

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

HYCANTIN 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
HYCANTIN 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

HYCANTIN 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull fjala fiha 1 mg topotecan bħala (hydrochloride).

Il-kontenut totali tas-sustanza attiva fil-fjala jipprovdi 1 mg għal kull ml ta' sustanza attiva meta rikostitwit kif rakkomandat.

HYCANTIN 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull fjala fiha 4 mg topotecan (bħala hydrochloride).

Il-kontenut totali tas-sustanza attiva fil-fjala jipprovdi 1 mg għal kull ml ta' sustanza attiva meta rikostitwit kif rakkomandat.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab isfar ċar fl-aħdar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Monoterapija b'topotecan hija indikata għall-kura ta':

- pazjenti li jbatu minn karċinoma metastatika tal-ovarji meta ma tkunx ħadmet it-terapija ewlenija jew terapija sussegwenti.
- pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun (SCLC) li reġa' tfaċċa u li għalihom trattament mill-ġdid bit-terapija ewlenija mhuwiex ikkunsidrat xieraq (ara sezzjoni 5.1).

Topotecan flimkien ma' cisplatin huwa indikat għall-pazjenti b'karċinoma taċ-ċerviċi li reggħet feġġet wara radjuterapija u għall-dawk il-pazjenti bil-marda fl-Istadju IVB. Pazjenti li qabel kellhom esponiment għal cisplatin jinhtiegu intervall sostnut mingħajr trattament biex jiġġustifika trattament biż-żewġ mediċini flimkien (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Topotecan irid jintuża biss f'dipartimenti speċjalizzati fl-għoti ta' kimoterapija ċitotossika. Topotecan jista' jingħata biss taħt l-osservazzjoni ta' speċjalista li għandu esperjenza fl-użu ta' kimoterapija (ara sezzjoni 6.6).

Pożoloġija

Meta topotecan jintuża flimkien ma' cisplatin, l-informazzjoni kompleta ta' kif jiġi preskritt cisplatin għandha tiġi kkonsultata.

Qabel ma jingħata l-ewwel kors ta' topotecan, il-pazjenti jrid ikollhom linja bażi tal-ghadd ta' newtrofili ta' $\geq 1.5 \times 10^9/l$, għadd ta' plejtlits ta' $\geq 100 \times 10^9/l$ u livell ta' emoglobina ta' $\geq 9g/dl$ (jekk hemm bżonn wara trasfużjoni).

Karċinoma tal-ovarji u taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun

Doża inizjali

Id-doża ta' topotecan rakkomandata hija ta' 1.5 mg/m^2 tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem kuljum mogħtija b'infużjoni fil-vina għal 30 minuta kuljum għal hames granet konsekuttivi b'intervall ta' tliet ġimgħat bejn il-bidu ta' kull kors. Jekk jiġi ttollerat mill-ġisem, il-kura tista' tkompla sakemm il-marda tmur għall-aġħar (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1)

Doži sussegwenti

Topotecan m'għandux jerga' jingħata hlief jekk l-ghadd tan-newtrofili jkun $\geq 1 \times 10^9/l$, l-ghadd ta' plejtlits ikun $\geq 100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun $\geq 9 \text{ g/dl}$ (wara trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

Il-prattika ta' onkoloġija standard għall-immaniġġjar ta' newtopenija hija jew li tagħti topotecan ma' prodotti mediċinali oħra (eż. G-CSF) jew li tnaqqas id-doża biex iżżomm il-livelli ta' newtrofili.

Jekk it-tnaqqis fid-doża jiġi magħżul għal pazjenti li jgarrbu newtopenja qawwija (l-ghadd ta' newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) għal sebat ijiem jew iktar, jew newtopenja qawwija bid-deni jew infezzjoni, jew li kellhom il-kura sospiża minhabba newtopenja, id-doża għandha titnaqqas b' $0.25 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ għal $1.25 \text{ mg/m}^2/\text{gurnata}$ (jew sussegwentement imnaqqsa għal $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{gurnata}$ jekk ikun hemm bżonn).

Id-doži jridu jitnaqqsu wkoll jekk in-numru ta' plejtlits jaqa' taħt $25 \times 10^9/l$. Fl-istudji kliniċi li saru, topotecan ma baqax jingħata jekk d-doża tnaqqset għal $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$ u kien hemm il-bżonn ta' aktar tnaqqis fid-doża biex jiġu ikkontrollati l-effetti avversi.

