I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HYCAMTIN 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
HYCAMTIN 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

HYCAMTIN 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs flakons satur 1 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā) (*topotecanum*).

Zāles izšķīdinot atbilstoši ieteikumiem, kopējais aktīvās vielas saturs flakonā satur 1 mg aktīvās vielas mililitrā.

HYCAMTIN 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrs flakons satur 4 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā) (*topotecanum*).

Zāles izšķīdinot atbilstoši ieteikumiem, kopējais aktīvās vielas saturs flakonā satur 1 mg aktīvās vielas mililitrā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Gaiši dzeltens līdz zaļgans pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Topotekāns monoterapijā ir indicēts:
- pacientēm ar metastātisku olnīcu vēzi, ja pirmās rindas terapija (pamatterapija) vai tai sekojoša terapija bijusi nesekmīga;
- pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēža (SŠPV) recidīvu, kuriem atkārtota ārstēšana ar pirmās rindas līdzekļiem nav uzskatāma par lietderīgu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Topotekāns kombinācijā ar cisplatīnu ir indicēts pacientēm ar dzemdes kakla vēža recidīvu pēc staru terapijas un pacientēm ar slimības IVB stadiju. Pacientēm, kas iepriekš ārstētas ar cisplatīnu, nepieciešams ilgstošs ārstēšanas pārtraukums, lai pamatotu kombinētās terapijas lietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Topotekāns jālieto nodaļās, kuras ir specializējušās citotoksiskajā ķīmijterapijā. Topotekāna lietošana jāuzrauga ārstam ar pieredzi ķīmijterapijas izmantošanā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Devas

Topotekānu lietojot kombinācijā ar cisplatīnu, jāiepazīstas ar pilnu cisplatīna zāļu aprakstu.

Pirms pirmā topotekāna kursa uzsākšanas pacienta neitrofilo leikocītu skaitam sākumstāvoklī jābūt ≥ 1,5 x 10^9/l, trombocītu skaitam ≥ 100 x 10^9/l un hemoglobīna līmenim ≥ 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Olnīcu un sīkšūnu plaušu vēzis
Sākumdeva
Ieteicamā topotekāna deva ir 1,5 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma dienā, ko ievada intravenozā infūzijā katru dienu 30 minūšu laikā secīgi piecas dienas, ievērojot trīs nedēļu intervālu starp katra kursa sākumu. Ja ārstēšanas panesamība ir laba, to var turpināt līdz slimības progresēšanai (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Turpmākās devas
Topotekānu nedrīkst ievadīt atkārtoti, ja vien neitrofilo leikocītu skaits nav ≥ 1 x 10^9/l, trombocītu skaits ≥ 100 x 10^9/l un hemoglobīna līmenis ≥ 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Vispārpieņemtā onkoloģijas praksē, lai ārstētu neitropēniju, vai nu nozīmē topotekānu kopā ar citām zālēm (piem., G-CSF), vai arī samazina topotekāna devu, lai saglabātu neitrofilo leikocītu skaitu.

Ja izvēlas devas samazināšanu pacientiem ar smagu, septiņas dienas vai ilgāku neitropēniju (neitrofilo leikocītu skaits < 0,5 x 10^9/l) vai smagu neitropēniju, ko pavada drudzis vai infekcija, vai pacientiem, kam ārstēšana bija atlikta sakarā ar neitropēniju, deva ir jāsamazina par 0,25 mg/m^2/dienā līdz 1,25 mg/m^2/dienā (vai turpmāk līdz 1 mg/m^2/dienā, ja nepieciešams).

Līdzīgi devas jāsamazina, ja trombocītu skaits ir zem 25 x 10^9/l. Klīniskos pētījumos topotekāna lietošana tika pārtraukta, ja tā deva bija samazināta līdz 1,0 mg/m^2/dienā un bija nepieciešama arī turpmāka devas samazināšana, lai mazinātu blakusparādības.

Dzemdes kakla vēzis
Sākumdeva
Ieteicamā topotekāna deva ir 0,75 mg/m^2 dienā, ko ievada pirmajā, otrajā un trešajā dienā intravenozā infūzijā 30 minūšu laikā. Cisplatīnu intravenozā infūzijā 50 mg/m^2 dienā ievada pirmajā dienā pēc topotekāna devas ievadīšanas. Šo ārstēšanas shēmu atkārto ik pēc 21 dienas, līdz veikti seši kursi vai arī slimība progresē.

Turpmākās devas
Topotekānu nedrīkst ievadīt atkārtoti, ja vien neitrofilo leikocītu skaits nav ≥ 1,5 x 10^9/l, trombocītu skaits ≥ 100 x 10^9/l un hemoglobīna līmenis ≥ 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Vispārpieņemtā onkoloģijas praksē, lai ārstētu neitropēniju, vai nu nozīmē topotekānu kopā ar citām zālēm (piem., G-CSF), vai arī samazina topotekāna devu, lai saglabātu neitrofilo leikocītu skaitu.

Ja izvēlas devas samazināšanu pacientiem ar smagu, septiņas dienas vai ilgāku neitropēniju (neitrofilo leikocītu skaits < 0,5 x 10^9/l) vai smagu neitropēniju, ko pavada drudzis vai infekcija, vai pacientiem, kam ārstēšana bija atlikta sakarā ar neitropēniju, topotekāna deva turpmākajos ārstēšanas kursos ir jāsamazina par 20% līdz 0,60 mg/m^2 dienā (vai turpmāk līdz 0,45 mg/m^2/dienā, ja nepieciešams).

Līdzīgi devas jāsamazina, ja trombocītu skaits mazinās vairāk par 25 x 10^9/l.

Īpašas populācijas
Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Monoterapija (olnīcu un sīkšūnu plaušu vēzis)
Nav pietiekošas pieredzes par topotekāna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min). Topotekāna lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ir dati, ka pacientiem ar vidēji smagu nieru bojājumu devas ir jāsamazina. Ieteicamā topotekāna deva monoterapijā pacientiem ar olnīcu vai sīkšūnu plaušu vēzi un kreatinīna klīrensu starp 20 un 39 ml/min ir 0,75 mg/m^2/dienā piecas dienas pēc kārtas.

Kombinētā terapija (dzemdes kakla vēzis)
Klīniskajos pētījumos, lietojot topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu dzemdes kakla vēža ārstēšanai, terapija tika uzsākta tikai pacientēm, kurām kreatinīna līmenis serumā bija mazāks vai vienāds ar 1,5 mg/dl. Ja topotekāna/cisplatīna kombinētās terapijas laikā kreatinīna līmenis serumā pārsniedz 1,5 mg/dl, ieteicams iepazīties ar pilnu zāļu aprakstu, lai saņemtu ieteikumus par cisplatīna devas samazināšanu/lietošanas turpināšanu. Ja cisplatīna lietošana tiek pārtraukta, nav pietiekamas informācijas par topotekāna monoterapijas turpināšanu pacientēm ar dzemdes kakla vēzi.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem
Nelielam skaitam pacientu ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā no 1,5 līdz 10 mg/dl) topotekāns tika ievadīts intravenozi pa 1,5 mg/m^2/dienā piecas dienas katru trešo nedēļu. Tika novērota topotekāna klīrensa mazināšanās, taču dati nav pietiekami, lai noteiktu ieteicamo devu šai pacientu grupai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav pietiekošas pieredzes par topotekāna lietošanu pacientiem ar cirozes izraisītiem smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā ≥ 10 mg/dl). Topotekāna lietošana šajā pacientu grupā nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Pirms lietošanas topotekāns jāizšķīdina un pēc tam jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Izteikti paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām;
- Barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- Smags kaulu smadzeņu nomākums pirms pirmā terapijas kursa uzsākšanas, ko apliecina neitrofilo leikocītu skaits < 1,5 x 10^9/l un/vai trombocītu skaits < 100 x 10^9/l.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā toksicitāte ir atkarīga no devas, un regulāri jāveic pilna asins analīze, ieskaitot trombocītu skaita noteikšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var izraisīt smagu mielosupresiju. Saņemti ziņojumi par sepsi izraisošu mielosupresiju un letālu iznākumu sepses dēļ pacientiem, kas lietojuši topotekānu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Topotekāna inducēta neitropēnija var izraisīt neitropēnisku kolītu. Topotekāna klīniskajos pētījumos ir ziņots par neitropēniskā kolīta izraisītiem letāliem gadījumiem. Pacientiem, kuriem ir drudzis, neitropēnija un līdzīga veida sāpes vēderā, jāapsver neitropēniskā kolīta iespēja.

Topotekāns ir saistīts ar ziņojumiem par intersticiālu plaušu slimību (IPS), kas dažkārt bijusi fatāla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatā esošie riska faktori ietver IPS, plaušu fibrozi, plaušu vēzi, krūškurvja apstarošanu anamnēzē un pneimotoksisku vielu un/vai koloniju stimulējošu faktoru lietošanu. Pacienti ir jānovēro, vai nerodas plaušu simptomi, kas var liecināt par IPS (piem., klepus, drudzis, elpas trūkums un/vai hipoksija), un topotekāna lietošana jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta IPS diagnoze.

Topotekāna monoterapija un topotekāna kombinācija ar cisplatīnu bieži ir saistīta ar klīniski nozīmīgu trombocitopēniju. Tas ir jāņem vērā, parakstot HYCAMTIN, piemēram, ja tiek apsvērta terapija pacientiem ar paaugstinātu audzēja asiņošanas risku.

Kā sagaidāms, novājinātiem pacientiem (PS > 1) retāk rodas reakcija pret terapiju, bet biežāk - komplikācijas, piemēram, drudzis, infekcijas un sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā rūpīgi jānovērtē pacienta vispārējais stāvoklis (*Performance Status* jeb PS), lai pārliecinātos, ka tas nepasliktinās līdz PS 3.

Nav pietiekamas pieredzes par topotekāna lietošanu smagu nieru funkciju traucējumu (kreatinīna klīrenss < 20 ml/min) vai cirozes izraisītu smagu aknu funkciju traucējumu (seruma bilirubīns ≥ 10 mg/dl) gadījumos. Topotekāna lietošana šajās pacientu grupās nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nelielam skaitam pacientu ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā no 1,5 līdz 10 mg/dl) topotekāns tika ievadīts intravenozi pa 1,5 mg/m^2/dienā piecas dienas katru trešo nedēļu. Tika novērota topotekāna klīrensa mazināšanās, taču dati nav pietiekami, lai noteiktu ieteicamo devu šai pacientu grupai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hycamtin satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā,- būtībā tās ir "nātriju nesaturošas". Tomēr, ja pirms ievadīšanas Hycamtin atšķaidīšanai izmanto parastā sāls šķīdumu (0,9% m/tilp nātrija hlorīda šķīdumu), saņemtā nātrija deva var būt lielāka.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi cilvēkiem *in vivo* nav veikti.

Topotekāns nenomāc cilvēka P450 enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Populācijas pētījumā granisetrona, ondansetrona, morfija vai kortikosteroīdu lietošana vienlaikus ar topotekānu intravenozi nozīmīgi neietekmēja kopējā topotekāna (aktīvās un neaktīvās formas) farmakokinētiku.

Kombinējot topotekānu ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, panesamības uzlabošanai var būt nepieciešama visu šo zāļu devas mazināšana. Tomēr, kombinējot ar platīnu saturošiem līdzekļiem, pastāv noteikta, no secības atkarīga mijiedarbība, kas atšķiras, ordinējot platīnu saturošas zāles topotekāna lietošanas pirmajā vai piektajā dienā. Ja cisplatīns vai karboplatīns tiek ordinēts topotekāna lietošanas pirmajā dienā, panesamības uzlabošanai jāordinē mazāka zāļu deva nekā tad, ja platīnu saturošu zāļu lietošana tiek sākta topotekāna lietošanas piektajā dienā.

13 pacientēm ar olnīcu vēzi, kam ievadīja topotekānu (0,75 mg/m^2 dienā piecas dienas pēc kārtas) un cisplatīnu (60 mg/m^2 dienā pirmajā dienā), piektajā dienā novēroja nelielu AUC (12%, n = 9) un C_{max} (23%, n = 11) paaugstināšanos. Šī paaugstināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes / kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Preklīniskie pētījumi parādīja, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti un anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var kaitēt auglim, tādēļ sievietēm fertilā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības topotekāna terapijas laikā.

