	Geriamasis topotekanas	Į veną leidžiamas topotekanas
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
<b>Vidutinis išgyvenamumas (savaitės)</b> (95 % PI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
<b>Atsako dažnis (%)</b> (95 % PI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
<b>Atsako dažnio skirtumas</b> (95 % PI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
<b>Vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo (savaitės)</b> (95 % PI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N – bendras gydytų pacientų skaičius

PI – patikimumo intervalas

Kito atsitiktinių imčių III fazės tyrimo metu buvo palygintas į veną leidžiamo (IV) topotekano veiksmingumas su ciklofosfamido, doksorubicino ir vinkristino (CAV) veiksmingumu pacientams, kuriems atsirado gydymui jautrus SPV recidyvas. Bendras atsako dažnis pacientų, gydytų topotekanu, grupėje buvo 24,3 %, palyginti su 18,3 % pacientų, gydytų CAV, grupėje. Vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo buvo panašus abiejose pacientų grupėse (atitinkamai 25,0 ir 24,7 savaitės). Išgyvenamumo galimybės santykis į veną leidžiamo IV topotekano, palyginti su CAV, grupėje buvo 1,04 (95 % PI: 0,78-1,40).

Gydomų pagal kombinuotą smulkialąstelinio plaučių vėžio gydymo programą (n = 480) pacientų, kurių liga recidyvavo, bet pirmos eilės gydymas buvo veiksmingas, grupėje atsako į topotekaną santykis buvo 20,2 %. Vidutinis išgyvenamumas buvo 30,3 savaitės (95 % PI: 27,6, 33,4).

Pacientų, sergančių atspariu SPV (kuriems pirmos eilės gydymas buvo neveiksmingas) atsako į topotekaną santykis buvo 4,0 %.

#### Gimdos kaklelio vėžys

Ginekologų onkologų grupės (GOG 0179) atlikto III fazės klinikinio palyginamojo atsitiktinių imčių tyrimo metu gydymas topotekanu ir cisplatina (n = 147) buvo palygintas su gydymu vien tik cisplatina (n = 146), skiriant jį pacientėms, sergančioms histologiškai patvirtintu persistuojančių recidyvavusių arba IVB stadijos gimdos kaklelio vėžiu, kai gydymas operacija ir (arba) švitinimu buvo negalimas. Topotekanas kartu su cisplatina pasižymėjo statistiškai reikšmingu palankiu poveikiu, vertinant bendrą

išgyvenamumą ir palyginant su gydymu vien tik cisplatina, pakoregavus pagal tarpines analizes (logaritminio rango  $p = 0,033$ ).

## 2 lentelė. Klinikinio tyrimo GOG-0179 rezultatai

<b>ITT populiacija</b>		
	<b>Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> 1-ąją gydymo kurso dieną, kas 21 dieną</b>	<b>Cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup> 1-ąją gydymo kurso dieną + topotekanas 0,75 mg/m<sup>2</sup> 1- 3 gydymo kurso dieną kas 21 dieną</b>
<b>Išgyvenamumas (mėnesiai)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediana (95 % PI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,76 (0,59, 0,98)	
Logaritminio rango p reikšmė	0,033	
<b>Pacientės, kurioms prieš tai nebuvo taikyta chemoterapija cisplatina ir spindulinis gydymas</b>		
	<b>Cisplatina</b>	<b>Topotekanas/cisplatina</b>
<b>Išgyvenamumas (mėnesiai)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediana (95 % PI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,51 (0,31, 0,82)	
<b>Pacientės, kurioms prieš tai buvo taikyta chemoterapija cisplatina ir spindulinis gydymas</b>		
	<b>Cisplatina</b>	<b>Topotekanas/cisplatina</b>
<b>Išgyvenamumas (mėnesiai)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediana (95 % PI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,85 (0,59, 1,21)	

Ištyrus pacientes ( $n = 39$ ), kurioms praėjus mažiau kaip 180 dienų po chemoterapijos navikas recidyvavo, toje pacienčių grupėje, kur taikytas gydymas topotekanu ir cisplatina, išgyvenamumas (mediana) buvo 4,6 mėnesio (95 % PI: 2,6, 6,1), o pacienčių, gydytų tik cisplatina, grupėje išgyvenamumas (mediana) buvo 4,5 mėnesio (95 % PI: 2,9, 9,6). Rizikos koeficientas buvo 1,15 (0,59, 2,23). Pacienčių ( $n = 102$ ), kurioms navikas recidyvavo praėjus daugiau kaip 180 dienų po chemoterapijos, grupėje, ir kur taikytas gydymas topotekanu ir cisplatina, išgyvenamumas (mediana) buvo 9,9 mėnesio (95 % PI: 7, 12,6), o pacienčių, gydytų tik cisplatina, grupėje išgyvenamumas (mediana) buvo 6,3 mėnesio (95 % PI: 4,9, 9,5). Rizikos koeficientas buvo 0,75 (0,49, 1,16).

### Vaikų populiacija

Taip pat buvo tirtas topotekano vartojimas vaikams ir paaugliams, tačiau duomenų apie jo veiksmingumą ir saugumą yra mažai.

Atliekant atvirą tyrimą, kuriame dalyvavo vaikai ir paaugliai ( $n = 108$ , nuo kūdikių iki 16 metų), sergantys recidyvavusiais ar progresuojančiais solidiniais navikais, topotekanas buvo skiriamas penkias dienas, pradėdant nuo 2,0 mg/m<sup>2</sup> dozės, suleidžiamos infuzija per 30 min., gydymas kartojamas kas tris savaitės ir tęsiamas iki vienerių metų, atsižvelgiant į rezultatus. Navikai buvo tokie:

*Ewing* sarkoma (pirminis neuroektodermos navikas), neuroblastoma, osteoblastoma ir rabdomyosarkoma. Priešvėžinis poveikis pirmiausia pasireiškė sergantiems neuroblastoma. Topotekano toksinis poveikis vaikams, sergantiems recidyvavusiais ir atspariais gydymui solidiniais navikais, buvo panašus į toksinį poveikį suaugusiems žmonėms. Šio tyrimo metu keturiasdešimt šeši (43 %) pacientai gavo granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-CSF) po 192 (42,1 %) kursų, šešiasdešimt penkiems (60 %) buvo atliekamos eritrocitų masės transfuzijos, ir penkiasdešimčiai (46 %) trombocitų masės transfuzijos po 139 ir 159 kursų (30,5 % ir 34,9 % atitinkamai). Atliekant farmakokinetikos tyrimą su vaikais, sergančiais atspariais gydymui solidiniais navikais, remiantis toksiniu kaulų čiulpus slopinančiu poveikiu, didžiausia nustatyta toleruojama dozė, skiriant kartu G-CSF, buvo 2,0 mg/m<sup>2</sup> per parą ir 1,4 mg/m<sup>2</sup> per parą be G-CSF (žr. 5.2 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Pasiskirstymas

Penkias dienas kasdien infuzuojant po 0,5-1,5 mg/m<sup>2</sup> topotekano į veną (infuzijos trukmė 30 min.), nustatytas didelis topotekano klirensas iš plazmos (62 l/val. [SN 22]) (atitinka maždaug 2/3 per kepenis pratekančio kraujo tūrio). Topotekano pasiskirstymo tūris taip pat yra didelis (maždaug 132 l [SN 57]), o pusinis periodas palyginti trumpas (2-3 val.). Farmakokinetikos parametrų per penkias vartojimo dienas palyginimas kokių nors farmakokinetikos pokyčių neparodė. Plotas po topotekano koncentracijos laiko atžvilgiu kreive didėja maždaug proporcingai dozei. Vartojant kartotines vaistinio preparato dozes kasdien, topotekanas beveik arba visai nesikaupia organizme ir nėra kokių nors farmakokinetikos pokyčių po kartotinių dozių. Ikklinikinių tyrimų duomenimis, nedaug topotekano jungiasi su plazmos baltymais (35 %) ir šis vaistinis preparatas gana homogeniškai pasiskirsto kraujo ląstelėse ir plazmoje.

### Biotransformacija

Topotekano eliminacija žmogaus organizme ištirta tik iš dalies. Pagrindinis topotekano klirensas būdas – laktono žiedo hidrolizė suformuojant atviro žiedo karboksilatą.

Mažiau kaip 10 % pašalinamo topotekano metabolizuojama tokiu būdu: šlapime, išmatose ir plazmoje randama N-desmetil metabolito, kuris ląstelių bandinyje buvo tiek pat ar kiek mažiau aktyvus, kaip ir pagrindinis metabolitas. Pagrindinio metabolito ir nepakitusio vaistinio preparato AUC santykis buvo < 10 % ir topotekalui, ir topotekano laktonui. Šlapime randama topotekano O-gliukuronizuoto metabolito ir N-desmetil topotekano.

### Eliminacija

Visas medžiagų, susijusių su topotekanu, utilizavimas po penkių kasdieninių topotekano dozių į veną, sudarė 71-76 % gautos dozės. Su šlapimu pašalinta maždaug 51 % nepakitusio topotekano ir 3 % N-desmetil topotekano. Su išmatomis nepakitusio topotekano pašalinta 18 %, o N-desmetil topotekano 1,7 %. Visas N-desmetil metabolitas vidutiniškai sudarė mažiau kaip 7 % (4-9%) visų su topotekanu susijusių medžiagų, aptinktų šlapime ir išmatose. Topotekano O-gliukuronido ir N-desmetil topotekano O-gliukuronido šlapime buvo mažiau kaip 2,0 %.