Karċinoma ċervikali

Doża inizjali

Id-doża rakkommandata ta' topotecan hija ta' $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{gurnata}$ amministrata bħala infużjoni ġol-vina għal 30 minuta fil-granet 1, 2 u 3. Cisplatin huwa amministrat bħala infużjoni ġol-vina fil-gurnata 1 f'doża ta' $50 \text{ mg/m}^2/\text{gurnata}$ u wara tingħata d-doża ta' topotecan. Din l-iskeda ta' trattament hija ripetuta kull 21 gurnata għall-sitt korsijiet jew sakemm il-marda tmur għall-aġħar.

Doži sussegwenti

Topotecan m'għandux jerga' jingħata hlief jekk l-ghadd tan-newtrofili jkun $\geq 1.5 \times 10^9/l$, l-ghadd ta' plejtlits ikun $\geq 100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun $\geq 9 \text{ g/dl}$ (wara trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

Il-prattika ta' onkoloġija standard għall-immaniġġjar ta' newtopenija hija jew li tagħti topotecan ma' mediċini oħra (eż. G-CSF) jew li tnaqqas id-doża biex iżżomm il-livelli ta' newtrofili.

Jekk it-tnaqqis fid-doża jiġi magħżul għal pazjenti li jgarrbu newtopenja qawwija (l-ghadd tan-newtrofils $< 0.5 \times 10^9/l$) għal sebat ijiem jew aktar jew newtopenja qawwija assoċjata ma' deni jew infezzjoni, jew li t-trattament kien ittardjat minhabba newtopenja, id-doża għandha titnaqqas b' 20% għal $0.60 \text{ mg/m}^2/\text{gurnata}$ għall-korsijiet sussegwenti (jew sussegwement titnaqqas għal $0.45 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ jekk ikun hemm bżonn).

Id-doži għandhom jitnaqqsu bl-istess mod jekk il-ghadd tal-plejtlits jinżel f'livell anqas minn $25 \times 10^9/l$.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Monoterapija (karċinoma tal-pulmun taċ-ċelluli ż-żgħar u tal-ovarji):

M'hemmx biżżejjed esperjenza bl-użu ta' topotecan f'pazjenti b'indeboliment sever tal-funzjoni tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina ta' < 20 ml/min). L-użu ta' topotecan f'dan il-grupp ta' pazjenti mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Il-ftit informazzjoni li teżisiti tindika li d-doża trid titnaqqas f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-kliwi moderat. Id-doża ta' topotecan rakkomandata f' monoterapija f'pazjenti b'karċinoma tal-ovarji jew taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun u li għandhom tneħħija tal-krejinina ta' bejn 1-20 u d-39 ml/min hija ta' 0.75 mg/m²/gurnata għal hamest ijiem konsekuttivi.

Terapija kkombinata (karċinoma ċervikali):

Fi studji kliniċi b'topotecan flimkien ma' cisplatin għat-trattament ta' kanċer taċ-ċerviċi, it-terapija inbdiet biss f'pazjenti bi krejinina fis-serum ta' anqas minn jew ta' 1.5 mg/dl. Jekk, waqt it-terapija b'topotecan flimkien ma' cisplatin, il-krejinina tas-serum taqbeż il-1.5 mg/dl, huwa rakkomandat li tiġi kkonsultata l-informazzjoni kompleta ta' kif jiġi preskritt cisplatin għall-parir dwar tnaqqis jew tkompli ta' tad-doża. Jekk cisplatin jitwaqqaf, m'hemmx tagħrif biżżejjed dwar it-tkomplija ta' topotecan bħala monoterapija f'pazjenti b'kanċer ċervikali.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) ingħataw topotecan għal-vina f'1.5 mg/m²/kuljum għal hamest ijiem kull tliet ġimgħat. Għe osservat tnaqqis fit-tneħħija ta' topotecan. Madankollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni tad-doża għal dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx biżżejjed esperjenza bl-użu ta' topotecan f'pazjenti b'indeboliment sever tal-funzjoni tal-fwied (bilirubin fis-serum ≥ 10 mg/dl) minhabba ċirrozi. Topotecan mhuwiex irrakkomandat li jintuża f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Topotecan għandu jiġi rikostitwit u dilwit aktar qabel l-użu (ara sezzjoni 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata.
- Qed iredgħu (ara sezzjoni 4.6).
- Qabel ma bdew l-ewwel kors kellhom depressjoni qawwija tal-mudullun, jiġifieri kellhom linja bażi ta' newtrofili ta' < 1.5 x 10⁹/l u/jew għadd ta' plejtlits ta' < 100 x 10⁹/l.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tossicità ematoloġika hija relatata mad-doża, u spiss għandu jiġi ddeterminat l-għadd taċ-ċelluli tad-demmi li jinkludi l-plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

Bħal prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, topotecan jista' jikkawża suppressjoni serja tal-mudullun tal-għadam. Suppressjoni tal-mudullun tal-għadam li twassal għal-sepsis u mewt minhabba sepsis ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'topotecan (ara sezzjoni 4.8).