Tāpat kā visos citotoksiskas ķīmijterapijas gadījumos, pacientiem, kurus ārstē ar topotekānu, jāiesaka pašiem vai viņu dzimumpartneriem lietot efektīvu pretapaugļošanās metodi.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar topotekānu laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.
Vīriešiem topotekāna lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neradīt bērnu.

Grūtniecība

Ja topotekāns tiek lietots grūtniecības laikā vai topotekāna terapijas laikā iestājas grūtniecība, paciente jābrīdina par iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lai gan nav zināms, vai topotekāns izdalās mātes pienā cilvēkiem, uzsākot terapiju, barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām nav konstatēta topotekāna ietekme uz tēviņu vai mātīšu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Taču, tāpat kā citas citotoksiskas zāles, topotekāns ir genotoksisks, tādēļ nevar izslēgt tā ietekmi uz auglību, tai skaitā vīriešu auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja ir nespēks un astēnija, vadot automašīnu vai apkalpojot iekārtas, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Devu noteikšanas pētījumos, kas aptvēra 523 pacientes ar olnīcu vēža recidīvu un 631 pacients ar sīkšūnu plaušu vēža recidīvu, devu limitējošais faktors topotekāna monoterapijā bija hematoloģiskā toksicitāte. Toksiskums bija paredzams un atgriezenisks. Nenovēroja nekādas kumulatīvu hematoloģisku vai nehematoloģisku toksisku reakciju pazīmes.

Topotekāna drošuma profils, lietojot to kombinācijā ar cisplatīnu dzemdes kakla vēža klīniskajos pētījumos, atbilst tam, ko novēroja, lietojot topotekānu monoterapijā. Kopējā hematoloģiskā toksicitāte pacientēm, ko ārstēja ar topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu, bija zemāka, salīdzinot ar topotekāna monoterapiju, bet augstāka nekā lietojot cisplatīnu vienu pašu.

Lietojot topotekānu kombinācijā ar cisplatīnu, novēroja papildus blakusparādības, taču šīs blakusparādības bija novērotas cisplatīna monoterapijas gadījumā un nebija saistītas ar topotekānu. Lai gūtu informāciju par visām blakusparādībām, kas saistītas ar cisplatīna lietošanu, jāiepazīstas ar cisplatīna zāļu aprakstu.

Apvienotie drošuma dati par topotekānu monoterapijā sniegti zemāk.

Blakusparādības ir uzskaitītas, klasificējot pa orgānu sistēmām un pēc absolūtā biežuma (visi ziņotie gadījumi). Biežuma klasifikācijai izmantoti šādi rādītāji: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Infekcija
Bieži	Sepse[1]
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Febrilā neitropēnija, neitropēnija (skatīt Kuņģa – zarnu trakta traucējumi), trombocitopēnija, anēmija, leikopēnija
Bieži	Pancitopēnija
Nav zināmi	Smaga asiņošana (saistībā ar trombocitopēniju)

Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipersensitivitātes reakcija, ieskaitot izsitumus
Reti	Anafilaktiska reakcija, angioedēma, nātrene
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija (kas var būt smaga)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Reti	Intersticiāla plaušu slimība (dažos gadījumos ar letālu iznākumu)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana un caureja (visas šīs izpausmes var būt smagas), aizcietējums, sāpes vēderā[2], mukozīts
Nav zināmi	Kuņģa-zarnu trakta perforācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Alopēcija
Bieži	Nieze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Pireksija, astēnija, nespēks
Bieži	Savārgums
Ļoti reti	Ekstravazācija[3]
Nav zināmi	Gļotādas iekaisums

[1] Ar topotekānu ārstētiem pacientiem ziņots par sepses izraisītiem nāves gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).
[2] Saņemti ziņojumi, ka topotekāna ierosinātas neitropēnijas komplikācija bijis neitropēnisks kolīts, arī letāls neitropēnisks kolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).
[3] Reakcijas bija vieglas, un parasti nebija nepieciešama specifiska ārstēšana.

Iepriekš nosaukto blakusparādību sastopamības biežums ir potenciāli augstāks pacientiem ar sliktu vispārējo stāvokli (PS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tālāk minētais hematoloģisko un nehematoloģisko blakusparādību biežums atspoguļo ziņojumus par tām blakusparādībām, kas uzskatītas par saistītām/iespējami saistītām ar topotekāna terapiju.

Hematoloģiskās

Neitropēnija
Smaga (neitrofilu skaits < 0,5 x 10^9/l), pirmā kursa laikā 55% pacientu, ar ilgumu ≥ septiņas dienas - 20% pacientu un kopumā 77% pacientu (39% ārstēšanas kursu). Saistībā ar smagu neitropēniju drudzis un infekcijas attīstījās 16% pacientu pirmā kursa laikā un kopumā 23% pacientu (6% no ārstēšanas kursiem). Mediānais laiks līdz smagas neitropēnijas sākumam bija deviņas dienas un mediānais ilgums - septiņas dienas. Smaga neitropēnija, kas ilga vairāk kā septiņas dienas, novērota kopumā 11% ārstēšanas kursu. No visiem klīniskajos pētījumos ārstētajiem pacientiem (ieskaitot gan ar smagu neitropēniju, gan tos, kam neradās smaga neitropēnija) 11% (4% kursu) attīstījās drudzis un 26% (9% kursu) pievienojās infekcija. Bez tam 5% no visiem ārstētajiem pacientiem (1% kursu) attīstījās sepse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombocitopēnija
Smaga (trombocītu skaits <25 x 10^9/l) 25% pacientu (8% kursu); mērena (trombocītu skaits no 25,0 līdz 50,0 x 10^9/l) 25% pacientu (15% kursu). Mediānais laiks līdz smagas trombocitopēnijas sākumam bija 15 dienas un mediānais ilgums - piecas dienas. Trombocītu masas pārliešanas izdarītas 4% kursu. Ziņojumi par nopietnām sekām saistībā ar trombocitopēniju, tostarp letāliem iznākumiem audzēja asiņošanas rezultātā, ir saņemti reti.

Anēmija
Mērena līdz smaga (Hb ≤ 8,0 g/dl) 37% pacientu (14% kursu). Eritrocītu masas transfūzijas izdarītas 52% slimnieku (21% kursu).

Nehematoloģiskās

Biežākās nehematoloģiskās blakusparādības bija gastroenterāli traucējumi, piemēram, slikta dūša (52%), vemšana (32%), caureja (18%), aizcietējumi (9%) un mukozīts (14%). Smagas (trešās un ceturtās pakāpes) sliktas dūšas, vemšanas, caurejas un mukozīta biežums bija attiecīgi 4, 3, 2 un 1% pacientu.

4% pacientu ziņoja par vieglām sāpēm vēderā.

Nespēks topotekāna terapijas laikā bija aptuveni 25% un astēnija 16% pacientu. Izteikts (trešās un ceturtās pakāpes) nespēks un astēnija bija 3% slimnieku.

Pilnīgu vai izteiktu alopēciju novēroja 30% pacientu, daļēju alopēciju - 15%.

Citas smagas blakusparādības, kas saistītas vai, iespējams, saistītas ar topotekāna lietošanu, bija anoreksija (12%), nespēks (3%) un hiperbilirubinēmija (1%).

Retos gadījumos ziņots par hipersensitivitātes reakcijām, ieskaitot izsitumus, nātreni, angioneirotisko tūsku un anafilaktiskas reakcijas. Klīniskajos pētījumos ziņots par izsitumiem 4% pacientu un niezi 1,5% pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem, kuri ārstēti ar intravenozu topotekānu (līdz 10 reizēm pārsniedzot ieteikto devu) un topotekāna kapsulām (līdz 5 reizēm pārsniedzot ieteikto devu), ir ziņots par pārdozēšanu. Novērotās pazīmes un simptomi pēc pārdozēšanas atbilda zināmajām nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar topotekānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Galvenās pārdozēšanas komplikācijas ir kaulu smadzeņu nomākums un mukozīts. Turklāt ir ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni intravenozas topotekāna pārdozēšanas gadījumā.

Antidots topotekāna pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Turpmākai ārstēšanai jāatbilst klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiskas izcelsmes līdzekļi, ATĶ kods: L01CE01.

Darbības mehānisms

Topotekāna pretvēža iedarbība ietver topoizomerāzes-1 (enzīms, kas cieši saistīts ar DNS replikāciju, jo atslābina torsijas (sagriešanās) spriegumu pirms kustīgās replikācijas "dakšas") inhibēšanu. Topotekāns inhibē topoizomerāzi-1, stabilizējot kovalento enzīma un pavedienos sadalītās DNS kompleksu, kas ir katalīzes starpprodukts. Šūnu līmenī topoizomerāzes-1 inhibīcijas sekas ir ar proteīniem saistīta vienpavediena DNS pārtrūkšana.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējošs olnīcu vēzis
Topotekāna (n = 112) un paklitaksela (n = 114) salīdzinošos pētījumos ar pacientēm, kas iepriekš olnīcu vēža ārstēšanai saņēmušas ķīmijterapiju ar platīnu saturošiem preparātiem, atbildes reakcijas rādītājs (95% TI) topotekānam un paklitakselam bija attiecīgi 20,5% (13%, 28%), salīdzinot ar 14% (8%, 20%), un mediānais progresijas laiks attiecīgi 19, salīdzinot ar 15 nedēļām (riska attiecība 0,7 [0,6; 1,0]). Kopējās dzīvildzes mediāna topotekāna grupā bija 62 nedēļas, salīdzinot ar 53 nedēļām paklitaksela grupā (riska attiecība 0,9 [0,6; 1,3]).

Atbildes reakcijas rādītājs visā olnīcu vēža terapijas programmā (n = 392, visi iepriekš ārstēti ar cisplatīnu vai cisplatīnu un paklitakselu) bija 16%. Mediānais laiks līdz atbildes reakcijai klīniskajos pētījumos bija 7,6 – 11,6 nedēļas. Slimniecēm, kas bija refraktāras pret cisplatīna terapiju vai kurām recidīvs parādījās trīs mēnešu laikā pēc cisplatīna terapijas (n = 186), atbildes reakcijas rādītājs bija 10%.

Šie dati jāvērtē kontekstā ar zāļu kopējo drošuma raksturojumu, sevišķi nozīmīgo hematoloģisko toksiskumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tika veikts papildus retrospektīvs pētījums 523 recidivējoša olnīcu vēža pacientēm. Kopumā tika novērotas 87 pilnīgas un daļējas atbildes reakcijas, no kurām 13 sākās piektajā un sestajā ciklā un trīs sākās vēlāk. No pacientēm, kas saņēma vairāk kā sešus terapijas ciklus, 91% beidza pētījumu kā plānots vai arī tika ārstētas, līdz tika panākta slimības stāvokļa uzlabošanās; tikai 3% pārtrauca ārstēšanos blakusparādību dēļ.

Sīkšūnu plaušu vēža recidīvs
III fāzes pētījumā (pētījums 478) tika salīdzināts iekšķīgi lietojamais topotekāns kopā ar labāko uzturošo aprūpi (BSC) (n = 71) un BSC viena pati (n = 70) pacientiem, kam pēc pirmās rindas terapijas saņemšanas attīstījās recidīvs (mediānais progresēšanas laiks [TTP] kopš pirmās rindas terapijas: 84 dienas iekšķīgi lietojama topotekāna pluss BSC saņēmējiem, 90 dienas – tikai BSC saņēmējiem), un kam atkārtota intravenoza ķīmijterapija netika uzskatīta par lietderīgu. Pacientiem iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai BSC (Log-rank testa p = 0,0140). Nestandartizētā riska attiecība iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā, salīdzinot ar grupu, kurā tika lietota tikai BSC, bija 0,64 (95% TI: 0,45; 0,90). Dzīvildzes mediāna pacientiem, kas tika ārstēti ar topotekānu pluss BSC bija 25,9 nedēļas (95% TI 18,3; 31,6), salīdzinot ar 13,9 nedēļām (95% TI 11,1; 18,6) pacientiem, kas saņēma tikai BSC (p = 0,0104).

Pacientu pašu ziņojumi par simptomiem, izmantojot nemaskētu vērtējumu, liecināja par pastāvīgu simptomu uzlabošanās tendenci iekšķīgi lietojamā topotekāna pluss BSC grupā.