Tyrimų *in vitro* duomenys, gauti naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, rodo, kad susiformuoja nedaug N-desmetilinto topotekano. *In vitro* topotekanas neslopina nei žmogaus citochromo P450 izofermentų CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ar CYP4A, nei citozolinių fermentų dihidropirimidino ar ksantino oksidazės.

Vartojant topotekaną kartu su cisplatinu (cisplatinas – pirmą gydymo kurso dieną, topotekanas – pirmą–penktą gydymo kurso dienomis), penktą dieną topotekano klirensas buvo sumažėjęs, palyginti su pirmąją dieną (19,1 l/val./m<sup>2</sup>, palyginti su 21,3 l/val./m<sup>2</sup> [n = 9]) (žr. 4.5 skyrių).

## Ypatingos populiacijos

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, sergančių kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), organizme topotekano klirensas iš plazmos, palyginti su kontrolinės grupės pacientų, buvo maždaug 67 %. Topotekano pusinės eliminacijos periodas buvo maždaug 30 % ilgesnis, tačiau aiškaus pasiskirstymo tūrio pokyčio nenustatyta. Bendras (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano klirensas iš kepenų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų plazmos, palyginti su kontrolinės grupės pacientų, buvo mažesnis tik maždaug 10 %.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Topotekano klirensas iš pacientų, sergančių inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas 41-60 ml/min.), plazmos, palyginti su kontrolinės grupės pacientų, sumažėjo maždaug 67 %. Šiek tiek mažesnis buvo pasiskirstymo tūris, todėl pusinės eliminacijos periodas tik 14 % ilgesnis. Topotekano klirensas iš pacientų, sergančių vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, plazmos, palyginti su kontrolinės grupės pacientų, sumažėjo 34 %, o vidutinis pusinės eliminacijos periodas pailgėjo nuo 1,9 valandos iki 4,9 valandos.

### Amžius/svoris

Populiacijos tyrimo duomenimis, kai kurie veiksniai, įskaitant amžių, svorį ir ascitą, neturėjo reikšmingos įtakos visam topotekano (aktyvios ir neaktyvios formos) klirensui.

### Vaikų populiacija

Dviejų tyrimų metu buvo tirta topotekano farmakokinetika, leidžiant 30 min. trukmės infuzijas penkias dienas iš eilės. Vieno tyrimo metu buvo skiriamos nuo 1,4 iki 2,4 mg/m<sup>2</sup> dozės vaikams (nuo 2 iki 12 metų, n = 18), paaugliams (nuo 12 iki 16 metų, n = 9) ir jaunuoliams (nuo 16 iki 21 metų, n = 9), sergantiems atspariais gydymui solidiniais navikais. Antrojo tyrimo metu buvo skiriamos nuo 2,0 iki 5,2 mg/m<sup>2</sup> dozės vaikams (n = 8), paaugliams (n = 3) ir jaunuoliams (n = 3), sergantiems leukemija. Šie tyrimai neparodė aiškių topotekano farmakokinetikos skirtumų, skiriant jį vaikams, paaugliams ir jaunuoliams, sergantiems solidiniais navikais ar leukemija, bet duomenų yra per mažai, kad būtų galima padaryti galutines išvadas.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Dėl veikimo mechanizmo topotekanas yra genotoksiškas žinduolių ląstelėms (peliių limfomos ląstelėms ir žmogaus limfocitams) *in vitro* ir peliių kaulų čiulpų ląstelėms *in vivo*. Taip pat nustatyta, kad žiurkių ir triušių embrionai ar vaisiai, paveikti topotekano, žūsta.

Atliekant topotekano toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis, poveikio patinų ir patelių vislumui nenustatyta, tačiau patelėms buvo nustatyta papildoma ovuliacija ir šiek tiek padidėjusi išankstinė implantacija.

Galimas kancerogeninis topotekano poveikis netirtas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Vyno rūgštis (E334)

Manitolis (E421)

Vandenilio chlorido rūgštis (E507)

Natrio hidroksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Nežinomas.

### 6.3 Tinkamumo laikas

#### Buteliukai

3 metai

#### Tirpalai, gauti ištirpinus miltelius, ir praskiesti tirpalai

Ištirpintą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant, kadangi jame nėra antibakterinių konservantų. Jei tirpinta ir skiesta griežtai laikantis aseptikos (pvz., laminarinės oro srovės spintoje), vaistinį preparatą reikia suvartoti (infuziją baigti) per 12 val. (jei pradūrus kamštelį, buteliukas laikytas kambario temperatūroje) arba per 24 val. (jei pradūrus kamštelį, buteliukas laikytas 2-8 °C temperatūroje).

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

#### HYCAMTIN 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pirmojo tipo flintstiklo flakone su pilku butilo gumos kamščiu ir aliuminio plomba su nuplėšiamu plastiko dangteliu yra 1 mg topotekano.

HYCAMTIN 1 mg tiekiamas pakuotėse po 1 arba po 5 flakonus.

#### HYCAMTIN 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Pirmojo tipo flintstiklo flakone su pilku butilo gumos kamščiu ir aliuminio plomba su nuplėšiamu plastiko dangteliu yra 4 mg topotekano.

HYCAMTIN 4 mg tiekiamas pakuotėse po 1 arba po 5 flakonus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

#### HYCAMTIN 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

HYCAMTIN 1 mg flakono turinį reikia ištirpinti 1,1 ml sterilaus injekcinio vandens. Veikliosios medžiagos kiekis yra 10 % didesnis už deklaruojamąjį, todėl 1 mililitre paruošto gelsvos ar gelsvai žalsvos spalvos skaidraus tirpalo yra 1 mg topotekano. Reikiamą šio tirpalo kiekį reikia papildomai praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 5 % svorio/tūriui gliukozės tirpale, kad galutinė koncentracija būtų 25-50 mikrogramų/ml.

#### HYCAMTIN 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

HYCAMTIN 4 mg flakono turinį reikia ištirpinti 4 ml sterilaus injekcinio vandens. 1 mililitre paruošto gelsvos ar gelsvai žalsvos spalvos skaidraus tirpalo yra 1 mg topotekano. Reikiamą šio tirpalo kiekį reikia papildomai praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 5 % svorio/tūriui gliukozės tirpale, kad galutinė koncentracija būtų 25-50 mikrogramų/ml.

Reikia laikytis įprastų darbo su vaistiniais preparatais nuo vėžio ir jų atliekų tvarkymo taisyklių:

- Personalas turi būti apmokytas ruošti šį vaistinį preparatą.
- Su šiuo vaistiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.

- Personalas, dirbantis su šiuo vaistiniu preparatu, turi dėvėti specialius darbo apsaugos drabužius ir priemones, įskaitant kaukes, akinius, pirštines.
- Atsitiktinai ant odos ar į akis patekusį vaistinį preparatą reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.
- Visas vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotas priemones (įskaitant pirštines) reikia sudėti į labai pavojingoms atliekoms skirtus maišus ir sudeginti aukštoje temperatūroje.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

HYCAMTIN 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

HYCAMTIN 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1996 m. lapkričio 12 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. lapkričio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HYCAMTIN 0,25 mg kietosios kapsulės  
HYCAMTIN 1 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

HYCAMTIN 0,25 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,25 mg topotekano (*Topotecanum*) (hidrochlorido pavidalu).

HYCAMTIN 1 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 1 mg topotekano (*Topotecanum*) (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

HYCAMTIN 0,25 mg kietosios kapsulės

Matinės baltos arba gelsvos spalvos kapsulės su įspaustais užrašais „HYCAMTIN“ ir „0,25 mg“.

HYCAMTIN 1 mg kietosios kapsulės

Matinės rožinės spalvos kapsulės su įspaustais užrašais „HYCAMTIN“ ir „1 mg“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Monoterapija HYCAMTIN kapsulėmis skiriama suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) recidyvas ir jiems netinka pakartotinis gydymas pirmos eilės vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą HYCAMTIN kapsulėmis gali paskirti ir prižiūrėti tik gydytojas, turintis gydymo chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties.

#### Dozavimas

Prieš pradėdant pirmąjį gydymo topotekanu kursą, pacientų kraujyje neutrofilų skaičius turi būti  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius  $\geq 100 \times 10^9/l$ , o hemoglobino koncentracija  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (jeigu būtina, po kraujo perpylimo).

#### Pradinė dozė

Rekomenduojama HYCAMTIN kapsulių dozė yra  $2,3 \text{ mg/m}^2$  kūno paviršiaus ploto per parą. Ji vartojama penkias dienas iš eilės. Intervalas nuo vieno gydymo kurso pradžios iki kito – trys savaitės. Jei gydymas gerai toleruojamas, jį galima tęsti tol, kol liga neprogresuoja (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Kapsules reikia nuryti nepažeistas, jų negalima kramtyti ir čiulpti ar padalyti į dalis.



HYCAMTIN kapsules galima gerti valgant arba nevalgus (žr. 5.2 skyrių).

#### Vėlesnės dozės

Topotekano negalima pakartotinai paskirti tol, kol neutrofilų skaičius nebus  $\geq 1 \times 10^9/l$ , trombocitų skaičius  $\geq 100 \times 10^9/l$ , o hemoglobino koncentracija  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (jeigu būtina, po kraujo perpylimo).

Reikia taikyti įprastas onkologijoje neutropenijos gydymo priemones ir (arba) vartoti topotekaną kartu su kitais vaistiniais preparatais (pvz., G-CSF), arba sumažinti dozę, kad būtų palaikomas neutrofilų skaičius.