Newtropsenja kkawżata minn topotecan tista' twassal għal kolite tan-newtropsenja. Fi studji kliniċi b'topotecan, ġew irrappurtati każijiet ta' mewt minhabba l-kolite tan-newtropsenja. F'pazjenti li

jkollhom deni, newtopenja, u tip t'uġiġh ta' żaqq kompatibbli, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità ta' kolite tan-newtopenja.

Topotecan ġie assoċjat ma' rapporti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD), fejn ftit minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Fatturi ta' riskju bażi jinkludu fil-passat ILD, fibrozi pulmonari, kanċer tal-pulmun, espożizzjoni toraċika għal radjazzjoni u l-użu ta' sustanzi pnevmotossiċi u/jew fatturi li jstimulaw kolonji. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati għal sintomi pulmonari li jindikaw ILD (eż. soġħla, deni, qtigh ta' nifs u/jew nuqqas ta' ossiġenu), u topotecan għandu jitwaqqaf jekk tkun ikkonfermata dijanjożi għal ILD.

Monoterapija b'topotecan u topotecan flimkien ma' cisplatin huma assoċjati b'mod komuni ma' tromboċitopenja klinikament rilevanti. Din għandha tiġi kkunsidrata meta wieħed jippreskrivi Hycamtin eż. jekk il-pazjenti li għandhom riskju oġħla ta' fsada minn tumuri jiġu kkunsidrati għal terapija.

Kif inhu mistenni, pazjenti li għandhom stat ta' saħħa hażina ($PS > 1$) għandhom rata ta' rispons aktar baxxa u inċidenza oġħla ta' kumplikazzjonijiet bħal-deni, infezzjoni u sepsis (ara sezzjoni 4.8). Stima preċiża tal-istat ta' saħħa tal-persuna fiż-żmien li fih tingħata t-terapija huwa importanti biex tiżgura li l-pazjenti ma ddeterjorawx sal-PS 3.

M'hemmx biżżejjed esperjenza dwar l-użu ta' topotecan f'pazjenti li għandhom indeboliment serju tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina < 20 ml/min) jew li jbatu minn indeboliment serju tal-fwied (bilirubin fis-serum ≥ 10 mg/dl) minhabba ċirrozi. L-użu ta' topotecan f'dawn il-pazjenti mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) ingħataw topotecan għal-vina b'doża ta' 1.5 mg/m²/kuljum għal hamest ijiem kull tlett ġimgħat. Tnaqqis fit-tneħħija ta' topotecan giet osservata. Madankollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex ikun hemm rakkomandazzjoni ta' doża f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Hycamtin fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hies mis-sodium". Madankollu, jekk tintuża soluzzjoni ta' melh komuni (soluzzjoni ta' 0.9% w/v sodium chloride) għad-dilwizzjoni ta' Hycamtin qabel ma jingħata, imbagħad id-doża ta' sodium irċevuta tkun oġħla.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni farmakokinetika umana *in vivo*.

Topotecan ma jinibixxi l-enżimi umani P450 (ara sezzjoni 5.2). Fi studju li sar fuq pazjenti permezz tal-ġhoti għal-vina, l-ġhoti flimkien ta' granisetron, ondansetron, morfina jew kortikosteroidi ma jidherx li kellihom effetti sinifikant fuq il-farmakokinetika ta' topotecan totali (fil-forma attiva jew inattiva).

Meta topotecan jiġi użat ma' prodotti kimoterapewtiċi ohra, jista' jkun hemm bżonn li titnaqqas id-doża ta' kull prodott mediċinali biex tittejjeb it-tollerabilità tagħhom. Madankollu, meta jiġu użati ukoll mediċini li għandhom il-platinum, hemm interazzjoni distinta li tiddependi fuq is-sekwenza tal-mediċini, tiddependi fuq jekk il-mediċina li fiha l-platinum tingħatax fl-ewwel jew fil-hames jum waqt li qed jingħata topotecan. Jekk cisplatin jew carboplatin jingħataw lill-pazjent fl-ewwel ġurnata tad-dożagġ ta' topotecan, trid tingħata doża iktar baxxa ta' kull prodott, biex tkun tista' tittejjeb it-tollerabilità tagħhom, meta kkomparat mad-doża ta' kull prodott li tista' tingħata jekk il-mediċina li fiha l-platinum tingħata fil-5 jum tad-doži ta' topotecan.