Lai salīdzinātu iekšķīgi lietojama un intravenozi ievadīta topotekāna efektivitāti pacientiem, kuriem radies recidīvs ≥ 90 dienu pēc viena iepriekšēja ķīmijterapijas kursa, tika veikts viens II fāzes pētījums (Pētījums 065) un viens III fāzes pētījums (Pētījums 396) (skatīt 1. tabulu). Pacientu pašu ziņojumos pēc nemaskētu simptomu skalas vērtējuma abos šajos pētījumos gan iekšķīgi lietojamais, gan intravenozi ievadāmais topotekāns tika saistīts ar līdzīgu simptomu mazināšanos pacientiem ar recidivējošu jutīgu sīkšūnu plaušu vēzi.

1. tabula. Kopsavilkums par dzīvildzi, atbildes reakcijas rādītāju un laiku līdz progresēšanai SŠPV slimniekiem, kas saņēmuši iekšķīgi lietojamu vai intravenozi ievadāmu topotekānu

	Pētījums 065		**Pētījums 396**	
	Iekšķīgi lietots topotekāns	**Intravenozi ievadīts topotekāns**	**Iekšķīgi lietots topotekāns**	**Intravenozi ievadīts topotekāns**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Dzīvildzes mediāna (nedēļas) (95% TI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Riska attiecība (95% TI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Atbildes reakcijas rādītājs (%) (95% TI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Atbildes reakcijas rādītāja starpība (95% TI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediānais laiks līdz progresēšanai (nedēļas) (95% TI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = kopējais ārstēto pacientu skaits.
TI = ticamības intervāls.

Citā randomizētā III fāzes pētījumā, kur salīdzināja intravenozi ievadāmu (i.v.) topotekānu ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un vinkristīnu (CAV) pacientiem, kam bija pret ķīmijterapiju jutīga sīkšūnu plaušu vēža recidīvs, kopējais atbildes reakcijas rādītājs topotekānam bija 24,3%, salīdzinot ar 18,3% CAV grupā. Mediānais laiks līdz progresēšanai bija līdzīgs abās grupās (attiecīgi 13,3 nedēļas un 12,3 nedēļas). Dzīvildzes mediāna abās grupās bija attiecīgi 25,0 un 24,7 nedēļas. Dzīvildzes riska attiecība i.v. topotekānam pret CAV bija 1,04 (95% TI: 0,78; 1,40).

Atbildes reakcijas rādītājs uz topotekānu kombinētajā sīkšūnu plaušu vēža programmā (n = 480) pacientiem, kam bija pret pirmās rindas ķīmijterapiju jutīgas slimības formas recidīvs, bija 20,2%. Dzīvildzes mediāna bija 30,3 nedēļas (95% TI: 27,6; 33,4).

Refraktāra (pret pamatterapiju nejutīga) sīkšūnu plaušu vēža pacientu populācijā atbildes reakcija pret topotekānu bija 4,0%.

Dzemdes kakla vēzis
Randomizētā, salīdzinošā III fāzes pētījumā, ko veica *Gynecologic Oncology Group* (GOG 0179), topotekāns ar cisplatīnu (n = 147) tika salīdzināts ar cisplatīnu vienu pašu (n = 146) histoloģiski apstiprināta persistējoša, recidivējoša vai IVB stadijas dzemdes kakla vēža ārstēšanā, kur ķirurģiska ārstēšana un/vai staru terapija netika uzskatīta par lietderīgu. Topotekāns ar cisplatīnu, salīdzinot ar cisplatīna monoterapiju, uzrādīja statistiski nozīmīgu ieguvumu attiecībā uz kopējo dzīvildzi pēc korekcijas starpposmu analīzei (*Log-rank* testa p = 0,033).

2. tabula. Pētījuma GOG-0179 rezultāti

TP populācija		
	Cisplatīns 50 mg/m² 1. dienā ik pēc 21 dienas	**Cisplatīns 50 mg/m² 1. dienā + topotekāns 0,75 mg/m² 1.-3. dienā ik pēc 21 dienas**
Dzīvildze (mēneši)	**(n = 146)**	**(n = 147)**
Mediāna (95% TI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank testa p-vērtība	0,033	
Pacienti bez iepriekšējas ķīmijterapijas ar cisplatīnu un staru terapijas		
	Cisplatīns	**Topotekāns/cisplatīns**
Dzīvildze (mēneši)	**(n = 46)**	**(n = 44)**
Mediāna (95% TI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacienti pēc ķīmijterapijas ar cisplatīnu un staru terapijas		
	Cisplatīns	**Topotekāns/cisplatīns**
Dzīvildze (mēneši)	**(n = 72)**	**(n = 69)**
Mediāna (95% TI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Pacientiem (n = 39) ar audzēja recidīvu 180 dienu laikā pēc ķīmijterapijas ar cisplatīnu un staru terapijas vidējā dzīvildze topotekāna un cisplatīna grupā bija 4,6 mēneši (95% TI: 2,6; 6,1), salīdzinot ar 4,5 mēnešiem (95% TI: 2,9; 9,6) cisplatīna grupā, ar riska attiecību 1,15 (0,59; 2,23). Pacientiem (n = 102) ar audzēja recidīvu pēc 180 dienām vidējā dzīvildze topotekāna un cisplatīna grupā bija 9,9 mēneši (95% TI: 7; 12,6), salīdzinot ar 6,3 mēnešiem (95%TI: 4,9; 9,5) cisplatīna grupā, ar riska attiecību 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatriskā populācija

Topotekāns tika novērtēts arī bērnu populācijā, tomēr ir pieejami tikai ierobežoti dati par efektivitāti un drošumu.

Atklātā pētījumā, kur piedalījās bērni (n = 108, vecuma robežās no zīdaiņa līdz 16 gadu vecumam) ar recidivējošiem vai progresējošiem norobežotiem audzējiem, topotekāns tika ievadīts sākumdevā 2,0 mg/m² 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijā piecas dienas pēc kārtas, atkārtojot kursu ik pēc trīs nedēļām, ilgums līdz vienam gadam atkarībā no atbildes reakcijas uz terapiju. Tika ietverti šādi audzēju veidi: Jūinga sarkoma/nediferencēts neiroektodermāls audzējs, neiroblastoma, osteoblastoma un rabdomiosarkoma. Pretvēža iedarbību novēroja galvenokārt pacientiem ar neiroblastomu. Topotekāna toksicitātes izpausmes pediatriskajiem pacientiem ar recidivējošiem un refraktāriem norobežotiem audzējiem bija līdzīgas kā iepriekš novērotas pieaugušajiem pacientiem. Šajā pētījumā četrdesmit seši pacienti (43%) saņēma G-CSF 192 (42,1%) kursu veidā, sešdesmit pieci (60%) saņēma eritrocītu masas pārliešanu un piecdesmit (46%) - trombocītu masas pārliešanu, attiecīgi 139 un 159 (30,5% un 34,9%) kursu veidā. Pamatojoties uz devu ierobežojošu toksicitāti, kas izpaudās kā kaulu smadzeņu nomākums, farmakokinētiskā pētījumā pediatriskiem pacientiem ar refraktāriem norobežotiem audzējiem tika noteikta maksimālā panesamā deva (MTD) 2,0 mg/m² dienā ar G-CSF un 1,4 mg/m² dienā bez G-CSF (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Pēc intravenozas topotekāna ievadīšanas devās no 0,5 līdz 1,5 mg/m^2 30 minūtes ilgā infūzijā piecas dienas katru dienu, konstatēja augstu plazmas klīrensu - 62 l/stundā (SD 22), kas atbilst apmēram 2/3 aknu asins plūsmas. Topotekānam ir arī liels izplatīšanās tilpums, apmēram 132 l (SD 57) un relatīvi īss eliminācijas pusperiods (2 - 3 stundas). Farmakokinētikas parametru salīdzināšana piecu dienu terapijas kursā neuzrādīja pārmaiņas. Laukums zem līknes palielinājās aptuveni proporcionāli devas palielinājumam. Pēc atkārtotas devas ievadīšanas ik dienas novērota niecīga topotekāna uzkrāšanās vai tās nav bijis vispār, un nav pierādījumu par farmakokinētikas pārmaiņām pēc daudzām topotekāna devām. Preklīniskie pētījumi liecina, ka topotekāna piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir zema (35%) un sadalījums starp asins šūnām un plazmu gandrīz vienāds.

Biotransformācija

Topotekāna eliminācija cilvēkiem ir izpētīta tikai daļēji. Galvenais topotekāna klīrensa ceļš bija laktona gredzena hidrolīze par karboksilātu ar atvērtu gredzenu.

Metabolisma ceļā notiek < 10% no topotekāna eliminācijas. N-demetilmetabolīts, kurš šūnu pārbaudē uzrādījis vienādu vai mazāku aktivitāti nekā sākotnējā viela, ir atrasts urīnā, plazmā un fēcēs. Vidējā metabolīta un sākotnējās vielas AUC attiecība bija < 10% gan kopējam topotekānam, gan topotekāna laktonam. Urīnā atklāja topotekāna O-glikuronidācijas metabolītu un N-demetiltopotekānu.

Eliminācija

Kopējā atbrīvošanās no ar toopotekānu saistītām vielām pēc piecu topotekāna dienas devu lietošanas bija no 71% līdz 76% no i.v. ievadītās devas. Apmēram 51% izdalījās urīnā kā kopējais topotekāns un 3% izdalījās kā N-demetiltopotekāns. Kopējā topotekāna izdalīšanās ar fēcēm bija 18%, bet N -demetiltopotekāna izdalīšanās ar fēcēm - 1,7%. Kopumā N-demetilmetabolīts vidēji aizņēma mazāk nekā 7% (robežās no 4 līdz 9%) no kopējā ar topotekānu saistītā materiāla urīnā un fēcēs. Topotekāna-O-glikuronīds un N-demetiltopotekāna-O-glikuronīds urīnā bija mazāk nekā 2,0%.

In vitro pētījumu dati, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, norāda, ka veidojas neliels daudzums N-demetilēta-topotekāna. *In vitro* topotekāns neinhibē ne cilvēka P450 enzīmus CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A vai CYP4A, ne arī cilvēka citosola enzīmus dihidropirimidīna vai ksantīna oksidāzi.

Lietojot kombinācijā ar cisplatīnu (cisplatīns pirmajā dienā, topotekāns no pirmās līdz piektajai dienai), topotekāna klīrenss piektajā dienā bija samazinājies, salīdzinot ar pirmo dienu (19,1 l/h/m^2, salīdzinot ar 21,3 l/h/m^2 [n = 9]) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi
Plazmas klīrenss pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem (seruma bilirubīns no 1,5 līdz 10 mg/dl) samazinājās par apmēram 67%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Topotekāna eliminācijas pusperiods palielinājās par 30%, bet nebija redzamu izplatīšanās tilpuma pārmaiņu. Topotekāna (aktīvā un neaktīvā forma) kopējais plazmas klīrenss slimniekiem ar aknu funkcijas traucējumiem samazinājās tikai apmēram par 10%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem.

Nieru darbības traucējumi
Plazmas klīrenss pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 41 līdz 60 ml/min) samazinājās par apmēram 67%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Izplatīšanās tilpums bija nedaudz samazināts un tādējādi eliminācijas pusperiods palielinājās tikai par 14%. Slimniekiem ar vidēju nieru funkcijas traucējumu pakāpi topotekāna plazmas klīrenss samazinājās par

34%, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Vidējais eliminācijas pusperiods palielinājās no 1,9 stundām līdz 4,9 stundām.

Vecums/ķermeņa masa
Populāciju pētījumā vairākiem faktoriem, tai skaitā vecumam, ķermeņa masai un ascītam, nebija nozīmīgas ietekmes uz kopējo topotekāna (aktīvās un neaktīvās formas) klīrensu.