Jeigu nusprendžiama sumažinti dozę pacientams, kuriems sunki neutropenija (neutrofilų skaičius  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) truko septynias dienas ar ilgiau, arba kuriems sunki neutropenija, susijusi su karščiavimu ar infekcija, arba kuriems dėl neutropenijos vaistinio preparato vartojimą teko atidėti, dozę reikia sumažinti po  $0,4 \text{ mg/m}^2$  per parą iki  $1,9 \text{ mg/m}^2$  dozės per parą (jeigu būtina, vėliau dar mažinti iki  $1,5 \text{ mg/m}^2$  per parą).

Panašiai vaistinio preparato dozes reikia mažinti ir tada, kai trombocitų skaičius tampa mažesnis kaip  $25 \times 10^9/l$ . Klinikinių tyrimų metu topotekano vartojimas būdavo nutraukiamas, jei dozę tekdavo sumažinti iki mažesnės kaip  $1,5 \text{ mg/m}^2$  dozės per parą.

Pacientams, kuriems pasireiškė 3 ar 4 laipsnio viduriavimas, kitų kursų dozę reikia sumažinti po  $0,4 \text{ mg/m}^2$  per parą (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė 2 laipsnio viduriavimas, turi laikytis tų pačių dozės keitimo rekomendacijų.

Svarbu taikyti proaktyvų viduriavimo gydymą vaistiniais preparatais nuo viduriavimo. Sunkaus viduriavimo atvejais gali prireikti per burną ir į veną vartojamų elektrolitų ir skysčių bei nutraukti gydymą topotekanu (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Rekomenduojama monoterapijos geriamuoju topotekanu dozė pacientams, kuriems yra diagnozuotas smulkialąstelinis plaučių vėžys ir kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 49 ml per minutę, yra  $1,9 \text{ mg/m}^2$  per parą penkias dienas iš eilės. Jeigu pacientas gerai toleruoja, dozę kitų ciklų metu galima padidinti iki  $2,3 \text{ mg/m}^2$  per parą (žr. 5.2 skyrių).

Riboti duomenys apie pacientus korėjiečius, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 50 ml per minutę, rodo, kad gali prireikti papildomai sumažinti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Neužtenka duomenų, kad būtų galima pateikti rekomendacijas pacientams, kurių kreatinino klirensas yra  $< 30 \text{ ml per minutę}$ .

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientų, kurių kepenų veikla sutrikusi, organizme HYCAMTIN kapsulių farmakokinetika atskirai nebuvo tirta. Nepakanka duomenų, kad šiai pacientų grupei būtų galima pateikti HYCAMTIN kapsulių dozavimo rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių).

##### *Vaikų populiacija*

Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

##### *Senyvi pacientai*

Apskritai kokių nors realiojo veiksmingumo skirtumų, gydant vyresnius kaip 65 metų amžiaus ir jaunesnius suaugusius pacientus, nebuvo pastebėta. Tačiau dviejų tyrimų metu, kurių metu skiriant topotekaną per burną ir į veną, vyresniems kaip 65 metų pacientams, kurie buvo gydomi geriamuoju topotekanu, su vaistiniu preparatu susijęs viduriavimas pasireiškė dažniau negu jaunesniems kaip 65 metų pacientams (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

### 4.3 Kontraindikacijos

- Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos veikliajai arba bet kuriai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai.
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Prieš pradėdant pirmąjį gydymo kursą, nustatytas sunkus kaulų čiulpų slopinimas (neutrofilų skaičius  $< 1,5 \times 10^9/l$  ir [arba] trombocitų skaičius  $< 100 \times 10^9/l$ ).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis kraujodarai priklauso nuo dozės, todėl reikia reguliariai nustatyti visų kraujo ląstelių, įskaitant trombocitus, skaičių (žr. 4.2 skyrių).

Kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, topotekanas gali labai nuslopinti kraujodarą. Pastebėti sepsio ir mirties atvejai dėl kaulų čiulpų nuslopinimo gydant topotekanu (žr. 4.8 skyrių).

Topotekano sukelta neutropenija gali lemti neutropeninį kolitą. Klinikinių topotekano tyrimų metu pasitaikė mirtinų neutropeninio kolito atvejų. Reikia atsižvelgti į tai, kad karščiuojantiems pacientams, kuriems pasireiškia neutropenija ir pilvo skausmai, gali būti neutropeninis kolitas.

Topotekanas susijęs su pranešimais apie intersticinę plaučių ligą (IPL), kai kurie atvejai buvo mirtini (žr. 4.8 skyrių). Esminiai rizikos veiksniai yra anksčiau pasireiškusi IPL, plaučių fibrozė, plaučių vėžys, spindulinis krūtinės ląstos gydymas, pneumotoksinių medžiagų ir (arba) kolonijas stimuliuojančių faktorių vartojimas. Reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia plaučių simptomų, kurie gali rodyti IPL (pvz., kosulys, karščiavimas, dusulys ir [arba] hipoksija), o naujai diagnozavus IPL, topotekano vartojimą nutraukti.

Monoterapija topotekanu ir topotekano derinys su cisplatina dažnai sukelia kliniškai reikšmingą trombocitopeniją. Į tai reikia atsižvelgti, skiriant gydymą HYCAMTIN, pavyzdžiui, jei pacientams, yra didesnė kraujavimo iš naviko rizika.

Manoma, kad pacientams, kurių aktyvumo būklė (*performance status [PS]*) yra bloga ( $PS > 1$ ), atsakas į gydymą pasireiškia rečiau, o komplikacijos (pvz., karščiavimas, infekcijos ir sepsis) dažniau (žr. 4.8 skyrių). Labai svarbu gydymo metu tiksliai įvertinti paciento aktyvumo būklę (*performance status [PS]*), kad ji nepablogėtų iki  $PS 3$ .

Dalis topotekano eliminuojama per inkstus, todėl inkstų funkcijos sutrikimas galėtų padidinti topotekano ekspoziciją. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 30 ml per minutę, geriamojo topotekano dozavimo rekomendacijos dar nesudarytos. Šiems pacientams vartoti topotekano nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Nedidelei daliai pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracija serume 1,5-10 mg/dl), kas tris savaites po penkis dienas buvo suleista 1,5 mg/m<sup>2</sup> per parą topotekano dozė į veną. Buvo pastebėtas topotekano klirensa sumažėjimas. Vis dėlto turimų duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo rekomendacijas šiai pacientų grupei. Pacientų, kurių kepenų funkcija yra labai sutrikusi (bilirubino koncentracija serume  $\geq 10$  mg/dl), gydymo topotekanu patirties nepakanka. Šiems pacientams vartoti topotekano nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Gydant geriamuoju topotekanu, pasireiškia viduriavimas, įskaitant sunkų viduriavimą, dėl kurio pacientus reikia gydyti ligoninėje. Geriamojo topotekano sukeltas viduriavimas gali atsirasti tuo pat metu, kaip ir su vaistinio preparato vartojimu susijusi neutropenija, ir gali būti jos pasekmė. Prieš skiriant vartoti vaistinį preparatą, labai svarbu išaiškinti pacientui apie šį nepageidaujamą poveikį, o atsiradus ankstyviems viduriavimo požymiams ar simptomams, imtis veiksmingų priemonių. Gydymo nuo vėžio sukeltas viduriavimas (GVSV) susijęs su reikšmingu sergamumu ir gali būti pavojingas gyvybei. Jeigu gydant geriamuoju topotekanu atsiranda viduriavimas, gydytojams patariama ryžtingomis priemonėmis jį sustabdyti. Klinikinėse rekomendacijose, kuriose aprašytas veiksmingas gydymo nuo vėžio sukulto viduriavimo gydymas, pabrėžiama bendravimo su pacientu ir

ankstyvo įspėjamųjų požymių atpažinimo svarba, vaistinių preparatų nuo viduriavimo ir antibiotikų vartojimas, skysčių kiekio ir dietos pakeitimas bei būtinybė gydyti lignoninėje (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų paskirti topotekaną į veną tokiomis aplinkybėmis: kai yra nesulaikomas vėmimas, rijimo sutrikimai, nesulaikomas viduriavimas ir tokios klinikinės būklės ar kitų vaistinių preparatų vartojimas, kai gali būti pakitusi virškinimo trakto peristaltika bei vaistinio preparato absorbcija.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Farmakokinetinės sąveikos žmogaus organizme tyrimų *in vivo* neatlikta.

Topotekanas neslopina žmogaus P450 izofermentų (žr. 5.2 skyrių). Populiacijos tyrimo duomenimis, skiriant vaistinio preparato į veną ir kartu skiriant vartoti granisetroną, ondansetroną, morfiną ar kortikosteroidus, reikšmingo poveikio bendro (aktyvios ir neaktyvios formos) topotekano farmakokinetikai nepastebėta.

Topotekanas yra ir ABCB1 (P-glikoproteino), ir ABCG2 (BCRP) substratas. Nustatyta, kad ABCB1 ir ABCG2 inhibitoriai, pavartoti kartu su geriamuoju topotekanu, padidino topotekano ekspoziciją.

Ciklosporinas A (ABCB1, ABCC1 [MRP-1] ir CYP3A4 inhibitorius), pavartotas kartu su geriamuoju topotekanu, padidino topotekano AUC maždaug 2–2,5 karto, palyginti su kontrolinės grupės duomenimis.

Topotekaną vartojant kartu su medžiagomis, kurios slopina ABCB1 ar ABCG2 (žr. 5.2 skyrių), reikia atidžiai stebėti, ar pacientams neatsiranda nepageidaujamų reakcijų.