Meta topotecan (0.75 mg/m²/ġurnata għal hamest ijiem konsekuttivi) u cisplatin (60 mg/m²/ġurnata fil-ġurnata 1) ġew amministrati lil 13-il pazjent b'kanċer tal-ovarji, żjieda żgħira fl-AUC (12 %, n = 9)

u $C_{\max}$ (23 %, n = 11) kienet innutata fil-ġumata 5. Din iż-żjeda hija kkunsidrata li x'aktarx mhijiex ta' rilevanza klinika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minn studji pre-kliniċi li saru, topotecan ġie ippruvat li jikkawża il-mewt jew malformazzjoni tal-embriju jew fetu (ara sezzjoni 5.3). Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, topotecan jista' jagħmel ħsara lil-fetu u għalhekk għandu jingħata parir lin-nisa li jistgħu jinqabdu tqal biex jevitaw it-tqala waqt il-kura b'topotecan.

Bħal fil-każ ta' kull kimoterapija ċitotossika oħra, il-pazjenti kkurati b'topotecan għandhom jingħataw parir li huma jew is-sieheb tagħhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi waqt li jkunu qed jiġu trattati b'topotecan u għal 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

L-irġiel huma rrakkomandati li jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u li ma jippruvawx ikollhom tarbija waqt li jkunu qed jirċievu topotecan u għal 3 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

Tqala

Fil-każ li topotecan jintuża waqt it-tqala jew il-mara tinqabad tqila waqt il-kura b'topotecan, din għandha tiġi avżata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Topotecan huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għalkemm mhux magħruf jekk topotecan jgħaddix fil-ħalib tas-sider, it-treddigh irid jieqaf meta tibda t-terapija.

Fertilità

F'studji dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-firien nisa jew irġiel (ara sezzjoni 5.3). Madankollu, bħal prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, topotecan huwa ġenotossiku w effetti fuq il-fertilità, inkluż fuq il-fertilità tar-raġel, ma jistgħux jiġu esklużi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji tal-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, għandu jkun hemm attenzjoni fis-sewqan jew it-thaddim ta' magni jekk l-għeja jew it-telqa jippersistu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fi studji fejn tiġi stabbilita d-doża rakkomandata, li kienu jinvolvu 523 pazjent b'kanċer tal-ovarji li reġa' feġġ u 631 pazjent b'kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun li reġa' feġġ, instab li l-effett tossiku ematologiku huwa dak li jillimita d-doża ta' monoterapija b'topotecan. It-tossiċità kienet prevedibbli u wkoll reversibbli. Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità kumulattiva ematologika jew mhux ematologika.

Il-profil tas-sigurtà ta' topotecan meta jingħata flimkien ma' cisplatin fi studji kliniċi tal-kanċer taċ-ċerviċi huwa konsistenti ma' dak li ntweraw b'monoterapija ta' topotecan. It-tossiċità ematologika totali hija anqas f'pazjenti trattati b'topotecan flimkien ma' cisplatin meta mqabbla ma' monoterapija b'topotecan, iżda oġhla milli b'cisplatin waħdu.

Aktar grajjiet avversi ntwerew meta topotecan ingħata flimkien ma' cisplatin: madankollu, dawn il-grajjiet intwerew b'monoterapija b'cisplatin u ma kinux attribwiti għal topotecan. L-informazzjoni ta'

kif għandu jiġi preskritt cisplatin għandha tiġi kkonsultata għal-lista kompleta ta' reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' cisplatin.

It-tagħrif integrat ta' sigurtà għal monoterapija b'topotecan huma pprezentati hawn taht.

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht, ikklassifikati skont is-sistema tal-ġisem u l-frekwenza assoluta (il-ġrajjet kollha rappurati). Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Infezzjoni
Komuni	Sepsis ¹
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Newtropsenja bid-deni, newtropsenja (ara "Disturbi gastro-intestinali"), tromboċitopenja, anemija, lewkopenja
Komuni	Panċitopenja
Mhux magħruf	Fsada qawwija (assoċjata ma' troboċitopenja)
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva inkluż raxx
Rari	Reazzjoni anafilattika, angoedima, urtikarja
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	Anoreksja (li tista' tkun serja)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Rari	Mard fiċ-ċelluli <i>interstitial</i> tal-pulmun (xi każijiet kienu fatali)
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Dardir, rimettar, u dijarrea (li kollha jistgħu jkunu serji), stitikezza, uġiġħ ta' żaq ² , mukosite
Mhux magħruf	Perforazzjoni gastro-intestinali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Iperbilirubinimja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	Alopeċja
Komuni	Hakk
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna	Deni, astenja, għeja
Komuni	Telqa
Rari ħafna	Estravażazzjoni ³
Mhux magħruf	Infjammazzjoni tal-mukuża
¹ Imwiet minhabba sepsis kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'topotecan (ara sezzjoni 4.4).	
² Kolite tan-newtropsenja, inkluża l-kolite tan-newtropsenja fatali, ġiet irrappurtata bħala kumplikazzjoni tan-newtropsenja kkawżata minn topotecan (ara sezzjoni 4.4).	
³ Reazzjonijiet kienu ħfief u l-biċċa l-kbira ma kellhomx bżonn terapija speċifika.	