Pediatriskā populācija
Topotekāna farmakokinētika, lietojot zāles piecas dienas 30 minūšu ilgas infūzijas veidā, tika izvērtēta divos pētījumos. Viens pētījums ietvēra devas robežās no 1,4 līdz 2,4 mg/m^2 bērniem (no divu līdz 12 gadu vecumam, n = 18), pusaudžiem (no 12 līdz 16 gadu vecumam, n = 9), un jauniem pieaugušajiem (no 16 līdz 21 gadu vecumam, n = 9) ar refraktāriem norobežotiem audzējiem. Otrs pētījums ietvēra devas robežās no 2,0 līdz 5,2 mg/m^2 bērniem (n = 8), pusaudžiem (n = 3) un jauniem pieaugušajiem (n = 3) ar leikozi. Šajos pētījumos nebija būtiskas atšķirības topotekāna farmakokinētikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem un leikozi, bet dati ir pārāk ierobežoti, lai varētu izdarīt noteiktus secinājumus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

No darbības mehānisma izriet, ka topotekāns ir genotoksisks zīdītāju šūnām (peļu limfomas šūnas un cilvēka limfocīti) *in vitro* un peļu kaulu smadzeņu šūnām *in vivo*. Parādīts, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti žurkām un trušiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām topotekānam nebija ietekmes uz tēviņu vai mātīšu auglību, taču mātītēm tika novērota pārmērīga ovulācija un nedaudz pastiprināta augļu bojāeja pirms implantācijas.

Topotekāna kancerogenitāte nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Vīnskābe (E334)
Mannīts (E421)
Sālsskābe (E507)
Nātrija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav zināma.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakoniem
3 gadi.

Šķīdinātam un atšķaidītam šķīdumam
Produkts jālieto nekavējoties pēc izšķīdināšanas, jo tas nesatur antibakteriālus konservantus. Ja šķīdināšanas un atšķaidīšanas procedūra veikta stingri aseptiskos apstākļos (piemēram, laminārās gaisa plūsmas skapī), produkts jāizlieto (jāpabeidz infūzija) 12 stundu laikā istabas temperatūrā vai 24 stundu laikā pēc pirmās flakona aizdares caurduršanas, ja tas glabāts temperatūrā no 2° līdz 8°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

HYCAMTIN 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

I klases flintstikla flakons ar pelēku butilgumijas korķi un alumīnija izolāciju ar plastikāta drošības vāciņu, kas satur 1 mg topotekāna.

HYCAMTIN 1 mg pieejams iepakojumos pa 1 flakonam un 5 flakoniem.

HYCAMTIN 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

I klases flintstikla flakons ar pelēku butilgumijas korķi un alumīnija izolāciju ar plastikāta drošības vāciņu, kas satur 4 mg topotekāna.

HYCAMTIN 4 mg pieejams iepakojumos pa 1 flakonam un 5 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

HYCAMTIN 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

HYCAMTIN 1 mg flakonu saturs jāšķīdina 1,1 ml ūdens injekcijām. Tā kā flakons satur 10% virspildījumu, dzidrs izšķīdinātais šķīdums ir dzeltenā līdz dzeltenzaļganā krāsā un satur 1 mg topotekāna / 1 ml. Lai iegūtu beigu koncentrāciju no 25 līdz 50 mikrogrami/ml, nepieciešama tālāka pagatavotā šķīduma noteikta tilpuma atšķaidīšana ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdu vai 5% glikozi.

HYCAMTIN 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

HYCAMTIN 4 mg flakonu saturs jāšķīdina 4 ml ūdens injekcijām. Dzidrs izšķīdinātais šķīdums ir dzeltenā līdz dzeltenzaļganā krāsā un satur 1 mg topotekāna / 1 ml. Lai iegūtu beigu koncentrāciju no 25 līdz 50 mikrogrami/ml, nepieciešama tālāka pagatavotā šķīduma noteikta tilpuma atšķaidīšana ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdu vai 5% glikozi.

Jāievēro prasības par pareizu rīcību ar pretaudzēju zālēm un to iznīcināšanu, proti:
- personālam jābūt apmācītam zāļu šķīduma pagatavošanai;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- gatavojot šo zāļu šķīdumu, personālam jālieto aizsarglīdzekļi, tajā skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, nekavējoties skalojot ar lielu ūdens daudzumu;
- visi izlietotie līdzekļi, ieskaitot cimdus, jāievieto paaugstināta riska atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

HYCAMTIN 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

HYCAMTIN 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1996. gada 12. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 20 novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HYCAMTIN 0,25 mg cietās kapsulas
HYCAMTIN 1 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

HYCAMTIN 0,25 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 0,25 mg topotekāna (*topotecanum*) (hidrohlorīda veidā).

HYCAMTIN 1 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 1 mg topotekāna (*topotecanum*) (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

HYCAMTIN 0,25 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīgas, baltas līdz dzeltenbaltas kapsulas ar uzrakstu "HYCAMTIN" un "0.25 mg".

HYCAMTIN 1 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīgas, sārtas kapsulas ar uzrakstu "HYCAMTIN" un "1 mg".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

HYCAMTIN kapsulas indicētas lietošanai monoterapijā pieaugušiem pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēža (SŠPV) recidīvu, kuriem atkārtota ārstēšana ar pirmās rindas līdzekļiem nav uzskatāma par lietderīgu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

HYCAMTIN kapsulas jāordinē un to lietošana jāuzrauga ārstam ar pieredzi ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā.

Devas

Pirms pirmā topotekāna kursa uzsākšanas pacienta neitrofilo leikocītu skaitam sākumstāvoklī jābūt $\geq 1,5 \times 10^9$/l, trombocītu skaitam $\geq 100 \times 10^9$/l un hemoglobīna līmenim ≥ 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Sākumdeva
Ieteicamā HYCAMTIN kapsulu deva ir 2,3 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma dienā secīgi piecas dienas, ievērojot trīs nedēļu intervālu starp katra kursa sākumu. Ja ārstēšanas panesamība ir laba, to var turpināt līdz slimības progresēšanai (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Kapsula(s) jānorij vesela(s), tās nedrīkst sakost, lauzt vai dalīt.
Hycamtin kapsulas jālieto kopā ar pārtiku vai bez tās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Turpmākās devas
Topotekānu nedrīkst lietot atkārtoti, ja vien neitrofilo leikocītu skaits nav ≥ 1 x 10^9/l, trombocītu skaits ≥ 100 x 10^9/l un hemoglobīna līmenis ≥ 9 g/dl (pēc transfūzijas, ja nepieciešams).

Vispārpieņemtā onkoloģijas praksē, lai ārstētu neitropēniju, vai nu nozīmē topotekānu kopā ar citām zālēm (piem., G-CSF), vai arī samazina topotekāna devu, lai saglabātu neitrofilo leikocītu skaitu.

Ja izvēlas devas samazināšanu pacientiem ar smagu, septiņas dienas vai ilgāku neitropēniju (neitrofilo leikocītu skaits < 0,5 x 10^9/l) vai smagu neitropēniju, ko pavada drudzis vai infekcija, vai pacientiem, kam ārstēšana bija atlikta sakarā ar neitropēniju, deva ir jāsamazina par 0,4 mg/m^2/dienā-līdz 1,9 mg/m^2/dienā (vai turpmāk, ja nepieciešams, jāmazina līdz 1,5 mg/m^2/dienā).

Līdzīgi deva jāsamazina, ja trombocītu skaits ir zem 25 x 10^9/l. Klīniskos pētījumos topotekāna lietošana tika pārtraukta, ja tā deva bija jāmazina zem 1,5 mg/m^2/dienā.

Pacientiem, kuriem ir trešās vai ceturtās pakāpes caureja, turpmākajos ārstēšanas kursos deva ir jāsamazina par 0,4 mg/m^2/dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar otrās pakāpes caureju var būt nepieciešams ievērot tādus pašus devas samazināšanas norādījumus.

Ir svarīgi veikt proaktīvu caurejas ārstēšanu ar pretcaurejas līdzekļiem. Smagas caurejas gadījumā var būt perorāli vai intravenozi jāievada elektrolīti un šķidrums un jāpārtrauc topotekāna lietošana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas populācijas
Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Ieteicamā iekšķīgi lietota topotekāna monoterapijas deva pacientiem ar sīkšūnu plaušu vēzi un kreatinīna klīrensu robežās no 30 līdz 49 ml/min ir 1,9 mg/m^2/dienā piecas dienas pēc kārtas. Ja terapijas panesamība ir laba, sekojošajos ciklos devu var palielināt līdz 2,3 mg/m^2/dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ierobežoti dati par korejiešu izcelsmes pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 50 ml/min, liecina, ka var būt nepieciešama tālāka devas samazināšana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dati nav pietiekami, lai varētu sniegt ieteikumus pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 30 ml/min.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem HYCAMTIN kapsulu farmakokinētika nav īpaši pētīta. Dati par HYCAMTIN kapsulu lietošanu nav pietiekami, lai ieteiktu devu šai pacientu grupai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Gados vecāki cilvēki
Vispārējā efektivitāte pacientiem pēc 65 gadu vecuma un jaunākiem pieaugušiem pacientiem nav atšķīrusies. Taču divos pētījumos, kuros lietoja gan iekšķīgi lietojamu, gan intravenozi ievadāmu topotekānu, pacientiem pēc 65 gadu vecuma ar zāļu lietošanu saistīta caureja radās biežāk nekā pacientiem, kuru vecums nepārsniedza 65 gadus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Izteikti paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām;
- Barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- Smags kaulu smadzeņu nomākums pirms pirmā terapijas kursa uzsākšanas, ko apliecina neitrofilo leikocītu skaits < 1,5 x 10^9/l un/vai trombocītu skaits ≤ 100 x 10^9/l.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā toksicitāte ir atkarīga no devas, un regulāri jāveic pilna asins analīze, ieskaitot trombocītu skaita noteikšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var izraisīt smagu mielosupresiju. Saņemti ziņojumi par sepsi izraisošu mielosupresiju un letālu iznākumu sepses dēļ pacientiem, kas lietojuši topotekānu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Topotekāna inducēta neitropēnija var izraisīt neitropēnisku kolītu. Topotekāna klīniskajos pētījumos ir ziņots par neitropēniskā kolīta izraisītiem letāliem gadījumiem. Pacientiem, kuriem ir drudzis, neitropēnija un līdzīga veida sāpes vēderā, jāapsver neitropēniskā kolīta iespēja.

Topotekāns ir saistīts ar ziņojumiem par intersticiālu plaušu slimību (IPS), kas dažkārt bijusi fatāla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatā esošie riska faktori ietver IPS, plaušu fibrozi, plaušu vēzi, krūškurvja apstarošanu anamnēzē un pneimotoksisku vielu un/vai koloniju stimulējošu faktoru lietošanu. Pacienti ir jānovēro, vai nerodas plaušu simptomi, kas var liecināt par IPS (piem., klepus, drudzis, elpas trūkums un/vai hipoksija), un topotekāna lietošana jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta IPS diagnoze.

Topotekāna monoterapija un topotekāna kombinācija ar cisplatīnu bieži saistīta ar klīniski nozīmīgu trombocitopēniju. Tas jāņem vērā, parakstot HYCAMTIN, piemēram, ja tiek apsvērta terapija pacientiem ar paaugstinātu audzēja asiņošanas risku.

Kā sagaidāms, novājinātiem pacientiem (PS > 1) retāk rodas reakcija pret terapiju, bet biežāk – komplikācijas, piemēram, drudzis, infekcijas un sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā rūpīgi jānovērtē pacienta vispārējais stāvoklis (*Performance Status* jeb PS), lai pārliecinātos, ka tas nepasliktinās līdz PS 3.