Kai topotekano skiriama vartoti kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, siekiant pagerinti toleravimą, gali prireikti sumažinti kiekvieno vaistinio preparato dozes. Tačiau kai derinama su platinos preparatais, egzistuoja skirtinga, nuo vartojimo eilės priklausoma sąveika (priklauso nuo to, kada skiriamas platinos preparatas: pirmąją ar penktąją topotekano vartojimo dieną). Jeigu cisplatinos ar karboplatinos infuzuojama pirmąją topotekano vartojimo dieną, toleravimui pagerinti abiejų vaistinių preparatų dozė turi būti mažesnė nei skiriant platinos preparatą penktąją topotekano vartojimo dieną. Geriamojo topotekano vartojimo kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties šiuo metu yra nedaug.

Kartu su ranitidinu vartojamo topotekano farmakokinetika paprastai nepakisdavo.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Ikiklinikinių tyrimų metu pastebėta, kad topotekanas sukelia mirtiną embriotoksinę ir fetotoksinę poveikį bei apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Topotekanas, kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui, todėl vaisingo amžiaus moterims gydymo topotekanu metu negalima pastoti.

Kaip ir taikant kitokią citotoksinę chemoterapiją, topotekanu gydomi pacientai turi būti informuoti, kad jie ar jų partneriai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

##### Nėštumas

Jei pacientė vartoja topotekaną nėštumo metu arba pastoja gydymo topotekanu metu, ją reikia įspėti apie galimą pavojų vaisiui.

## Žindymas

Topotekano žindymo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Ar topotekano išsiskiria į motinos pieną, nežinoma, vis dėlto prieš pradėdant gydymą, žindymą rekomenduojama nutraukti.

## Vaisingumas

Atliekant toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis, kokio nors poveikio patinų ir patelių vislumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių). Vis dėlto topotekanas, kaip ir kiti citotoksiniai vaistiniai preparatai, yra genotoksiškas, ir negalima paneigti jo poveikio vaisingumui, įskaitant ir poveikį vyrų vaisingumui.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau, jeigu nuolat jaučiamas nuovargis ar astenija, vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Atliekant klinikinius tyrimus su pacientais, kuriems diagnozuotas smulkialąstelinio plaučių vėžio recidyvas, monoterapijos topotekanu dozę ribojantis toksinis poveikis buvo poveikis kraujodarai. Toksinis poveikis buvo nuspėjamas ir laikinas. Kaupiamojo toksinio poveikio kraujodarai ir nehematologinio toksinio poveikio požymių nebuvo.

Toliau pateiktas hematologinių ir nehematologinių nepageidaujamų reiškinių, kurie siejami ar gali būti siejami su gydymu geriamuoju topotekanu, dažnis.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį (visi reiškiniai, apie kuriuos pranešta). Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažni	Infekcija
Dažni	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Febrili neutropenija, neutropenija (žr. „Virškinimo trakto sutrikimai“), trombocitopenija, anemija, leukopenija
Dažni	Pancitopenija
Dažnis nežinomas	Sunkus kraujavimas (susijęs su trombocitopenija)
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant išbėrimą
Reti	Anafilaksinė reakcija, angioneurozinė edema, dilgėlinė
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Anoreksija (gali būti sunki)
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Reti	Intersticinė plaučių liga (kai kurie atvejai buvo mirtini)
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas (visi gali būti sunkūs), kuris gali sukelti dehidrataciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)
Dažni	Pilvo skausmas <sup>2</sup> , vidurių užkietėjimas, mukozitas, dispepsija
Dažnis nežinomas	Virškinimo trakto perforacija

<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Dažni	Hiperbilirubinemija
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Alopecija
Dažni	Niežulys
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Astenija, karščiavimas, bendras negalavimas
Dažnis nežinomas	Gleivinės uždegimas
<sup>1</sup> Pranešta apie topotekanu gydytų pacientų mirtino sepsio atvejus (žr. 4.4 skyrių). <sup>2</sup> Gauta pranešimų apie topotekano sukeltos neutropenijos komplikacijas – neutropeninį kolitą, įskaitant mirtiną neutropeninį kolitą (žr. 4.4 skyrių).	

Anksčiau išvardyti nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė pacientams, kurių aktyvumo būklė buvo blogesnė (žr. 4.4 skyrių).

Pateikti saugumo duomenys paremti bendrais duomenimis apie 682 pacientus, kuriems diagnozuotas plaučių vėžio recidyvas ir kuriems buvo paskirti 2536 geriamojo topotekano monoterapijos kursai (275 pacientai, kuriems diagnozuotas smulkialąstelinio plaučių vėžio (SPV) recidyvas, ir 407 pacientai, kuriems diagnozuotas ne SPV recidyvas).

#### Nepageidaujami reiškiniai kraujodarai

##### Neutropenija

Sunki neutropenija (4 laipsnio – neutrofilų skaičius  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) diagnozuota 32 % pacientų 13 % gydymo kursų metu. Sunki neutropenija prasidėdavo vidutiniškai 12-ąją dieną, jos trukmės mediana buvo septynios dienos. 34 % gydymo kursų, kai neutropenija buvo sunki, ji truko ilgiau kaip septynias dienas. Pirmojo kurso metu buvo 20 % atvejų, o ketvirtojo kurso metu 8 %. Infekcija, sepsis ir febrili neutropenija diagnozuota atitinkamai 17 %, 2 % ir 4 % pacientų. Nuo sepsio mirė 1 % pacientų. Gauta pranešimų apie pancitopeniją. 19 % pacientų buvo skirtas augimo faktorius 8 % kursų.

##### Trombocitopenija

Sunki trombocitopenija (4 laipsnio – trombocitų skaičius  $< 10 \times 10^9/l$ ) diagnozuota 6 % pacientų 2 % gydymo kursų metu. Sunki trombocitopenija pasireiškėdavo vidutiniškai 15-ąją dieną, jos trukmės mediana buvo 2,5 dienos. 18 % gydymo kursų sunki trombocitopenija truko ilgiau kaip septynias dienas. Vidutinė trombocitopenija (3 laipsnio – trombocitų skaičius  $10,0-50,0 \times 10^9/l$ ) diagnozuota 29 % pacientų 14 % gydymo kursų metu. Trombocitų masė buvo perpilta 10 % pacientų 4 % kursų metu. Nedažniais atvejais trombocitopenija turėdavo reikšmingų pasekmių, įskaitant mirties atvejus dėl kraujavimo iš naviko.

##### Anemija

25 % pacientų (12 % kursų) diagnozuota vidutinė ar sunki anemija (3–4 laipsnio – Hb  $\leq 8,0$  g/dl). Vidutinė ar sunki anemija atsirasdavo vidutiniškai 12-ąją dieną, jos trukmės mediana buvo septynios dienos. 46 % kursų, kai buvo vidutinė ar sunki anemija, ji truko ilgiau kaip septynias dienas. Eritrocitų masė buvo perpilta 30 % pacientų (13 % kursų). 10 % pacientų 8 % kursų buvo skirtas eritropoetinas.

#### Nehematologiniai nepageidaujami reiškiniai

Dažniausi nehematologiniai nepageidaujami reiškiniai buvo pykinimas (37 %), viduriavimas (29 %), nuovargis (26 %), vėmimas (24 %), alopecija (21 %) ir anoreksija (18 %). Į visų reiškinų priežastinį ryšį nebuvo atsižvelgta. Sunkiais atvejais (bendro toksiškumo kriterijų [CTC] 3/4 laipsnis) nepageidaujami reiškiniai, susiję ar galbūt susiję su topotekano vartojimu, buvo tokie: viduriavimas 5 % (žr. 4.4 skyrių), nuovargis 4 %, vėmimas 3 %, pykinimas 3 % ir anoreksija 2 %.

Vaistinio preparato sukkelto viduriavimo atvejų bendrasis dažnis buvo 22 %, įskaitant 4 % 3 laipsnio ir 0,4 % 4 laipsnio. Vaistinio preparato sukeltas viduriavimas  $\geq$  65 metų amžiaus pacientams (28 %) pasireiškė dažniau nei jaunesniems kaip 65 metų (19 %).

9 % pacientų dėl ar galbūt dėl topotekano vartojimo visiškai nupliko, o dalinė alopecija, sukelta ar galbūt sukelta topotekano, pasireiškė 11 % pacientų.

Nehematologinis nepageidaujamas poveikis buvo gydomas vaistiniaisiais preparatais nuo vėmimo, kurie buvo skirti 47 % pacientų 38 % gydymo kursų metu, ir taikant vaistinių preparatų nuo viduriavimo kursus, kurie buvo skirti 15 % pacientų 6 % kursų. 5-HT3 antagonistai buvo skirti 30 % pacientų 24 % kursų metu. Loperamidas buvo skirtas 13 % pacientų 5 % kursų metu. Laiko iki 2 laipsnio ar sunkesnio viduriavimo pradžios mediana buvo devynios dienos.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Buvo pranešta apie perdozavimo atvejus pacientams, gydytiems topotekano kapsulėmis (dozė iki 5 kartų didesnė už rekomenduojamą) ar topotekanu į veną (dozė iki 10 kartų didesnė už rekomenduojamą). Stebėti perdozavimo požymiai ir simptomai atitinka žinomus su topotekanu susijusius nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.8 skyrių). Svarbiausios tikėtinos komplikacijos perdozavimo atveju yra kaulų čiulpu slopinimas ir mukozitas. Be to, buvo pranešta apie kepenų fermentų kiekio padidėjimą vartojant topotekano į veną.

Priešnuodis, tinkamas topotekano perdozavimo atveju, nežinomas. Tolesnis gydymas turi būti skiriamas, atsižvelgiant į kliniškes indikacijas arba nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu tokios yra.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, augaliniai alkaloidai ir kiti natūralūs preparatai, ATC kodas - L01CE01.