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn fuq għandhom il-potenzjal li jiġru bi frekwenza oghla f'dawk il-pazjenti bi stat ta' saħħa ħażina (ara sezzjoni 4.4).

Il-frekwenzi assoċjati mal-ġrajjet avversi ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi elenkati hawn taht jirrapreżentaw ir-rapporti ta' ġrajjet avversi kkunsidrati li għandhom /jista' jkollhom x'jaqsmu ma' terapija b'topotecan.

Ematoloġiċi

Newtropsenja

Serja (numru ta' newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) wara l-ewwel kors f'55 % tal-pazjenti, li damet $\geq$ sebat ijiem f'20 % u b'kolloxx f'77 % tal-pazjenti (39 % tal-korsijiet). Flimkien ma' newtropsenja qawwiya, kien hemm inċidenza ta' deni jew infezzjoni f'16% tal-pazjenti waqt l-ewwel kors u b'kolloxx f'23 % tal-pazjenti (6 % tal-korsijiet). Iż-żmien medjan għal bidu ta' newtropsenja qawwiya kien disat ijiem u ħadet medjan ta' sebat ijiem. Newtropsenja qawwiya damet iktar minn sebat ijiem fi 11 % tat-total tal-korsijiet. Fost il-pazjenti kollha li kienu kkurati fi studji kliniċi (inklużi kemm dawk b'newtropsenja qawwiya kif ukoll dawk li ma żviluppawx newtropsenja qawwiya), 11 % (4 % tal-korsijiet) kellhom d-deni u 26 % (9 % tal-korsijiet) qabdithom infezzjoni. Flimkien ma' dan, 5 % tal-pazjenti kkurati (1 % tal-korsijiet) kellhom sepsis (ara sezzjoni 4.4).

Tromboċitopenja

Serja (plejtlits $< 25 \times 10^9/l$) f'25 % tal-pazjenti (8 % tal-korsijiet); moderata (plejtlits bejn 25.0 u $50.0 \times 10^9/l$) f'25 % tal-pazjenti (15 % tal-korsijiet). Iż-żmien medjan għal bidu ta' tromboċitopenja qawwiya kienet l-15-il gurnata u ħadet medjan ta' ħamest ijiem. Trasfużjonijiet ta' plejtlits ingħataw f'4 % tal-korsijiet. Rapporti ta' konsegwenzi sinifikanti assoċjati ma' tromboċitopenja, inkluż fatalitajiet minħabba fsada tat-tumuri, ma kienux frekwenti.

Anemija

Moderata sa qawwiya ($Hb \leq 8.0$ g/dl) f'37 % tal-pazjenti (14 % tal-korsijiet). Trasfużjonijiet ta' ċelluli homor ingħataw lil 52 % tal-pazjenti (21 % tal-korsijiet).

Mhux ematoloġiċi

Effetti mhux ematoloġiċi li ġew irrappurati b'mod frekwenti kienu dawk gastro-intestinali, bħal dardir (52 %), rimettar (32 %), dijarrea (18 %), stitikezza (9 %) u mukosite (14 %). L-inċidenza ta' dardir qawwi (Skala 3 jew 4), rimettar, dijarrea u mukosite kienet ta' 4, 3, 2 u 1 %, rispettivament.

Ġie irrappurtat uġiġh ta' żaqq ħafif f'4 % tal-pazjenti.

Għeja kienet irrappurtata bejn wieħed u ieħor f'25 % tal-pazjenti u astenja f'bejn wieħed u ieħor 16 % tal-pazjenti li kienu qed jiehdu topotecan. Sehhew kemm għeja kif ukoll astenja serja (Skala 3 jew 4) b'inċidenza ta' 3 %.

Alopeċja kompleta jew serja ġiet osservata f'30 % tal-pazjenti u alopeċja parzjali f'15 % tal-pazjenti.