Topotekāns tiek daļēji izvadīts caur nierēm, tādēļ nieru darbības traucējumi var pastiprināt topotekāna iedarbību. Nav noteikta ieteicamā iekšķīgi lietojamā topotekāna deva pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min. Topotekāna lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nelielam skaitam pacientu ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā no 1,5 līdz 10 mg/ml) topotekāns tika ievadīts intravenozi pa 1,5 mg/m^2/dienā piecas dienas katru trešo nedēļu. Tika novērota topotekāna klīrensa mazināšanās, taču dati nav pietiekami, lai noteiktu ieteicamo devu šai pacientu grupai. Topotekāna lietošanas pieredze pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā ≥ 10 mg/ml) nav pietiekama. Topotekāna lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Iekšķīgi lietojama topotekāna terapijas laikā ziņots par caureju, tai skaitā smagu caureju, kuras gadījumā nepieciešama hospitalizācija. Ar iekšķīgi lietotu topotekānu saistītā caureja var rasties vienlaikus ar šo zāļu izraisītu neitropēniju un tās sekām. Pirms zāļu lietošanas svarīgi ar pacientiem pārrunāt šīs blakusparādības un profilaktisku caurejas agrīno un visu izpausmju un simptomu ārstēšanu. Pretvēža terapijas ierosinātā caureja (PTIC) saistīta ar nozīmīgu saslimstību un var būt dzīvībai bīstama. Ja caureja rodas iekšķīgi lietojama topotekāna terapijas laikā, ārstam ieteicams caureju ārstēt agresīvi. Klīniskās vadlīnijās par agresīvu PTIC aprūpi ietverti īpaši ieteikumi par pārrunām ar pacientu un pacienta informētību, agrīnu pazīmju atpazīšanu, pretcaurejas līdzekļu un antibiotiku lietošanu, šķidruma patēriņa un uztura pārmaiņām, kā arī hospitalizācijas nepieciešamību (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Intravenoza topotekāna lietošana jāapsver šādos klīniskos gadījumos: nekontrolējama vemšana, rīšanas traucējumi, nekontrolējama caureja, klīniski stāvokļi un līdzekļi, kas var mainīt kuņģa un zarnu trakta kustīgumu un zāļu absorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi cilvēkiem *in vivo* nav veikti.

Topotekāns nenomāc cilvēka P450 enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Populācijas pētījumoā granisetrona, ondansetrona, morfija vai kortikosteroīdu lietošana vienlaikus ar topotekānu intravenozi nozīmīgi neietekmēja kopējā topotekāna (aktīvās un neaktīvās formas) farmakokinētiku.

Topotekāns ir gan ABCB1 (P-glikoproteīna), gan ABCG2 (BCRP) substrāts. Pierādīts, ka ABCB1 un ABCG2 inhibitoru lietošana vienlaikus ar iekšķīgi lietojamu topotekānu pastiprinājusi tā iedarbību.

Lietojot perorālo topotekānu kopā ar ciklosporīnu A (ABCB1, ABCC1 [MRP-1] un CYP3A4 inhibitoru), topotekāna AUC palielinājies aptuveni 2 – 2,5 reizes, salīdzinot ar kontroli.

Topotekānu lietojot iekšķīgi vienlaikus ar zināmiem ABCB1 vai ABCG2 inhibējošiem līdzekļiem, pacientiem rūpīgi jāuzrauga blakusparādību rašanās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kombinējot topotekānu ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, panesamības uzlabošanai var būt nepieciešama visu šo zāļu devas mazināšana. Tomēr, kombinējot ar platīnu saturošiem līdzekļiem, pastāv noteikta, no secības atkarīga mijiedarbība, kas atšķiras, ordinējot platīnu saturošas zāles topotekāna lietošanas pirmajā vai piektajā dienā. Ja cisplatīns vai karboplatīns tiek ordinēts topotekāna lietošanas pirmajā dienā, panesamības uzlabošanai jāordinē mazāka zāļu deva nekā tad, ja platīnu saturošu zāļu lietošana tiek sākta topotekāna lietošanas piektajā dienā. Pašlaik pieredze par perorāla topotekāna kombinēšanu ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem ir ierobežota.

Lietojot vienlaikus ar ranitidīnu, topotekāna farmakokinētika praktiski nemainījās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes / kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Preklīniskie pētījumi parādīja, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti un anomālijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpat kā citi citotoksiski līdzekļi, topotekāns var kaitēt auglim, tādēļ sievietēm fertilā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības topotekāna terapijas laikā.

Tāpat kā visos citotoksiskas ķīmijterapijas gadījumos, pacientiem, kurus ārstē ar topotekānu, jāiesaka pašiem vai viņu dzimumpartneriem lietot efektīvu pretapaugļošanās metodi.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar topotekānu laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.
Vīriešiem topotekāna lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neradīt bērnu.

Grūtniecība

Ja topotekāns tiek lietots grūtniecības laikā, vai topotekāna terapijas laikā iestājas grūtniecība, paciente jābrīdina par iespējamo kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Topotekāna lietošana ir kontrindicēta bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lai gan nav zināms, vai topotekāns izdalās mātes pienā cilvēkiem, uzsākot terapiju, barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām nav konstatēta topotekāna ietekme uz tēviņu vai mātīšu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Taču, tāpat kā citas citotoksiskas zāles, topotekāns ir genotoksisks, tādēļ nevar izslēgt tā ietekmi uz auglību, tai skaitā vīriešu auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ja ir nespēks un astēnija, vadot automašīnu vai apkalpojot iekārtas, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar sīkšūnu plaušu vēža recidīvu, devu limitējošais faktors perorāla topotekāna monoterapijā bija hematoloģiskā toksicitāte. Toksiskums bija paredzams un atgriezenisks. Nenovēroja nekādas kumulatīvu hematoloģisku vai nehematoloģisku toksisku reakciju pazīmes.

Norādītais hematoloģisko vai nehematoloģisko blakusparādību rašanās biežums atspoguļo ziņojumus par blakusparādībām, kas saistītas/iespējami saistītas ar perorālo topotekāna terapiju.

Blakusparādības ir uzskaitītas, klasificējot pa orgānu sistēmām un pēc absolūtā biežuma (visi ziņotie gadījumi). Biežuma klasifikācijai izmantoti šādi rādītāji: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Infekcija
Bieži	Sepse[1]
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Febrilā neitropēnija, neitropēnija (skatīt Kuņģa – zarnu trakta traucējumi), trombocitopēnija, anēmija, leikopēnija
Bieži	Pancitopēnija
Nav zināmi	Smaga asiņošana (saistībā ar trombocitopēniju)
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Hipersensitivitātes reakcija, ieskaitot izsitumus
Reti	Anafilaktiska reakcija, angioedēma, nātrene
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Anoreksija (kas var būt smaga)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Reti	Intersticiāla plaušu slimība (dažos gadījumos ar letālu iznākumu)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Slikta dūša, vemšana un caureja (visas šīs izpausmes var būt smagas), kas var izraisīt dehidratāciju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu)
Bieži	Sāpes vēderā[2], aizcietējums, mukozīts, dispepsija
Nav zināmi	Kuņģa-zarnu trakta perforācija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Alopēcija
Bieži	Nieze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nespēks
Bieži	Astēnija, pireksija, savārgums
Nav zināmi	Gļotādas iekaisums
[1] Ar topotekānu ārstētiem pacientiem ziņots par sepses izraisītiem nāves gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). [2] Saņemti ziņojumi, ka topotekāna ierosinātas neitropēnijas komplikācija bijis neitropēnisks kolīts, arī letāls neitropēnisks kolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).	

Iepriekš nosaukto blakusparādību sastopamības biežums ir potenciāli lielāks pacientiem ar sliktu vispārējo stāvokli (PS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati par drošumu balstīti uz apvienotu informāciju par 682 pacientiem ar recidivējošu plaušu vēzi, kas saņēmuši 2536 perorālas topotekāna monoterapijas kursus (275 pacienti ar recidivējošu sīkšūnu plaušu vēzi un 407 pacienti ar recidivējošu nesīkšūnu plaušu vēzi).

Hematoloģiskās

Neitropēnija
Smaga neitropēnija (ceturtā pakāpe - neitrofilu skaits < 0,5 x 10^9/l) radusies 32% pacientu 13% ārstēšanas kursu. Mediānais laiks līdz smagas neitropēnijas sākumam bija 12. diena, bet mediānais ilgums – septiņas dienas. 34% kursu ar smagu neitropēniju tā ilga > septiņas dienas. Pirmā kursa laikā rašanās biežums bija 20%, ceturtajā kursā smaga neitropēnija radās 8% gadījumu. Infekcija, sepse un neitropēnija ar drudzi radās atbilstoši 17%, 2% un 4% pacientu. Sepses dēļ nomira 1% pacientu. Saņemti ziņojumi par pancitopēniju. Augšanas faktori tika ievadīti 19% pacientu 8% kursu.

Trombocitopēnija
Smaga trombocitopēnija (ceturtā pakāpe - trombocītu skaits mazāks par < 10 x 10^9/l) radās 6% pacientu 2% kursu. Mediānais laiks līdz smagas trombocitopēnijas sākumam bija 15. diena, bet mediānais ilgums - 2,5 dienas. 18% kursu ar smagu trombocitopēniju tā ilga > septiņas dienas. Vidēja trombocitopēnija (trešā pakāpe - trombocītu skaits no 10,0 līdz 50,0 x 10^9/l) radās 29% pacientu 14% kursu. Trombocītu pārliešana tika veikta 10% pacientu 4% kursu. Ziņojumi par nozīmīgām trombocitopēnijas sekām, tai skaitā letāliem gadījumiem pēc audzēju asiņošanas, bija retāk.

Anēmija
Vidēji līdz smaga anēmija (trešās un ceturtās pakāpes - Hb ≤ 8,0 g/dl) radās 25% pacientu (12% kursu). Mediānais laiks līdz vidēji smagas vai smagas anēmijas sākumam bija 12. diena, bet mediānais ilgums – septiņas dienas. 46% kursu, kuros radās vidēji smaga vai smaga anēmija, ilga > septiņas dienas. Eritrocītu masas pārliešana tika veikta 30% pacientu (13% kursu). Eritropoetīns tika ievadīts 10% pacientu 8% kursu.

Nehematoloģiskās

Biežākās nehematoloģiskās blakusparādības bija slikta dūša (37%), caureja (29%), nespēks (26%), vemšana (24%), alopēcija (21%) un anoreksija (18%). Visi gadījumi norādīti neatkarīgi no saistītās cēlonības. Smagu gadījumu (trešā un ceturtā 3./4. CTC pakāpe), kas saistīti / iespējami saistīti ar topotekāna lietošanu, biežums bija: caureja 5% (skatīt 4.4. apakšpunktu), nespēks 4%, vemšana 3%, slikta dūša 3% un anoreksija 2%.

Kopējais ar zālēm saistītas caurejas biežums bija 22%, tai skaitā 4% gadījumu ar trešās pakāpes un 0,4% gadījumu ar ceturtās pakāpes caureju. Ar zālēm saistīta caureja daudz biežāk radās pacientiem ≥ 65 gadu vecuma (28%) nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam (19%).

Pilnīga alopēcija, kas saistīta/iespējami saistīta ar topotekāna lietošanu, radās 9% pacientu, bet daļēja alopēcija, kas saistīta/iespējami saistīta ar topotekāna lietošanu, - 11% pacientu.

Ar nehematoloģiskām blakusparādībām saistītie terapeitiskie pasākumi bija pretvemšanas līdzekļi, ko lietoja 47% pacientu 38% kursu, un līdzekļi pret caureju, ko lietoja 15% pacientu 6% kursu. 5-HT3 antagonistu lietoja 30% pacientu 24% kursu. Loperamīdu lietoja 13% pacientu 5% kursu. Vidējais laiks līdz otrās pakāpes vai stiprākas caurejas sākumam bija deviņas dienas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem, kuri ārstēti ar intravenozu topotekānu (līdz 10 reizēm pārsniedzot ieteikto devu) un topotekāna kapsulām (līdz 5 reizēm pārsniedzot ieteikto devu), ir ziņots par pārdozēšanu. Novērotās pazīmes un simptomi pēc pārdozēšanas atbilda zināmajām nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar topotekānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Galvenās pārdozēšanas komplikācijas ir kaulu smadzeņu nomākums un mukozīts. Turklāt ir ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni intravenozas topotekāna pārdozēšanas gadījumā.

Antidots topotekāna pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Turpmākai ārstēšanai jāatbilst klīniskajām indikācijām vai nacionālā toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tādi pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, augu alkaloīdi un citi dabiskas izcelsmes līdzekļi, ATĶ kods: L01CE01.