#### Veikimo mechanizmas

Topotekano antinavikinis poveikis susijęs su topoizomerazės-I slopinimu. Topoizomerazė-I yra fermentas, labai susijęs su DNR replikacija, kadangi mažina sukimosi įtampos jėgą, atsirandančią priešais judantį replikacijos išsišakojimą. Topotekanas slopina topoizomerazę-I, stabilizuodamas šio fermento ir nutrauktos DNR grandinės kovalentinį kompleksą, kuris yra katalizinio mechanizmo tarpinė grandis. Dėl topoizomerazės-I slopinimo topotekanu ląstelėje sužadinamas su baltymu susijusios DNR viengubos grandinės nutrūkimas.

#### Kliniškinis veiksmingumas ir saugumas

##### *SPV recidyvas*

III fazės tyrimo metu (478 tyrimas) buvo palygintas gydymas geriamuoju topotekanu kartu su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP) (n = 71) su viena GPP (n = 70) pacientams, kuriems liga recidyvavo po pirmos eilės gydymo (pacientams, vartojusiems geriamąjį topotekaną kartu su GPP, laikotarpio iki ligos progresavimo [LLP] po pirmos eilės gydymo mediana buvo 84 dienos, o taikant

vien GPP 90 dienų) ir kuriems netiko pakartotinė chemoterapija į veną. Pacientų, gydytų geriamuoju topotekanu ir GPP, grupėje statistiškai reikšmingiau pailgėjo bendras išgyvenamumas, palyginti su ta grupe pacientų, kuriems buvo taikyta tik GPP (logaritminio rango  $p = 0,0104$ ). Nekoreguotas rizikos santykis geriamojo topotekano ir GPP grupėje, palyginti su vienos GPP grupe, buvo 0,64 (95 % PI: 0,45, 0,90). Pacientų, gydytų geriamuoju topotekanu kartu su GPP, išgyvenamumo mediana buvo 25,9 savaitės (95 % PI: 18,3, 31,6), o pacientų, kuriems taikyta vien GPP ( $p = 0,0104$ ) 13,9 savaitės (95 % PI: 11,1, 18,6).

Objektyviai įvertinti pacientų simptomų savistabos pranešimai parodė pastovią simptomų gerėjimo tendenciją vartojant geriamąjį topotekaną kartu su GPP.

Buvo atliktas vienas II fazės tyrimas (065 tyrimas) ir vienas III fazės tyrimas (396 tyrimas), kurių metu buvo įvertintas geriamojo topotekano ir į veną leidžiamo topotekano veiksmingumas pacientams, kuriems liga recidyvavo praėjus  $\geq 90$  dienų po ankstesnio vieno chemoterapijos kurso pabaigos (žr. 1 lentelę). Abiejų šių tyrimų metu pacientų simptomų savistabos pranešimai, naudojant objektyvią vertinimų skalę, parodė, kad ir geriamasis, ir į veną leidžiamas topotekanas panašiai palengvino simptomus pacientams, kuriems recidyvavo jautrus SPV.

**1 lentelė. SPV sergančių pacientų, gydytų geriamuoju ar į veną leidžiamu topotekanu, išgyvenamumo, atsako dažnio ir laikotarpio iki ligos progresavimo duomenų suvestinė**

	065 tyrimas		396 tyrimas	
	Geriamasis topotekanas	Į veną leidžiamas topotekanas	Geriamasis topotekanas	Į veną leidžiamas topotekanas
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
<b>Vidutinis išgyvenamumas (savaitės)</b> (95 % PI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
<b>Atsako dažnis (%)</b> (95 % PI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
<b>Atsako dažnio skirtumas (95 % PI)</b>	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
<b>Vidutinis laikotarpis iki ligos progresavimo (savaitės)</b> (95 % PI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Rizikos koeficientas (95 % PI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N – bendras gydytų pacientų skaičius

PI – patikimumo intervalas

### Vaikų populiacija

Geriamojo topotekano veiksmingumas ir saugumas vaikams ir paaugliams nenustatytas.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Pasiskirstymas

Geriamojo topotekano farmakokinetika buvo tirta vėžiu sergantiems pacientams vartojant dozes nuo 1,2 iki 3,1 mg/m<sup>2</sup> per parą ir 4 mg/m<sup>2</sup> per parą kasdien penkias dienas. Geriamojo topotekano biologinis prieinamumas (bendras ir laktoninis) žmogaus organizme yra maždaug 40 %. Viso topotekano (t. y. laktoninės ir karboksilintos formos) ir laktoninio topotekano (aktyviosios dalies)

didžiausios koncentracijos plazmoje atsiranda atitinkamai maždaug po 2,0 ir 1,5 val. ir mažėja biekspontentiškai, vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 3,0-6,0 valandas. Bendra ekspozicija (*AUC*) didėja maždaug proporcingai dozei. Vartojant kartotines vaistinio preparato dozes kasdien, topotekanas beveik arba visai nesikaupia organizme ir nėra kokių nors farmakokinetikos pokyčių po kartotinių dozių. Ikklinikinių tyrimų duomenimis, nedaug topotekano jungiasi su plazmos baltymais (35 %) ir šis vaistinis preparatas gana homogeniškai pasiskirsto kraujyje ir plazmoje.

### Biotransformacija

Pagrindinis topotekano klirensas būdas – laktono žiedo hidrolizė suformuojant atviro žiedo karboksilatą. Ne hidrolizės būdu topotekanas daugiausia pašalinamas per inkstus, kur mažesnė dalis metabolizuojama iki N-desmetil-metabolito (SB-209780), randamo plazmoje, šlapime ir išmatose.

### Eliminacija

Visas medžiagų, susijusių su vaistiniu preparatu, utilizavimas po penkių kasdieninių topotekano dozių sudarė 49-72 % (vidutiniškai 57 %) išgertos dozės. Į šlapimą buvo išskirta maždaug 20 % nepakitusio topotekano ir 2 % N-desmetil-topotekano pavidalu. Su išmatomis nepakitusio topotekano išskiriama 33 %, o N-desmetil-topotekano 1,5 %. Visas N-desmetil metabolitas vidutiniškai sudarė mažiau nei 6 % (4–8 %) visų vaistinio preparato medžiagų, aptinkamų šlapime ir išmatose. Topotekano O-gliukuronido ir N-desmetil-topotekano O-gliukuronido buvo rasta šlapime. Pagrindinio metabolito ir nepakitusio vaistinio preparato *AUC* santykis buvo mažesnis kaip 10 % ir topotekanui, ir topotekano laktonui.

*In vitro* topotekanas neslopina nei žmogaus citochromo P450 izofermentų CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ar CYP4A, nei citozolinių fermentų dihidropirimidino ar ksantino oksidazės.

Geriamąjį topotekaną pavartojus kartu su 100-1000 mg ABCB1 (P-gp) ir ABCG2 (BCRP) inhibitoriaus elakridaro (GF120918) dozėmis, topotekano laktono ir viso topotekano  $AUC_{0-\infty}$  padidėjo maždaug 2,5 karto (žr. 4.5 skyrių).

Geriamasis ciklosporinas A (15 mg/kg), kuris yra ABCB1 (P-gp) ir ABCC1 (MRP-1) nešiklių bei metabolizuojančio fermento CYP3A4 inhibitorius, išgėrus topotekano per 4 val. padidino topotekano laktono ir bendro topotekano dozės sunormalintą  $AUC_{0-24 \text{ val.}}$  atitinkamai maždaug 2,0 ir 2,5 karto (žr. 4.5 skyrių).

Ekspozicijos dydis buvo toks pat ir pavalgius riebaus maisto, ir nevalgius, tuo tarpu  $t_{max}$  vėlavo nuo 1,5 iki 3 valandų (topotekano laktono) ir nuo 3 iki 4 valandų (viso topotekano).

### Ypatingos populiacijos

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Geriamojo topotekano farmakokinetika pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, organizme netirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Kryžminio tyrimo duomenų analizė rodo, kad ekspozicija topotekano laktonu (veikliąją frakciją po topotekano pavartojimo) didėja esant silpnesnei inkstų funkcijai. Nuo dozės priklausomų topotekano laktono  $AUC_{(0-\infty)}$  rodmenų tiriamųjų, kurių kreatinino klirensas rodmenys buvo didesni kaip 80 ml per minutę, nuo 50 iki 80 ml per minutę ir nuo 30 iki 49 ml per minutę, organizme geometrinis vidurkis buvo atitinkamai 9,4, 11,1 ir 12,0 ng\*val./ml. Taikant šią analizę kreatinino klirensas buvo apskaičiuotas naudojant Cockcroft-Gault metodą. Panašūs duomenys buvo gauti, kai glomerulų filtracijos greitis (ml per minutę) buvo apskaičiuotas naudojant MDRD formulę, patikslintą pagal kūno masę. Į topotekano veiksmingumo / saugumo tyrimus buvo priimti pacientai, kurių kreatinino



klirensas yra > 60 ml per minutę. Todėl manoma, kad pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos susilpnėjimas, galima vartoti normalią pradinę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Ekspozicija pacientų korėjiečių, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, organizme dažniausiai buvo didesnė, nei neazijiečių pacientų organizme, kuriems buvo tokio pat laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas. Šio reiškinio klinikinė reikšmė neaiški. Sunormalintų pagal dozę topotekano laktono  $AUC_{(0-\infty)}$  rodmenų geometrinis vidurkis pacientų korėjiečių, kurių kreatinino klirensas buvo didesnis kaip 80 ml per minutę, nuo 50 iki 80 ml per minutę ir nuo 30 iki 49 ml per minutę, organizme buvo atitinkamai 7,9, 12,9 ir 19,7 ng\*val./ml (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių). Duomenų apie pacientus azijiečius, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, kitokius nei pacientus korėjiečius, nėra.