Anoreksja (12 %), telqa (3 %) u iperbilirubinimja (1 %) kienu ġrajiet serji oħra li ġew osservati f'pazjenti u li kienu, jew setgħu kienu, assoċjati ma' kura b'topotecan.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluż raxx, urtikarja, angjoedima u reazzjonijiet anafilattiċi ġew irrappurtati f'każijiet rari. Fi studji kliniċi, ġie irrappurtat raxx f'4 % tal-pazjenti u ħakk f'1.5 % tal-pazjenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qegħdin jiġu kkurati b'topotecan ġol-vina (sa 10 darbiet id-doża rakkomandata) u bil-kapsuli ta' topotecan (sa 5 darbiet id-doża rakkomandata). Is-

sinjali u s-sintomi osservati wara doża eċċessiva huma konsistenti mal-avvenimenti mhux mixtieqa magħrufa assoċjati ma' topotecan (ara sezzjoni 4.8). Il-kumplikazzjonijiet ewlenin ta' doża eċċessiva x'aktarx ikunu dipressjoni tal-mudullun u mukosite. Barra minn hekk, ġew irrapportati enzimi epatiċi elevati b'doża eċċessiva ta' topotecan għol-vina.

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' topotecan. Ġestjoni ulterjuri għandha tkun kif klinikament indikat jew kif rakkomandat miċ-ċentru tal-veleni nazzjonali, fejn dan ikun disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, alkaloidi veġetali u prodotti naturali oħra: Kodiċi ATC: L01CE01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-attività ta' topotecan kontra tumuri tikkonsisti fl-inibizzjoni ta' topoisomerase-I, li hija enzima partikolarment involuta fir-replikazzjoni ta' DNA waqt li jneħhi l-istrejn tat-tidwir ta' qabel il-*moving replication fork*. Topotecan jinibixxi topoisomerase-I billi jistabilizza lill-kumpless kovalenti tal-enzima u lid-DNA maqsum bl-istrand li huwa l-proċess intermedjarju tal-mekaniżmu katalitiku. Il-konsegwenzi ċellulari tal-inibizzjoni ta' topoisomerase-I min-naħa ta' topotecan hija l-induzzjoni ta' qsim ta' strand waħda tad-DNA li hi assoċjata mall-proteina.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tal-ovarji li reġa' feġġ

Fi studju kumparattiv bejn topotecan u paclitaxel f'pazjenti li diġà ġew ikkurati għal karċinoma fl-ovarji permezz ta' kimoterapija ibbażata fuq il-platinum (n = 112 u 114, rispettivament,) ir-rata ta' rispons (95 % CI) kienet ta' 20.5 % (13 %, 28 %) kontra 14 % (8 %, 20 %) u ż-żmien medjan għal kontinwazzjoni kienet ta' 19-il ġimġha versu 15-il ġimġha (proporzjon ta' periklu 0.7 [0.6, 1.0]), għal topotecan u paclitaxel rispettivament. Ir-rata medjana totali ta' għejxien kienet ta' 62 ġimġha għal topotecan, kontra 53 ġimġha għal paclitaxel (proporzjon ta' periklu 0.9 [0.6, 1.3]).

Ir-rata ta' rispons għal kura fl-istudju kollu tal-karċinoma fl-ovarji (n = 392, kollha preċedement ikkurati b'cisplatin jew cisplatin u paclitaxel) kienet ta' 16 %. Iż-żmien medjan ta' rispons ta' dawk li rrispondew għall-kura fi studji kliniċi kienet ta' bejn 7.6 u 11.6 ġimġhat. F'pazjenti li ma rrispondewx għal kura jew fejn il-marda reġġet feġġett fi żmien tliet xhur wara kura b'cisplatin (n = 186), ir-rata ta' rispons kienet ta' 10 %.

Din l-informazzjoni trid tiġi evalwata fil-kuntest tal-profil tas-sigurtà ġenerali ta' din il-medicina, partikolarment fil-kuntest tat-tossicità ematologika sinifikanti (ara sezzjoni 4.8).

Saret analiżi supplementari retrospettiva f'523 pazjent li kellhom karċinoma tal-ovarji li reġa' feġġ. Irriżulta illi kumplessivament, 87 pazjent irrispondew kompletament jew parzjalment, bi 13 minn dawn li ġraw waqt iċ-ċikli 5 u 6 u tlieta li ġraw wara. Mill-pazjenti li rċevew iktar minn sitt ċikli ta' terapija, 91 % spiċċaw l-istudju kif kien ippjanat jew ġew trattati sakkemm reġġet feġġet il-marda, bi 3 % biss li ma spiċċawx l-istudju minhabba effetti avversi.