Darbības mehānisms

Topotekāna pretvēža iedarbība ietver topoizomerāzes-1 (enzīms, kas cieši saistīts ar DNS replikāciju, jo atslābina torsijas (sagriešanās) spriegumu pirms kustīgās replikācijas "dakšas") inhibēšanu. Topotekāns inhibē topoizomerāzi-1, stabilizējot kovalento enzīma un pavedienos sadalītās DNS kompleksu, kas ir katalīzes starpprodukts. Šūnu līmenī topoizomerāzes-1 inhibīcijas sekas ir ar proteīniem saistīta vienpavediena DNS pārtrūkšana.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sīkšūnu plaušu vēža recidīvs
III fāzes pētījumā (pētījums 478) tika salīdzināts iekšķīgi lietojamais topotekāns kopā ar labāko uzturošo aprūpi (BSC) (n = 71) un BSC viena pati (n = 70) pacientiem, kam pēc pirmās rindas terapijas saņemšanas attīstījās recidīvs (mediānais progresēšanas laiks [TTP] kopš pirmās rindas terapijas: 84 dienas iekšķīgi lietojama topotekāna pluss BSC saņēmējiem, 90 dienas – tikai BSC saņēmējiem), un kam atkārtota intravenoza ķīmijterapija netika uzskatīta par lietderīgu. Pacientiem iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma tikai BSC (Log-rank testa p = 0,0140). Nestandartizētā riska attiecība iekšķīgi lietojamā topotekāna un BSC grupā, salīdzinot ar grupu, kurā tika lietota tikai BSC, bija 0,64 (95% TI: 0,45; 0,90). Dzīvildzes mediāna pacientiem, kas tika ārstēti ar topotekānu pluss BSC bija 25,9 nedēļas (95% TI 18,3; 31,6), salīdzinot ar 13,9 nedēļām (95% TI 11,1; 18,6) pacientiem, kas saņēma tikai BSC (p = 0,0104).

Pacientu pašu ziņojumi par simptomiem, izmantojot nemaskētu vērtējumu liecināja par pastāvīgu simptomu uzlabošanās tendenci iekšķīgi lietojamā topotekāna pluss BSC grupā.

Lai salīdzinātu iekšķīgi lietojama un intravenozi ievadīta topotekāna efektivitāti pacientiem, kuriem radies recidīvs ≥ 90 dienu pēc viena iepriekšēja ķīmijterapijas kursa, tika veikts viens II fāzes pētījums (Pētījums 065) un viens III fāzes pētījums (Pētījums 396) (skatīt 1. tabulu). Pacientu pašu ziņojumos pēc nemaskētu simptomu skalas vērtējuma abos šajos pētījumos gan iekšķīgi lietojamais, gan intravenozi ievadāmais topotekāns tika saistīts ar līdzīgu simptomu mazināšanos pacientiem ar jutīgu sīkšūnu plaušu vēža recidīvu.

1. tabula. Kopsavilkums par dzīvildzi, atbildes reakcijas rādītāju un laiku līdz progresēšanai SŠPV slimniekiem, kas saņēmuši iekšķīgi lietojamu vai intravenozi ievadāmu topotekānu

	Pētījums 065		**Pētījums 396**	
	Iekšķīgi lietots topotekāns	**Intravenozi ievadīts topotekāns**	**Iekšķīgi lietots topotekāns**	**Intravenozi ievadīts topotekāns**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Dzīvildzes mediāna (nedēļas) (95% TI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Riska attiecība (95% TI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Atbildes reakcijas rādītājs (%) (95% TI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Atbildes reakcijas rādītāja starpība (95% TI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediānais laiks līdz progresēšanai (nedēļas) (95% TI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Riska attiecība (95% TI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = kopējais ārstēto pacientu skaits.
TI = ticamības intervāls.

Pediatriskā populācija
Perorāli lietota topotekāna drošums un efektivitāte pediatriskiem pacientiem nav noskaidrota.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Topotekāna farmakokinētika vēža pacientiem vērtēta pēc tā iekšķīgas lietošanas pa 1,2 līdz 3,1 mg/m^2/dienā un 4 mg/m^2/dienā ik dienas piecas dienas. Perorālā topotekāna (kopējā daudzuma un laktona) biopieejamība cilvēkiem ir aptuveni 40%. Kopējā topotekāna (proti, laktona un karboksilāta formas) un topotekāna laktona (aktīvās formas) koncentrācija plazmā sasniedz maksimumu pēc atbilstoši aptuveni 2,0 stundām un 1,5 stundām, bet mazinās bieksponenciāli ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 3,0 - 6,0 stundas. Kopējā iedarbība (AUC) palielinās aptuveni proporcionāli devas pieaugumam. Pēc atkārtotas devas ievadīšanas ik dienas novērota niecīga topotekāna uzkrāšanās vai tās nav bijis vispār, un nav pierādījumu par FK pārmaiņām pēc daudzām topotekāna devām. Preklīniskie pētījumi liecina, ka topotekāna piesaistīšanās pie plazmas proteīniem ir zema (35%) un sadalījums starp asins šūnām un plazmu gandrīz vienāds.

Biotransformācija

Galvenais topotekāna klīrensa ceļš ir laktona gredzena hidrolīze par karboksilātu ar atvērtu gredzenu. Bez hidrolīzes topotekāna klīrenss notiek galvenokārt caur nierēm, un neliela daļa savienojuma tiek metabolizēta līdz N-demetilmetabolītam (SB-209780), kas atrasts urīnā, plazmā un izkārnījumos.

Eliminācija

Kopējais atgūtais ar topotekānu saistītā materiāla daudzums pēc piecām topotekāna dienas devām bija no 49 līdz 72% (vidēji 57%) ievadītās perorālās devas. Ar urīnu aptuveni 20% tika izvadīti kopējā topotekāna formā, bet 2% --kā N-demetiltopotekāns. Ar izkārnījumiem tika izvadīti 33% kopējā topotekāna formā un 1,5% N-demetiltopotekāna formā. Kopumā N-demetilmetabolīts vidēji veidoja mazāk nekā 6% (intervāls 4-8%) visa ar topotekānu saistīta materiāla urīnā un izkārnījumos. Urīnā konstatēti gan topotekāna, gan N-demetiltopotekāna O-glikuronīdi. Vidējā metabolīta un sākotnējās vielas AUC attiecība plazmā bija mazāk nekā 10% gan kopējai topotekāna formai, gan topotekāna laktonam.

In vitro topotekāns neinhibē ne cilvēka P450 enzīmus CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A vai CYP4A, ne arī cilvēka citosola enzīmus dihidropirimidīna vai ksantīna oksidāzi.

Pēc ABCB1 (P-gp) un ABCG2 (BCRP) inhibitora elakridara (GF120918) pa 100 līdz 1 000 mg ievadīšanas kopā ar perorālu topotekānu, topotekāna laktona un kopējā topotekāna $AUC_{0-\infty}$ palielinājās aptuveni 2,5 reizes (norādījumus skatīt 4.5. apakšpunktā).

Perorāla ciklosporīna A (pa 15 mg/kg), transportproteīnu ABCB1 (P-gp) un ABCG1 (MRP-1), kā arī metabolisma enzīma CYP3A4 inhibitora lietošana četru stundu laikā pēc iekšķīgas topotekāna lietošanas palielina pēc devas normalizētu topotekāna laktona un kopējā topotekāna AUC0-24h atbilstoši aptuveni 2,0 un 2,5 reizes (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot pēc maltītes ar lielu tauku daudzumu un tukšā dūšā, iedarbības apjoms praktiski neatšķīrās, bet t-max aizkavējās no 1,5 līdz 3 stundām (topotekāna laktonam) un no trīs līdz četrām stundām (kopējam topotekānam).

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi
Iekšķīgi lietojama topotekāna farmakokinētika pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem nav pētīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Krusteniska pētījuma analīze liecina, ka topotekāna laktona (aktīvās daļas, kas rodas pēc topotekāna lietošanas) iedarbība pavājinātas nieru darbības gadījumā palielinās. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu vairāk nekā 80 ml/min, no 50 līdz 80 ml/min un no 30 līdz 49 ml/min ģeometriski vidējās atbilstoši topotekāna laktona devai koriģētās $AUC_{(0-\infty)}$ vērtības bija attiecīgi 9,4, 11,1 un 12,0 ng*h/ml. Šajā analīzē kreatinīna klīrensu aprēķināja, izmantojot Kokrofta-Golta (*Cockcroft-Gault*) metodi. Līdzīgus rezultātus ieguva, ja glomerulārās filtrācijas ātruma (ml/min) aprēķināšanai izmantoja ķermeņa masai pielāgotu MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*- Diētas modifikācija nieru slimību gadījumā) formulu. Topotekāna efektivitātes/drošuma pētījumos iekļāva pacientus, kuriem kreatinīna klīrenss bija > 60 ml/min. Līdz ar to parastas sākumdevas lietošanu pacientiem ar nedaudz pavājinātu nieru darbību uzskata par apstiprinātu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Korejiešu izcelsmes pacientiem ar nieru darbības traucējumiem iedarbība kopumā bija izteiktāka nekā ne-aziātu izcelsmes pacientiem ar tādas pašas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Korejiešu izcelsmes pacientiem ar kreatinīna klīrensu vairāk nekā 80 ml/min, no 50 līdz 80 ml/min un no 30 līdz 49 ml/min ģeometriski vidējās atbilstoši topotekāna laktona devai koriģētās $AUC_{(0-\infty)}$ vērtības bija attiecīgi 7,9, 12,9 un 19,7 ng*h/ml (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Dati par citiem aziātu izcelsmes pacientiem (nevis korejiešiem) ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Dzimums
Vairāku pētījumu analīze par 217 pacientiem ar progresējušu norobežotu audzēju liecina, ka dzimums neietekmē HYCAMTIN kapsulu farmakokinētiku klīniski nozīmīgā pakāpē.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

No darbības mehānisma izriet, ka topotekāns ir genotoksisks zīdītāju šūnām (peļu limfomas šūnas un cilvēka limfocīti) *in vitro* un peļu kaulu smadzeņu šūnām *in vivo*. Parādīts, ka topotekāns izraisa embriofetālu letalitāti žurkām un trušiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām topotekānam nebija ietekmes uz tēviņu vai mātīšu auglību, taču mātītēm tika novērota pārmērīga ovulācija un nedaudz pastiprināta augļu bojāeja pirms implantācijas.

Topotekāna kancerogenitāte nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

HYCAMTIN 0,25 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs
Hidrogenēta augu eļļa
Glicerilmonostearāts

Kapsulas apvalks
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)

Izolējošā lente
Želatīns

Melnā tinte
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Šellaka
Bezūdens etilspirts – sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā
Propilēnglikols
Izopropilspirts
Butanols
Koncentrēts amonjaka šķīdums
Kālija hidroksīds

HYCAMTIN 1 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs
Hidrogenēta augu eļļa
Glicerīna monostearāts

Kapsulas apvalks
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Izolējošā lente
Želatīns

Melnā tinte
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Šellaka
Bezūdens etilspirts – sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā
Propilēnglikols
Izopropilspirts
Butanols
Koncentrēts amonjaka šķīdums
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2ºC-8ºC).

Nesasaldēt.

Blisteriepakojumu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balts polivinilhlorīda / polihlortrifluoretilēna blisteris, kas noslēgts ar alumīnija / polietilēntereftalāta (PET) / papīra folijas pārklājumu. Blisteri ir cieši noslēgti ar bērniem neatveramu pārklājumu.

Katrs blisteris satur 10 kapsulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

HYCAMTIN kapsulas nedrīkst atvērt vai lauzt.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

HYCAMTIN 0,25 mg cietās kapsulas

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg cietās kapsulas

EU/1/96/027/007

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1996. gada 12. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 20. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spānija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

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

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

cietās kapsulas
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spānija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HYCAMTIN 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
topotecanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Saskaņā ar norādījumiem izšķīdinot kopējo flakona aktīvās vielas daudzumu, rodas koncentrācija 1 mg aktīvās vielas / 1 ml šķīduma (skat. lietošanas instrukciju).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā arī: vīnskābe (E334), mannīts (E421), sālsskābe (E507), nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izšķīdināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

BRĪDINĀJUMS: Citotoksisks līdzeklis, jāievēro īpaši norādījumi par rīkošanos (skatīt Lietošanas instrukciju).

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/027/005	1 x 1 mg flakons
EU/1/96/027/004	5 x 1 mg flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

HYCAMTIN 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
topotecanum
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 mg flakons

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HYCAMTIN 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
topotecanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Saskaņā ar norādījumiem izšķīdinot kopējo flakona aktīvās vielas daudzumu, rodas koncentrācija 1 mg aktīvās vielas / 1 ml šķīduma (skat. lietošanas instrukciju).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā arī: vīnskābe (E334), mannīts (E421), sālsskābe (E507), nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 x 4 mg
5 x 4 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izšķīdināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

BRĪDINĀJUMS: Citotoksisks līdzeklis, īpaši jāievēro norādījumi par rīkošanos (skatīt Lietošanas instrukciju).