#### Lytis

Kryžminio tyrimo su 217 pacientų, sergančių pažengusiais solidiniais navikais, analizė parodė, kad lytis HYCAMTIN kapsulių farmakokinetikai kliniškai reikšmingo poveikio neturi.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Dėl veikimo mechanizmo topotekanas yra genotoksiškas žinduolių ląstelėms (pelių limfomos ląstelėms ir žmogaus limfocitams) *in vitro* ir pelių kaulų čiulpų ląstelėms *in vivo*. Taip pat nustatyta, kad žiurkių ir triušų embrionai ar vaisiai, paveikti topotekano, žūsta.

Atliekant topotekano toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis poveikio patinų ir patelių vislumui nenustatyta, tačiau patelėms buvo nustatyta papildoma ovuliacija ir šiek tiek padidėjusi išankstinė implantacija.

Galimas kancerogeninis topotekano poveikis netirtas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### HYCAMTIN 0,25 mg kietosios kapsulės

##### Kapsulės turinys

Hidrintas augalinis aliejus  
Glicerolio monostearatas

##### Kapsulė

Želatina  
Titano dioksidas (E171)

##### Sandarinio juosta

Želatina

##### Juodas rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)  
Šlakas  
Bevandenis etanolis – išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje  
Propilenglikolis  
Izopropilo alkoholis  
Butanolis  
Koncentruotas amoniako tirpalas  
Kalio hidroksidas

## HYCAMTIN 1 mg kietosios kapsulės

### Kapsulės turinys

Hidrintas augalinis aliejus  
Glicerolio monostearatas

### Kapsulė

Želatina  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)

### Sandarinimo juosta

Želatina

### Juodas rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)  
Šelakas  
Bevandenis etanolis – išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje  
Propilenglikolis  
Izopropilo alkoholis  
Butanolis  
Koncentruotas amoniako tirpalas  
Kalio hidroksidas

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

## **6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys**

Balta polivinilchlorido / polichlorotrifluoretileno lizdinė plokštelė, sandarinta aliuminio folija / Polietileno tereftalato (PET) / popieriaus folijos apsauginis sluoksnis. Lizdinės plokštelės yra apklijuotos lupimui ir spaudimui atspariu sluoksniu, kad jų negalėtų atidaryti vaikai.

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 10 kapsulių

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

HYCAMTIN kapsulių negalima traiškyti ar dalyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŹYMĚJIMO NUMERIS (-IAI)**

HYCAMTIN 0,25 mg kietosios kapsulės

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg kietosios kapsulės

EU/1/96/027/007

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 1996 m. lapkričio 12 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2006 m. lapkričio 20 d.

## **10. TEKSTO PERŹIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

### *Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui*

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

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

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

### *Kietosios kapsulės*

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

### **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

### **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

HYCAMTIN 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
*topotecanum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Flakone yra veikliosios medžiagos kiekis, kurį ištirpinus pagal nurodymus, jos koncentracija būna 1 mg/ml (žr. pakuotės lapelį).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra: vyno rūgštis (E334), manitolis (E421), vandenilio chlorido rūgštis (E507), natrio hidroksidas.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 x 1 mg  
5 x 1 mg

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną.  
Praskiesti prieš vartojimą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Citotoksiškas vaistas. Darbui su juo ir jo atliekų tvarkymui būtinos specialios instrukcijos (žr. pakuotės lapelį).

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

1 x 1 mg flakonas  
5 x 1 mg flakonai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJOS****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

HYCAMTIN 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
*topotecanum*  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 mg flakonas

**6. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ KARTONO

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

HYCAMTIN 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
*topotecanum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Flakone yra veikliosios medžiagos kiekis, kurį ištirpinus pagal nurodymus, jos koncentracija būna 1 mg/ml (žr. pakuotės lapelį).

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: vyno rūgštis (E334), manitolis (E421), vandenilio chlorido rūgštis (E507) ir natrio hidroksidas.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 x 4 mg  
5 x 4 mg

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.  
Praskiesti prieš vartojimą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Citotoksiškas vaistas. Darbui su juo ir jo atliekų tvarkymui būtinos specialios instrukcijos (žr. pakuotės lapelį).

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

1 x 4 mg flakonas  
5 x 4 mg flakonai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJOS****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

HYCAMTIN 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
*topotecanum*  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

4 mg flakonas

**6. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

HYCAMTIN 0,25 mg kietosios kapsulės  
*topotecanum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kapsulėje yra toks topotekano hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 0,25 mg topotekano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietosios kapsulės

10 kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

HYCAMTIN kietųjų kapsulių negalima traiškyti ar dalyti.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Citotoksiškas vaistas, darbui su juo reikalingos specialios instrukcijos (žr. pakuotės lapelį).

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/96/027/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

hycamtin 0,25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

HYCAMTIN 0,25 mg kietosios kapsulės  
*topotecanum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

HYCAMTIN 1 mg kietosios kapsulės  
*topotecanum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kapsulėje yra toks topotekano hidrochlorido kiekis, kuris atitinka 1 mg topotekano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietosios kapsulės

10 kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

HYCAMTIN kietųjų kapsulių negalima traiškyti ar dalyti.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS. Citotoksiškas vaistas, darbui su juo reikalingos specialios instrukcijos (žr. pakuotės lapelį).

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/96/027/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

hycamtin 1 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

HYCAMTIN 1 mg kietosios kapsulės  
*topotecanum*

**2. REGISTRUOTJOJO PAVADINIMAS**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Hycamtin 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui Hycamtin 4 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui topotekanas (*topotecanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hycamtin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hycamtin
3. Kaip Hycamtin vartojamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hycamtin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Hycamtin ir kam jis vartojamas

Hycamtin padeda sunaikinti navikus. Jis skiriamas vartoti infuzija į veną. Šią procedūrą ligoninėje atlieka gydytojas arba slaugytojas.

##### Hycamtin gydomas:

- **kiaušidžių vėžys arba smulkialąstelinis plaučių vėžys**, kuris atsinaujina po chemoterapijos;
- **pažengęs gimdos kaklelio vėžys**, jei negalima atlikti operacijos arba švitinti. Gydant nuo gimdos kaklelio vėžio, Hycamtin derinamas su kitu vaistu, vadinamu *cisplatina*.

Kartu su Jumis gydytojas nuspręs, ar geriau taikyti gydymą Hycamtin, ar tęsi anksčiau taikytą pradinę chemoterapiją.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Hycamtin

##### Hycamtin vartoti negalima

- jei yra alergija topotekanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- žindymo laikotarpiu;
- jeigu kraujyje yra per mažas kraujo ląstelių kiekis. Apie tai Jums pasakys gydytojas, remdamasis paskutiniojo kraujo tyrimo duomenimis.

**Pasakykite gydytojui**, jeigu yra kuri nors iš čia išvardytų aplinkybių.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami Jus gydyti šiuo vaistu, gydytojas turi žinoti:

- jeigu sergate inkstų ar kepenų liga, nes gali prireikti koreguoti Hycamtin dozę;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu ruošiatės tapti vaiko tėvu (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

**Pasakykite gydytojui**, jeigu yra kuri nors iš čia išvardytų aplinkybių.

##### Kiti vaistai ir Hycamtin

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant bet kuriuos vaistažolinius preparatus ir vaistus, įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei gydymo Hycamtin metu pradėdate vartoti kitų vaistų.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Hycamtin nerekomenduojama vartoti nėščioms moterims. Jis gali pakenkti kūdikiui, pradėtam prieš gydymą, gydymo metu ar netrukus po gydymo. Reikia vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, pasitarkite su gydytoju. Nemėginkite pastoti, kol gydytojas pasakys, kad tai yra saugu.

Pacientai vyrai, kurie nori tapti tėvais, turi pasitarti su gydytoju šeimos planavimo ir gydymo klausimais. Jeigu Jūsų partnerė pastoja Jūsų gydymo metu, nedelsdama apie tai praneškite gydytojui.

Nežindykite kūdikio, jei esate gydoma Hycamtin. Nepradėkite žindyti tol, kol gydytojas nepasakys, kad tai saugu.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartodami Hycamtin, žmonės gali jausti nuovargį.

Jeigu jaučiate nuovargį ar silpnumą, vairuoti transporto priemonių ar valdyti mechanizmų negalima.

### **Hycamtin sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Jei Jūsų gydytojas Hycamtin atskiedžia naudodamas paprastosios druskos tirpalą, gaunama natrio dozė bus didesnė.

## **3. Kaip vartoti Hycamtin**

Hycamtin dozę nustatys gydytojas, atsižvelgdamas į:

- Jūsų kūno dydį (paviršiaus plotą, matuojamą kvadratiniais metrais);
- kraujo tyrimo, atliekamo prieš pradėdant gydyti, duomenis;
- gydomą ligą.

### **Įprasta paros dozė**

- **Kiaušidžių ir smulkiaūstelinis plaučių vėžys:** 1,5 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto per parą. Jums bus skirtas gydymas vieną kartą per parą 5 dienas iš eilės. Tokie gydymo kursai paprastai kartojami kas 3 savaites.
- **Gimdos kaklelio vėžys:** 0,75 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto per parą. Jums bus skirtas gydymas vieną kartą per parą 5 dienas iš eilės. Tokie gydymo kursai paprastai kartojami kas 3 savaites.  
**Gydant gimdos kaklelio vėžį,** Hycamtin derinamas su kitu vaistu, vadinamu *cisplatina*. Gydytojas nustatys tinkamą *cisplatinos* dozę.