SCLC li reġa' feġġ

Studju kliniku tal-fażi III (Studju 478) qabbel topotecan mill-halq flimkien mal-aħjar kura ta' appoġġ (BSC) (n = 71) ma' BSC waħdu (n = 70) f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' feġġ wara t-terapija ewlenija (żmien medjan għall-progressjoni [TTP] mit-terapija ewlenija: 84 ġurnata għal-terapija b'topotecan flimkien ma' BSC, 90 ġurnata għal-BSC waħdu) u li għalihom trattament ieħor b'kimoterapija li tingħata fil-vina ma kienx ikkunsidrat xieraq. Fil-grupp ta' topotecan mill-halq

flimkien ma' BSC kien hemm titjib statistikament sinifikanti fir-rata totali ta' sopravivenza meta kkomparat mall-grupp ta' BSC wahdu. (Log-rank $p = 0.0104$). Il-proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*) mhux agġustat għall-grupp ta' topotecan mill-halq flimkien ma' BSC imqabbel mal-grupp ta' BSC wahdu kien 0.64 (95 % CI: 0.45, 0.90). Is-sopravivenza medjana f'pazjenti trattati b'topotecan orali flimkien ma' BSC kienet ta' 25.9 ġimgħa (95 % CI: 18.3, 31.6) meta mqabbla ma' 13.9 ġimgħa (95 % CI: 11.1, 18.6) għall-pazjenti li rċievew BSC wahdu ($p = 0.0104$).

Rapporti miġbura mill-pazjenti stess permezz ta' assessjar *unblinded* urew benefiċju konsistenti fuq sintomi b' topotecan mill-halq flimkien ma' BSC.

Sar studju tal-Fażi II (Studju 065) u studju tal-Fażi III (Studju 396) biex l-effikaċja ta' topotecan mill-halq kontra topotecan mogħti ġol-vina tiġi evalwata f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' feġġ ≥ 90 jum wara li spiċċaw kors wiehed ta' kemoterapija qabel (ara Tabella 1). Topotecan mill-halq u topotecan ġol-vina kienu assoċjati ma' taffija mis-sintomi tixtiebah fil-pazjenti b'SCLC sensittiv li reġa' feġġ, u dan ħareġ minn rapporti miġbura mill-pazjenti stess permezz ta' assessjar *unblinded* ta' skala ta' sintomi, f'kull wiehed minn dawn iż-żewġ studji.

Tabella 1 Sommarju ta' sopravivenza, rata ta' rispons u żmien għall-progressjoni f'pazjenti b'SCLC trattati b'topotecan mill-halq jew ġol-vina

	Studju 065		Studju 396	
	Topotecan mill-halq	Topotecan ġol-vina	Topotecan mill-halq	Topotecan ġol-vina
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sopravivenza medjan (ġimgħat) (95 % CI)	32.3 (26.3, 40.9)	25.1 (21.1, 33.0)	33.0 (29.1, 42.4)	35.0 (31.0, 37.1)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
Rata ta' rispons (%) (95 % CI)	23.1 (11.6, 34.5)	14.8 (5.3, 24.3)	18.3 (12.2, 24.4)	21.9 (15.3, 28.5)
Differenza fir-rata ta' rispons (95 % CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Żmien medjan għall-progressjoni (ġimgħat) (95 % CI)	14.9 (8.3, 21.3)	13.1 (11.6, 18.3)	11.9 (9.7, 14.1)	14.6 (13.3, 18.9)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = numru totali ta' pazjenti li rċievew trattament.

CI = *confidence interval*.

Fi studju iehor tal-Fażi III *randomised* li qabblat topotecan ġol-vina (IV) ma' cyclophosphamide, doxorubicin u vincristine (CAV) f'pazjenti b'SCLC sensittiv li reġa' feġġ, ir-rata totali ta' rispons kienet ta' 24.3 % għal topotecan meta mqabbla ma' 18.3 % għall-grupp CAV. Iż-żmien medjan għall-progressjoni kien jixtiebah fiż-żewġ gruppi (13.3 ġimgħat u 12.3 ġimgħat, rispettivament).

Sopravivenzi medjani għaž-żewġ gruppi kienu 25.0 u 24.7 ġimgħat, rispettivament. Il-proporzjon ta' periklu għas-sopravivenza b'topotecan li jingħata fil-vina meta mqabbel ma' CAV kien 1.04 (95 % CI: 0.78, 1.40).

Ir-rata ta' rispons għal topotecan fil-programm ikkombinat tal-kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun ($n=480$) għall-pazjenti fejn reġgħet feġġet il-marda li kienet sensittiva għat-terapija ewlenija kien ta' 20.2 %. Is-sopravivenza medjana kienet ta' 30.3 ġimgħat (95 % CI: 26.7, 33.4).