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/027/003	1 x 4 mg flakons
EU/1/96/027/001	5 x 4 mg flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

HYCAMTIN 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
topotecanum
i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 mg flakons

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HYCAMTIN 0,25 mg cietās kapsulas
topotecanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur topotekāna hidrohlorīdu, kas atbilst 0,25 mg topotekāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

10 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

HYCAMTIN kapsulas nedrīkst atvērt vai lauzt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

BRĪDINĀJUMS: Citotoksisks līdzeklis, jāievēro īpaši norādījumi par rīkošanos (skatīt Lietošanas instrukciju).

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/027/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

hycamtin 0,25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HYCAMTIN 0,25 mg cietās kapsulas
topotecanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HYCAMTIN 1 mg cietās kapsulas
topotecanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur topotekāna hidrohlorīdu, kas atbilst 1 mg topotekāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

10 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

HYCAMTIN kapsulas nedrīkst atvērt vai lauzt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

BRĪDINĀJUMS: Citotoksisks līdzeklis, jāievēro īpaši norādījumi par rīkošanos (skatīt Lietošanas instrukciju).

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/96/027/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

hycamtin 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

HYCAMTIN 1 mg cietās kapsulas
topotecanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Hycamtin 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Hycamtin 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
topotecanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Hycamtin un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hycamtin lietošanas
3. Kā lietot Hycamtin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hycamtin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Hycamtin un kādam nolūkam to lieto

Hycamtin palīdz iznīcināt audzējus. Slimnīcas ārsts vai medicīnas māsa ievadīs Jums zāles vēnā infūzijas veidā.

Hycamtin lieto, lai ārstētu:
- **olnīcu vēzi vai sīkšūnu plaušu vēzi**, kas atkārtojas pēc ķīmijterapijas;
- **progresējošu dzemdes kakla vēzi**, ja ķirurģiska vai staru terapija nav iespējama. Dzemdes kakla vēža ārstēšanai Hycamtin lieto kombinācijā ar citām zālēm, ko sauc par *cisplatīnu*.

Jūsu ārsts kopā ar Jums izlems, vai ārstēšana ar Hycamtin ir labāka nekā turpmāka ārstēšana ar sākotnējo ķīmijterapiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Hycamtin lietošanas

Nelietojiet Hycamtin šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret topotekānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūsu asins šūnu skaits ir pārāk mazs. Ārsts Jums pateiks, vai šis ir tas gadījums, pamatojoties uz Jūsu pēdējo asins analīžu rezultātiem.

Pastāstiet savam ārstam, ja jebkas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms sākat lietot šīs zāles Jūsu ārstam jāzina:
- ja Jums ir kādas nieru vai aknu saslimšanas. Jums paredzētā Hycamtin deva var būt jāpielāgo;
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Skatiet sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti";
- ja Jūs plānojat kļūt par bērna tēvu. Skatiet sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti".

Pastāstiet savam ārstam, ja jebkas no minētā attiecas uz Jums.

Citas zāles un Hycamtin
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkurus augu preparātus vai zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Neaizmirstiet pastāstīt savam ārstam, ja sākat lietot kādas citas zāles Hycamtin lietošanas laikā.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Hycamtin lietošana nav ieteicama grūtniecēm. Tas var nodarīt kaitējumu bērnam, kas ieņemts pirms ārstēšanas, tās laikā vai drīz pēc tās. Ārstēšanas ar Hycamtin laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Lūdziet padomu ārstam. Nemēģiniet palikt stāvoklī, kamēr ārsts Jums nav teicis, ka tas ir droši.

Vīriešiem Hycamtin lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neradīt bērnu. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jālūdz ārstam padoms par ģimenes plānošanu vai terapiju. Ja ārstēšanas laikā Jūsu partnerei iestājas grūtniecība, nekavējoties par to pastāstiet savam ārstam.

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja Jūs ārstē ar Hycamtin. Neatsāciet bērna barošanu ar krūti, līdz ārsts Jums nepasaka, ka to darīt ir droši.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Hycamtin cilvēkam var radīt nogurumu. Ja jūtaties noguris vai Jums ir nespēks, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Hycamtin satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā,- būtībā tās ir "nātriju nesaturošas". Ja Jūsu ārsts Hycamtin atšķaidīšanai izmanto parastā sāls šķīdumu, saņemtā nātrija deva var būt lielāka.

3. Kā lietot Hycamtin

Hycamtin devas lielumu, ko Jūs saņemsiet, noteiks Jūsu ārsts, pamatojoties uz:
- Jūsu ķermeņa laukuma lielumu (kvadrātmetros mērīts virsmas laukums),
- asins analīžu rezultātiem, kas izdarīti pirms ārstēšanas,
- slimību, kas tiek ārstēta.

Parastā deva
- **Olnīcu un sīkšūnu plaušu vēža gadījumā**: 1,5 mg uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma dienā. Jūs saņemsiet ārstēšanu reizi dienā piecas dienas. Parasti šo ārstēšanas kursu atkārto ik pēc 3 nedēļām.
- **Dzemdes kakla vēža gadījumā**: 0,75 mg uz kvadrātmetru ķermeņa virsmas laukuma dienā. Jūs saņemsiet ārstēšanu reizi dienā trīs dienas. Parasti šo ārstēšanas kursu atkārto ik pēc 3 nedēļām. **Dzemdes kakla vēža ārstēšanā** Hycamtin kombinē ar citām zālēm, ko sauc par *cisplatīnu*. Jūsu ārsts noteiks Jums pareizu *cisplatīna* devu.

Ārstēšana var atšķirties atkarībā no Jūsu regulāri veikto asins analīžu rezultātiem.

Kā Hycamtin lieto
Ārsts vai medicīnas māsa Hycamtin ievadīs infūzijas veidā Jūsu rokā, kas ilgst apmēram 30 minūtes.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas blakusparādības: pastāstiet savam ārstam
Šīs **ļoti biežās** blakusparādības var rasties **vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Hycamtin:
- **infekcijas pazīmes:** Hycamtin var samazināt balto asinsķermenīšu skaitu un Jūsu organisma pretestību infekcijām. Tas var pat apdraudēt dzīvību. Pazīmes ir šādas:
  - drudzis;
  - vispārējā stāvokļa būtiska pasliktināšanās;

  - lokāli simptomi, piemēram, rīkles iekaisums vai urinācijas traucējumi (piemēram, dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, kas var liecināt par urīnceļu infekciju);
- dažreiz stipras sāpes vēderā, drudzis un, iespējams, caureja (retos gadījumos ar asinīm) var būt zarnu iekaisuma (*kolīta*) pazīmes.

Šī **retā** blakusparādība var būt **līdz pat vienam no 1 000 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Hycamtin:
- **plaušu iekaisums** (*intersticiāla plaušu slimība*): Jums ir lielāks risks, ja Jums jau ir plaušu slimība, ja Jums ir bijusi staru terapija plaušām, vai Jūs iepriekš esat lietojis zāles, kuras izraisa plaušu bojājumu. Pazīmes ir:
  - elpošanas grūtības;
  - klepus;
  - drudzis.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm vai kāds no šiem stāvokļiem, jo Jums var būt nepieciešama ārstēšanās slimnīcā.

Ļoti biežas blakusparādības
Tās var būt **vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Hycamtin:
- vispārējs vājums un nogurums (pārejoša *anēmija*). Dažos gadījumos Jums var būt nepieciešama asins pārliešana;
- neparasti zilumi vai asiņošana, ko izraisa asinsreci nodrošinošo šūnu skaita samazināšanās asinīs. Tas var izraisīt stipru asiņošanu no relatīvi neliela ievainojuma, piemēram, sīka iegriezuma. Retos gadījumos tas var radīt smagāku asiņošanu (*hemorāģiju*). Jautājiet padomu savam ārstam, kā samazināt asiņošanas risku;
- ķermeņa masas samazināšanās un apetītes zudums (*anoreksija*), nogurums, vājums;
- slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, aizcietējums;
- mutes dobuma, mēles vai smaganu iekaisums un čūlas;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis);
- matu izkrišana.

Biežas blakusparādības
Tās var būt **līdz pat vienam no 10 cilvēkiem,** kas ārstēti ar Hycamtin:
- alerģija vai *paaugstinātas jutības* reakcijas (arī izsitumi);
- dzeltena āda;
- slikta pašsajūta;
- niezes sajūta.

Retas blakusparādības
Tās var būt **līdz vienam no 1 000 cilvēkiem,** kas ārstēti ar Hycamtin:;
- smagas alerģiskas vai *anafilaktiskas* reakcijas;
- pietūkums, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās (*angioneirotiskā tūska*);
- vieglas sāpes un iekaisums injekcijas vietā;
- niezoši izsitumi (jeb *nātrene*).

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms
Dažām blakusparādībām sastopamības biežums nav zināms (gadījumi no spontāniem ziņojumiem un sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- stipras sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana ar asinīm, melni vai asiņaini izkārnījumi (iespējamie kuņģa-zarnu trakta perforācijas simptomi);
- čūlas mutē, apgrūtināta rīšana, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja, asiņaini izkārnījumi (iespējamās mutes, kuņģa un/vai zarnu iekšējās sieniņas iekaisuma [gļotādas iekaisums] pazīmes un simptomi).

Ja Jums tiek ārstēts dzemdes kakla vēzis, Jums var rasties blakusparādības, ko izraisījušas otras zāles (*cisplatīns*), kuras Jūs lietojat reizē ar Hycamtin. Šīs blakusparādības aprakstītas cisplatīna lietošanas instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar **ārstu vai farmaceitu**. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Hycamtin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles paredzētas vienreizējai lietošanai. Pēc atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja nelieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks un nosacījumi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība. Ja šķīdināšanas un atšķaidīšanas procedūra veikta stingri aseptiskos apstākļos (piemēram, laminārās gaisa plūsmas skapī), produkts jāizlieto (jāpabeidz infūzija) 24 stundu laikā pēc pirmās flakona aizdares caurduršanas, ja tas glabāts temperatūrā no 2°C - 8°C.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām citotoksiskiem materiāliem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hycamtin satur
- **Aktīvā viela ir** topotekāns. Katrs flakons satur 1 mg vai 4 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).
- **Citas sastāvdaļas ir:** vīnskābe (E334), mannīts (E421), sālsskābe (E507) un nātrija hidroksīds.

Hycamtin ārējais izskats un iepakojums
Hycamtin ir pulveris intravenoza infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.
Tas pieejams iepakojumā, kas satur vienu vai piecus stikla flakonus; katrs flakons satur 1 vai 4 mg topotekāna.
Pulveris ir jāizšķīdina un jāatšķaida pirms infūzijas.
Flakonā esošais pulveris, izšķīdinot saskaņā ar norādījumiem, rada koncentrāciju 1 mg aktīvās vielas / 1 ml šķīduma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

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

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

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.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

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

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

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

România
Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureș
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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Norādījumi par Hycamtin izšķīdināšanu, uzglabāšanu un atkritumu likvidēšanu

Izšķīdināšana
Hycamtin 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jāizšķīdina 1,1 ml ūdens injekcijām, lai nodrošinātu topotekāna koncentrāciju 1 mg/ml.
Hycamtin 4 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai jāizšķīdina 4 ml ūdens injekcijām, lai nodrošinātu topotekāna koncentrāciju 1 mg/ml.

Jāveic turpmāka atšķaidīšana. Lai iegūtu beigu koncentrāciju no 25 līdz 50 mikrogrami/ml, atbilstoši pagatavots šķīduma tilpums jāatšķaida **vai nu** ar 0,9% nātrija hlorīda intravenozo infūziju šķīdumu, **vai** ar 5% glikozes intravenozo infūziju šķīdumu.

Pagatavotā šķīduma uzglabāšana
Pēc šķīduma sagatavošanas infūzijai tas nekavējoties jāizlieto. Ja izšķīdināšana ir izdarīta stingri aseptiskos apstākļos, Hycamtin infūziju var veikt 12 stundu laikā, ja šķīdums uzglabāts istabas temperatūrā (vai 24 stundu laikā, ja šķīdums uzglabāts 2-8°C temperatūrā).