Dozavimas ir vartojimo tvarka gali būti keičiami, priklausomai nuo reguliariai atliekamų kraujo tyrimų duomenų.

### **Kaip skiriamas Hycamtin**

Gydytojas arba slaugytojas infuzuos tinkamą Hycamtin dozę, kuri lašinama į ranką maždaug 30 minučių.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Sunkus šalutinis poveikis (pasakykite savo gydytojui)**

Toks **labai dažnas** šalutinis poveikis gali pasireikšti **dažniau nei 1 iš 10 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- **Infekcijos požymiai.** Hycamtin gali sumažinti baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir kartu gali sumažėti atsparumas infekcijoms. Tai gali kelti pavojų gyvybei. Požymiai yra tokie:
  - karščiavimas;
  - smarkiai pablogėja bendra būklė;



- vietiniai simptomai, tokie kaip gerklės ar burnos skausmas, ar šlapinimosi sutrikimai (pavyzdžiui, deginimas šlapinantis, tai gali rodyti šlapimo takų infekciją);
- stiprus pilvo skausmas, karščiavimas ir galbūt viduriavimas (retais atvejais su krauju) retkarčiais gali būti žarnyno uždegimo (*kolito*) požymiai.

Toks **retas** šalutinis poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1000 pacientų**, gydomų Hycamtin

- **Plaučių uždegimas** (*intersticinė plaučių liga*). Rizika gali būti didesnė, jeigu sergate plaučių liga, taikomas plaučių spindulinis gydymas, anksčiau vartojote vaistų, kurie sukelia plaučių pažeidimą. Požymiai yra tokie:
  - kvėpavimo pasunkėjimas;
  - kosulys;
  - karščiavimas.

**Nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, nes gali prireikti gydytis ligoninėje.

### Labai dažnas šalutinis poveikis

Toks šalutinis poveikis gali pasireikšti **dažniau nei 1 iš 10 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- Bendras silpnumas ir nuovargis (laikina *anemija*). Kai kuriais atvejais gali prireikti perpilti kraują.
- Neįprastas mėlynių atsiradimas ar kraujavimas, dėl kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo. Tai gali sukelti sunkų kraujavimą nežymiai susižeidus. Retais atvejais gali būti labai sunkus kraujavimas (*hemoragija*). Pasitarkite su gydytoju, kaip sumažinti kraujavimo pavojų.
- Apetito netekimas ir svorio mažėjimas (*anoreksija*), nuovargis, silpnumas.
- Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, skrandžio skausmas, vidurių užkietėjimas.
- Burnos, liežuvio, dantenų uždegimas ir opos.
- Kūno temperatūros padidėjimas (karščiavimas).
- Plaukų slinkimas.

### Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- Alerginės ar *padidėjusio jautrumo* reakcijos (įskaitant išbėrimą).
- Odos pageltimas.
- Bendra bloga savijauta.
- Niežulys.

### Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1000 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- Sunkios alerginės ar *anafilaksinės* reakcijos.
- Patinimai dėl skysčių susilaikymo organizme (*angioneurozinė edema*).
- Nedidelis skausmas ir uždegimas injekcijos vietoje.
- Niežtintysis išbėrimas (ar *dilgėlinė*).

### Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

Kai kurio šalutinio poveikio dažnis nežinomas (reiškiniai iš savanoriškų pranešimų ir dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Stiprus skrandžio skausmas, pykinimas, vėmimas krauju, juodos arba su krauju išmatos (galimi virškinimo trakto perforacijos simptomai).
- Skausmas burnoje, sunkumas ryjant, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kraujingos išmatos (galimi burnos, skrandžio ir (arba) žarnų gleivinės uždegimo požymiai ir simptomai [gleivinės uždegimas]).

**Jeigu gydotės nuo gimdos kaklelio vėžio**, gali pasireikšti kito kartu su Hycamtin vartojamo vaisto (*cisplatinos*) šalutinis poveikis. Šis šalutinis poveikis aprašytas cisplatinos pakuotės lapelyje.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite **gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Hycamtin**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šis vaistas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Atidarius, vaistas turi būti suvartotas nedelsiant. Jei nesuvartojamas iš kart, už trukmę ir laikymo sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Jei tirpinta ir skiesta griežtai laikantis aseptikos (pvz., laminarinės oro srovės spintoje), vaistą reikia suvartoti (infuziją baigti) per 24 val., jeigu pirmą kartą pradūrus kamštį buvo laikoma 2 °C - 8 °C temperatūroje.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Hycamtin sudėtis**

- **Veiklioji medžiaga** yra topotekanas. Viename flakone yra 1 mg arba 4 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).
- **Pagalbinės medžiagos** yra: vyno rūgštis (E334), manitolis (E421), vandenilio chlorido rūgštis (E507) ir natrio hidroksidas.

#### **Hycamtin išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tiekiami Hycamtin milteliai koncentratui, iš kurio ruošiamas į veną infuzuojamas tirpalas.

Pakuotėje yra 1 arba 5 stikliniai flakonai. Viename flakone yra 1 mg arba 4 mg topotekano.

Prieš infuzuojant, miltelius reikia ištirpinti ir gautą koncentratą atskiesti.

Miltelių flakone yra toks veikliosios medžiagos kiekis, kurį ištirpinus pagal nurodymus, veikliosios medžiagos koncentracija būna 1 mg/ml.

#### **Registruotojas**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovėnija

#### **Gamintojas**

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Ispanija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Vokietija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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](mailto:office.cz@sandoz.com)

**Danmark**

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

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 908-0  
[service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

**Eesti**

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

**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](mailto:Info.hungary@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](mailto: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](mailto:info.norge@sandoz.com)

**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

**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

**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](mailto:regaff.portugal@sandoz.com)

**România**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +43 5338 2000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams**

### **Kaip ruošti Hycamtin, paruošto tirpalo laikymo ir atliekų tvarkymo instrukcija**

#### **Tirpalo paruošimas**

**Hycamtin 1 mg miltelius** infuzinio tirpalo koncentratui reikia ištirpinti 1,1 ml injekcinio vandens, kad 1 ml tirpalo būtų 1 mg topotekano.

**Hycamtin 4 mg miltelius** infuzinio tirpalo koncentratui reikia ištirpinti 4 ml injekcinio vandens, kad 1 ml tirpalo būtų 1 mg topotekano.

**Koncentratą reikia papildomai praskiesti.** Reikiamą šio tirpalo kiekį reikia atskiesti **arba** 0,9 % svorio/tūriui natrio chlorido infuziniu tirpalu, **arba** 5 % svorio/tūriui gliukozės infuziniu tirpalu, kad galutinė koncentracija būtų 25-50 mikrogramų/ml.

#### **Paruošto tirpalo laikymas**

Vaistinių preparatą reikia suvartoti nedelsiant po paruošimo infuzijai. Jei tirpinta ir skiesta griežtai laikantis aseptikos sąlygų, preparatą galima suvartoti (infuziją baigti) per 12 val. (jeigu flakonas laikomas kambario temperatūroje) arba per 24 val. (jeigu flakonas laikomas 2-8 °C temperatūroje).

#### **Vaistinio preparato ruošimas ir atliekų tvarkymas**

Reikia laikytis įprastų darbo su vaistiniais preparatais nuo vėžio ir jų atliekų tvarkymo taisyklių:

- Personalas turi būti apmokytas ruošti šį vaistinių preparatą.
- Su šiuo vaistiniu preparatu negalima dirbti nėščioms moterims.
- Personalas, dirbantis su šiuo vaistiniu preparatu, turi dėvėti specialius darbo apsaugos drabužius ir priemones, įskaitant kaukes, akinius, pirštines.
- Visas vaistinio preparato infuzavimui ar valymui naudotas priemones (įskaitant pirštines) reikia sudėti į labai pavojingoms atliekoms skirtus maišus ir sudeginti aukštoje temperatūroje.
- Atsitiktinai ant odos ar į akis patekusį vaistinių preparatą reikia nedelsiant nuplauti dideliu vandens kiekiu.

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Hycamtin 0,25 mg kietosios kapsulės Hycamtin 1 mg kietosios kapsulės topotekanas (*topotecanum*)**

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Hycamtin ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hycamtin
3. Kaip vartoti Hycamtin
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hycamtin
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Hycamtin ir kam jis vartojamas**

Hycamtin padeda sunaikinti navikus.

**Hycamtin gydomas smulkiaūslastelinis plaučių vėžys**, kuris atsinaujina po chemoterapijos.

Kartu su Jumis gydytojas nuspręs, ar geriau taikyti gydymą Hycamtin, ar tęsi anksčiau taikytą pradinę chemoterapiją.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Hycamtin**

##### **Hycamtin vartoti negalima**

- jeigu yra alergija topotekanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- žindymo laikotarpiu;
- jeigu kraujyje yra per mažas kraujo ląstelių kiekis. Apie tai Jums pasakys gydytojas, remdamasis paskutiniojo kraujo tyrimo duomenimis.

**Pasakykite gydytojui**, jeigu yra kuri nors iš išvardytų aplinkybių.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš pradėdami Jus gydyti šiuo vaistu, gydytojas turi žinoti:

- jeigu sergate inkstų ar kepenų liga, nes gali prireikti koreguoti Hycamtin dozę;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu ruošiatės tapti vaiko tėvu (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

**Pasakykite gydytojui**, jeigu yra kuri nors iš čia išvardytų aplinkybių.

##### **Kiti vaistai ir Hycamtin**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant bet kuriuos vaistažolinius preparatus ir vaistus, įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui.