Sagatavošana lietošanai un iznīcināšana
Jāievēro parastās prasības par pareizu rīkošanos ar pretaudzēju zālēm un to iznīcināšanu:
- personālam jābūt apmācītam zāļu šķīduma pagatavošanai;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- gatavojot šo zāļu šķīdumu, personālam jālieto aizsarglīdzekļi, tajā skaitā maska, aizsargbrilles un cimdi;
- visi ievadīšanai vai tīrīšanai izmantotie līdzekļi, ieskaitot cimdus, jāievieto paaugstināta riska atkritumu maisos iznīcināšanai augstā temperatūrā;
- ja zāles nejauši nokļūst uz ādas vai acīs, to novērš, nekavējoties skalojot ar lielu ūdens daudzumu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Hycamtin 0,25 mg cietās kapsulas
Hycamtin 1 mg cietās kapsulas
topotecanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Hycamtin un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Hycamtin lietošanas
3. Kā lietot Hycamtin
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hycamtin
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Hycamtin un kādam nolūkam to lieto

Hycamtin palīdz iznīcināt audzējus.

Hycamtin lieto, lai ārstētu sīkšūnu plaušu vēzi, kas pēc ķīmijterapijas radies atkārtoti.

Jūsu ārsts kopā ar Jums izlems, vai ārstēšana ar Hycamtin ir labāka nekā turpmāka ārstēšana ar sākotnējo ķīmijterapiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Hycamtin lietošanas

Nelietojiet Hycamtin šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret topotekānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūsu asins šūnu skaits ir pārāk mazs. Ārsts Jums pateiks, vai šis ir tas gadījums, pamatojoties uz Jūsu pēdējo asins analīžu rezultātiem.

Pastāstiet savam ārstam, ja jebkas no minētā attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms sākat lietot šīs zāles Jūsu ārstam jāzina:
- ja Jums ir kādas nieru vai aknu saslimšanas. Jums paredzētā Hycamtin deva var būt jāpielāgo;
- ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Skatiet sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti";
- ja Jūs plānojat kļūt par bērna tēvu. Skatiet sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti".

Pastāstiet savam ārstam, ja jebkas no minētā attiecas uz Jums.

Citas zāles un Hycamtin
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkurus augu preparātus vai zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Pastāv lielāks nevēlamu blakusparādību risks nekā parasti, ja Jūs lietojat arī ciklosporīnu A. Ja vienlaikus lietojat abas šīs zāles, Jūs tiksiet rūpīgi uzraudzīts.

Neaizmirstiet pastāstīt savam ārstam, ja sākat lietot kādas citas zāles Hycamtin lietošanas laikā.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Hycamtin lietošana nav ieteicama grūtniecēm. Tas var nodarīt kaitējumu bērnam, kas ieņemts pirms ārstēšanas, tās laikā vai drīz pēc tās. Ārstēšanas ar Hycamtin laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Lūdziet padomu ārstam. Nemēģiniet palikt stāvoklī, kamēr ārsts Jums nav teicis, ka tas ir droši.

Vīriešiem Hycamtin lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neradīt bērnu. Vīrietim, kas vēlas kļūt par tēvu, jālūdz ārstam padoms par ģimenes plānošanu vai terapiju. Ja ārstēšanas laikā Jūsu partnerei iestājas grūtniecība, nekavējoties par to pastāstiet savam ārstam.

Nebarojiet bērnu ar krūti, ja Jūs ārstē ar Hycamtin. Neatsāciet bērna barošanu ar krūti, līdz ārsts Jums nepasaka, ka to darīt ir droši.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Hycamtin cilvēkam var radīt nogurumu. Ja jūtaties noguris vai Jums ir nespēks, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

Hycamtin satur etilspirtu
Šīs zāles satur nelielu daudzumu etilspirta (alkohola).

3. Kā lietot Hycamtin

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kapsulas jānorij veselas, tās nedrīkst sakost, lauzt vai dalīt.

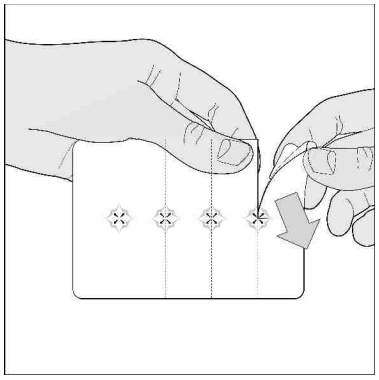
Hycamtin devu (un kapsulu skaitu), ko Jūs saņemsiet, noteiks Jūsu ārsts, pamatojoties uz:
- Jūsu ķermeņa laukuma lielumu (kvadrātmetros mērīts virsmas laukums),
- asins analīžu rezultātiem, kas izdarīti pirms ārstēšanas.

Jums parakstītais kapsulu skaits jānorij viss uzreiz, vienu reizi dienā piecas dienas.

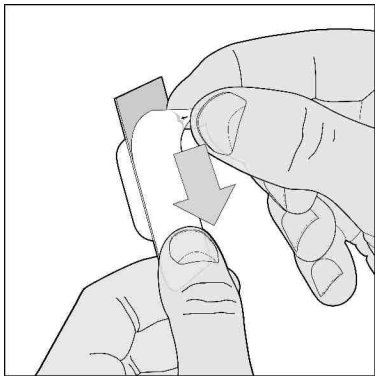
Hycamtin kapsulas nedrīkst atvērt vai lauzt. Ja kapsulas ir bojātas vai no tām sūcas šķidrums, Jums nekavējoties rūpīgi jānomazgā rokas ar ziepēm un ūdeni. Ja kapsulā esošais šķidrums nonāk acīs, tās nekavējoties jāskalo tekošā ūdenī vismaz 15 minūtes. Sazinieties ar savu ārstu/veselības aprūpes speciālistu, ja šķidrums nokļuvis acīs vai Jums rodas ādas reakcija.

Kapsulas izņemšana
Šīs kapsulas ir īpašā iepakojumā, lai bērns tās nevarētu izņemt.

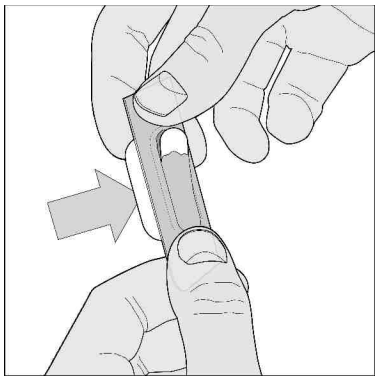
1. **Atdaliet vienu kapsulu:** plēsiet pa perforēto līniju, lai no plāksnītes atdalītu vienu kapsulas "kabatiņu".



2. **Atplēsiet ārējo slāni:** satverot aiz krāsainā stūrīša, noplēsiet to no "kabatiņas".



3. **Izspiediet kapsulu:** saudzīgi izspiediet vienu kapsulas galu cauri folijas slānim.



Ja esat lietojis Hycamtin vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis pārāk daudz kapsulu vai bērns nejauši norijis Jūsu zāles, nekavējoties lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam.

Ja esat aizmirsis lietot Hycamtin
Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Jums jālieto nākamā deva paredzētajā laikā.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas blakusparādības: pastāstiet savam ārstam
Šīs **ļoti biežās** blakusparādības var rasties **biežāk nekā vienam no 10 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Hycamtin:

- **infekcijas pazīmes:** Hycamtin var samazināt leikocītu skaitu un vājināt Jūsu organisma pretestību infekcijām. Tas var pat apdraudēt dzīvību. Pazīmes ir šādas:
  - drudzis;
  - nopietna vispārējā stāvokļa pasliktināšanās;
  - lokāli simptomi, piemēram, rīkles iekaisums vai urinācijas traucējumi (piemēram, dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, kas var liecināt par urīnceļu infekciju);
- **caureja.** Tā var būt nopietna. Ja Jums ir vairāk nekā trīs caurejas epizodes dienā, nekavējoties jāsazinās ar ārstu;
- dažreiz stipras sāpes vēderā, drudzis un, iespējams, caureja (retos gadījumos ar asinīm) var būt zarnu iekaisuma (*kolīta*) pazīmes.

Šī **retā** blakusparādība var rasties **līdz vienam no 1 000 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Hycamtin:

- **plaušu iekaisums** (intersticiāla plaušu slimība): Jums ir lielāks risks, ja Jums jau ir plaušu slimība, ja Jums ir bijusi staru terapija plaušām, vai Jūs iepriekš esat lietojis zāles, kuras izraisa plaušu bojājumu. Pazīmes ir:
  - elpošanas grūtības;
  - klepus;
  - drudzis.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm vai kāds no šiem stāvokļiem, jo var būt nepieciešama ārstēšanās slimnīcā.

Ļoti biežas blakusparādības
Tās var rasties **biežāk nekā vienam no 10 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Hycamtin:

- vispārējs vājums un nogurums (īslaicīga *anēmija*). Dažos gadījumos Jums var būt nepieciešama asins pārliešana;
- neparasti zilumi vai asiņošana, ko izraisa asinsreci nodrošinošo šūnu skaita samazināšanās asinīs. Tas var izraisīt stipru asiņošanu no relatīvi neliela ievainojuma, piemēram, sīka iegriezuma. Retos gadījumos tas var radīt smagāku asiņošanu (*hemorāģiju*). Jautājiet padomu savam ārstam, kā samazināt asiņošanas risku;
- ķermeņa masas samazināšanās un apetītes zudums (*anoreksija*), nogurums, vājums;
- slikta dūša, vemšana;
- matu izkrišana.

Biežas blakusparādības
Tās var rasties **līdz vienam no 10 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Hycamtin:

- alerģija vai *paaugstinātas jutības* reakcijas (arī izsitumi);
- mutes dobuma, *mēles* vai *smaganu* iekaisums un čūlas;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis);
- sāpes kuņģa apvidū, aizcietējums, gremošanas traucējumi;
- slikta pašsajūta;
- niezes sajūta.

Retākas blakusparādības
Tās var rasties **līdz vienam no 100 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Hycamtin:

- dzeltena āda.

Retas blakusparādības
Tās var būt **līdz vienam no 1 000 cilvēkiem**, kas ārstēti ar Hycamtin:

- smagas alerģiskas vai *anafilaktiskas* reakcijas;
- pietūkums, ko izraisa šķidruma uzkrāšanās (*angioneirotiskā tūska*);
- niezoši izsitumi (jeb *nātrene*).

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms
Dažām blakusparādībām sastopamības biežums nav zināms (gadījumi no spontāniem ziņojumiem un sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- stipras sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana ar asinīm, melni vai asiņaini izkārnījumi (iespējamie kuņģa-zarnu trakta perforācijas simptomi);
- čūlas mutē, apgrūtināta rīšana, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, caureja, asiņaini izkārnījumi (iespējamās mutes, kuņģa un/vai zarnu iekšējās sieniņas iekaisuma [gļotādas iekaisums] pazīmes un simptomi).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar **ārstu vai farmaceitu**. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Hycamtin

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Uzglabāt ledusskapī (2ºC - 8ºC).

Nesasaldēt.

Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hycamtin satur
- **Aktīvā viela ir** topotekāns. Katra kapsula satur 0,25 mg vai 1 mg topotekāna (hidrohlorīda veidā).
- **Citas sastāvdaļas ir**: hidrogenēta augu eļļa, glicerilmonostearāts, želatīns, titāna dioksīds (E171) un, tikai 1 mg kapsulām, sarkanais dzelzs oksīds (E172). Kapsulas apdrukātas ar melnu tinti, kas satur melno dzelzs oksīdu (E172), šellaku, bezūdens etilspirtu, propilēnglikolu, izopropilspirtu, butanolu, koncentrētu amonjaka šķīdumu un kālija hidroksīdu.

Hycamtin ārējais izskats un iepakojums
Hycamtin 0,25 mg kapsulas ir baltas līdz dzeltenbaltas, un uz tām uzdrukāts “Hycamtin” un “0.25 mg”.

Hycamtin 1 mg kapsulas ir sārtas, un uz tām uzdrukāts “Hycamtin” un “1 mg”.

Hycamtin 0,25 mg un 1 mg kapsulas pieejamas iepakojumos pa 10 kapsulām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.