Jeigu esate gydomi ciklosporinu A, gali būti didesnė šalutinio poveikio galimybė. Kol vartojate abu šiuos vaistus, būsite atidžiau stebimi.

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei gydymo Hycamtin metu pradėdate vartoti kitų vaistų.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Hycamtin nerekomenduojama vartoti nėščioms moterims. Jis gali pakenkti kūdikiui, pradėtam prieš gydymą, gydymo metu ar netrukus po gydymo. Reikia vartoti veiksmingas kontraceptines priemones, pasitarkite su gydytoju. Nemėginkite pastoti, kol gydytojas pasakys, kad tai yra saugu.

Pacientai vyrai, kurie nori tapti tėvais, turi pasitarti su gydytoju šeimos planavimo ir gydymo klausimais. Jeigu pastojote gydymo metu, nedelsdama apie tai praneškite gydytojui.

Nežindykite kūdikio, jei esate gydoma Hycamtin. Nepradėkite žindyti tol, kol gydytojas nepasakys, kad tai saugu.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartodami Hycamtin, galite jausti nuovargį.

Jeigu jaučiate nuovargį ar silpnumą, vairuoti transporto priemonių ar valdyti mechanizmų negalima.

### **Hycamtin sudėtyje yra etanolio**

Šio vaisto sudėtyje yra mažas kiekis etanolio (alkoholio).

## **3. Kaip vartoti Hycamtin**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kapsulę (-es) reikia praryti nepažeistą (-as), jos (-ų) negalima kramtyti, traiškyti ar dalyti.

Hycamtin dozę (kiek tablečių reikia gerti) nustatys gydytojas, atsižvelgdamas į:

- Jūsų kūno dydį (paviršiaus plotą, matuojamą kvadratiniais metrais);
- kraujo tyrimo, atliekamo prieš pradėdant gydyti, duomenis.

Visas paskirtas kapsules reikia išgerti iš karto vieną kartą per parą ir gerti 5 dienas.

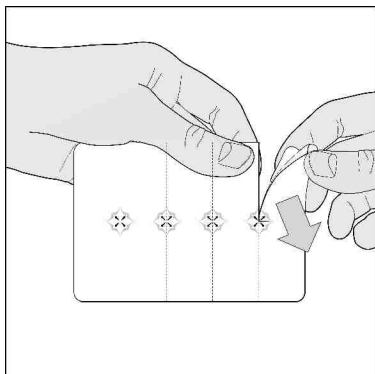
**Hycamtin kapsulių negalima traiškyti ar dalyti.** Jeigu kapsulės pradurtos ar iš jų byra vaistas, nedelsdami rūpestingai nuplaukite rankas vandeniu su muilu. Jei kapsulės turinio pateko į akis, nedelsdami plaukite jas lėtai tekančiu vandeniu mažiausiai 15 minučių. Jei vaisto pateko į akis ar atsirado odos reakcija, kreipkitės į gydytoją.



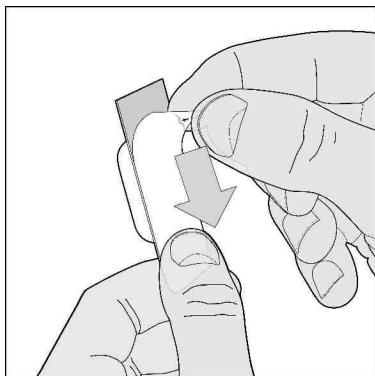
### **Išimkite kapsulę**

Šios kapsulės tiekiamos specialioje pakuotėje, kad jų negalėtų išimti vaikai.

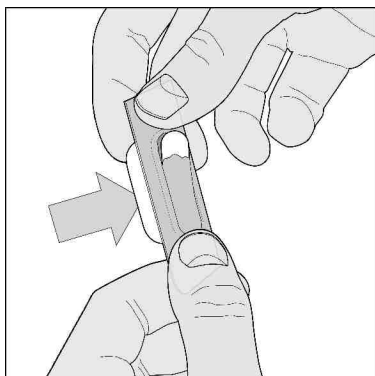
1. **Atskirkite vieną kapsulę.** Perplėškite per perforuotą liniją ir atskirkite vieną kapsulės juostelės narelį.



2. **Nulupkite išorinį sluoksnį.** Pradedant nuo spalvotojo galo, atlupkite ir nulupkite apsauginį sluoksnį.



3. **Išspauskite kapsulę.** Atsargiai išspauskite vieną kapsulės galą per folijos sluoksnį.



### **Ką daryti pavartojus per didelę Hycamtin dozę?**

Jei pavartojote per daug kapsulių ar vaikas atsitiktinai nurijo vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

### **Pamiršus pavartoti Hycamtin**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Tiesiog išgerkite kitą dozę nustatytu laiku.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### Sunkus šalutinis poveikis (pasakykite savo gydytojui)

Toks **labai dažnas** šalutinis poveikis gali pasireikšti **dažniau nei 1 iš 10 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- **Infekcijos požymiai.** Hycamtin gali sumažinti baltųjų kraujo ląstelių kiekį ir kartu gali sumažėti atsparumas infekcijoms. Tai gali kelti pavojų gyvybei. Požymiai yra tokie:
  - karščiavimas;
  - smarkiai pablogėja bendra būklė;
  - vietiniai simptomai, tokie kaip gerklės ar burnos skausmas, ar šlapinimosi sutrikimai (pavyzdžiui, deginimas šlapinantis, tai gali rodyti šlapimo takų infekciją).
- **Viduriavimas.** Jis gali būti sunkus. Jeigu viduriavimas pasireiškia dažniau nei tris kartus per parą, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Stiprus pilvo skausmas, karščiavimas ir galbūt viduriavimas (retais atvejais su krauju) retkarčiais gali būti žarnų uždegimo (*kolito*) požymiai.

Toks **retas** šalutinis poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1000 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- **Plaučių uždegimas** (*intersticinė plaučių liga*). Rizika gali būti didesnė, jeigu sergate plaučių liga, taikomas plaučių spindulinis gydymas, anksčiau vartojote vaistų, kurie sukelia plaučių pažeidimą. Požymiai yra tokie:
  - kvėpavimo pasunkėjimas;
  - kosulys;
  - karščiavimas.

**Nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, nes gali prireikti gydytis ligoninėje.

##### Labai dažnas šalutinis poveikis

Toks šalutinis poveikis gali pasireikšti **dažniau nei 1 iš 10 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- Bendras silpnumas ir nuovargis (laikina *anemija*). Kai kuriais atvejais gali prireikti perpilti kraują.
- Neįprastas mėlynių atsiradimas ar kraujavimas, dėl kraujo krešėjime dalyvaujančių kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo. Tai gali sukelti sunkų kraujavimą nežymiai susižeidus. Retais atvejais gali būti labai sunkus kraujavimas (*hemoragija*). Pasitarkite su gydytoju, kaip sumažinti kraujavimo pavojų.
- Apetito netekimas ir svorio mažėjimas (*anoreksija*), nuovargis, silpnumas.
- Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, skrandžio skausmas, vidurių užkietėjimas.
- Plaukų slinkimas.

##### Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- Alerginės ar *padidėjusio jautrumo* reakcijos (įskaitant išbėrimą).
- Burnos, liežuvio, dantenu uždegimas ir opos.
- Kūno temperatūros padidėjimas (karščiavimas).
- Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, nevirškinimas.
- Bendra bloga savijauta.
- Niežulys.

##### Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- Odos pageltimas.

##### Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1000 pacientų**, gydomų Hycamtin:

- Sunkios alerginės ar *anafilaksinės* reakcijos.

- Patinimai dėl skysčių susilaikymo organizme (*angioneurozinė edema*).
- Niežtintysis išbėrimas (ar *dilgėlinė*).

### Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

Kai kurio šalutinio poveikio dažnis nežinomas (reiškia iš savanoriškų pranešimų ir dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Stiprus skrandžio skausmas, pykinimas, vėmimas krauju, juodos arba su krauju išmatos (galimi virškinimo trakto perforacijos simptomai).
- Skausmas burnoje, sunkumas ryjant, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, kraujingos išmatos (galimi burnos, skrandžio ir (arba) žarnų gleivinės uždegimo požymiai ir simptomai [gleivinės uždegimas]).

### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite **gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Hycamtin

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Hycamtin sudėtis

- **Veiklioji medžiaga** yra topotekanas. Vienoje kapsulėje yra 0,25 mg arba 1 mg topotekano (hidrochlorido pavidalu).
- **Pagalbinės medžiagos** yra hidrintas augalinis aliejus, glicerolio monostearatas, želatina, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 1 mg kapsulėse). Ant kapsulių yra užrašai juodu rašalu, kurį sudaro juodasis geležies oksidas (E172), šelakas, bevandenis alkoholis, propilenglikolis, izopropilo alkoholis, butanolis, koncentruotas amoniako tirpalas ir kalio hidroksidas.

### Hycamtin išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hycamtin 0,25 mg kapsulės yra baltos arba gelsvos, ant jų atspausta „Hycamtin“ ir „0.25 mg“.

Hycamtin 1 mg kapsulės yra rausvos, ant jų atspausta „Hycamtin“ ir „1 mg“.

Hycamtin 0,25 mg kapsulės ir 1 mg kapsulės tiekiamos pakuotėmis po 10 kapsulių.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

**GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.**

Strada Provinciale Asolana 90  
43056 San Polo di Torrile  
Parma  
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 908-0  
[service@hexal.com](mailto: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](mailto:upit.croatia@sandoz.com)

**Ireland**

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

**Nederland**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.