F'popolazzjoni ta' pazjenti b'SCLC refrattarju (dawk li ma jwegħbux għat-terapija ewlenija), ir-rata ta' rispons għal-topotecan kienet ta' 4.0 %.

Karċinoma taċ-ċerviċi

Fi studju kliniku *randomised* u kumparattiv tal-Fażi III mmexxija mill-Grupp Ġinekologiku tal-Onkologija (GOG 0179), topotecan flimkien ma' cisplatin (n = 147) ġie mqabbel ma' cisplatin waħdu (n = 146) għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċerviċi, persistenti, li reġgħet feġġet jew fl-istat IVB, ikkonfermata istologikament fejn trattament kurattiv b'kirurgija u/jew radjazzjoni ma kienx ikkonsidrat xieraq. Topotecan flimkien ma' cisplatin kellu benefiċċju fis-sopravivenza totali li kien statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' monoterapija b'cisplatin wara aġġustament għall-analiżi interim (Log-rank p = 0.033).

Tabella 2 Riżultati tal-istudju GOG-0179

Popolazzjoni ITT		
	Cisplatin 50 mg/m ² fil- jum 1, kull 21 jum	Cisplatin 50 mg/m ² fil-jum 1+ Topotecan 0.75 mg/m ² fil-jiem 1- 3, kull 21 jum
Sopravivenza (xhur)	(n= 146)	(n = 147)
Medjan (95 % CI)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.76 (0.59, 0.98)	
Valur p log rank	0.033	
Pazjenti li ma hadu l-ebda kimoradjuterapija b'cisplatin qabel		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
Sopravivenza (xhur)	(n= 46)	(n = 44)
Medjan (95 % CI)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.51 (0.31, 0.82)	
Pazjenti li qabel kienu hadu kimoradjuterapija b'cisplatin		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
Sopravivenza (xhur)	(n = 72)	(n = 69)
Medjan (95 % CI)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.85 (0.59, 1.21)	

F'pazjenti (n = 39) b'rikorrenza fi żmien 180 ġurnata wara kemoradjuterapija b'cisplatin, il-medjan ta' sopravivenza meta topotecan inġhata flimkien ma' cisplatin kien ta' 4.6 xhur (95 % CI: 2.6, 6.1) versu 4.5 xhur (95 % CI: 2.9, 9.6) għal cisplatin, bi proporzjon ta' periklu ta' 1.15 (0.59, 2.23). F'dawk il-pazjenti (n = 102) b'rikorrenza wara 180 ġurnata, is-sopravivenza medjana meta topotecan inġhata flimkien ma' cisplatin kienet ta' 9.9 xhur (95 % CI: 7, 12.6) versu 6.3 xhur (95 % CI: 4.9, 9.5) għal cisplatin bi proporzjoni ta' periklu ta' 0.75 (0.49, 1.16).

Popolazzjoni pedjatrika

Topotecan kien ukoll evalwat fil-popolazzjoni pedjatrika; madankollu, tagħrif limitat biss huwa disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà.

Fi studju open-label li kienet tinvolvi t-tfal (n = 108, varjazzjoni fl-età: trabi sa 16-il sena) b'tumuri li reġgħu feġġew jew kienu solidi progressivi, topotecan inbeda f'doża ta' 2.0 mg/m² mogħtija bħala infużjoni ta' 30 minuta għal hamest ijiem ripetuta kull tliet ġimgħat sa sena skont ir-rispons għat-terapija. It-tipi ta' tumuri kienu jinkludu sarkoma ta' Erwing/ tumur newroektodermali primitiv, newroblastoma, osteoblastoma, u rabdomijosarkoma. Attività kontra t-tumur intweriet primarjament f'pazjenti b'newroblastoma. Tossiċitajiet ta' topotecan f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattivi kienu jixbħu lill dak li s-soltu jidher fl-adulti. F'dan l-istudju, sitta u erbghin (43 %)

pazjent irċevew G-CSF fuq medda ta' 192 (42.1 %) kors; hamsa u sittin (60 %) rċievew transfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm ippakkjati u hamsin (46 %) irċevew plejtlits fuq medda ta' 139 u 159 kors (30.5 u 34.9 %), rispettivament. Ibbażata fuq it-tossiċità ta' majelosuppressjoni li tillimita d-doża, id-doża massima tollerata (MTD) kienet stabbilita bħala 2.0 mg/m²/gurnata ma' G-CSF u 1.4 mg/m²/gurnata mingħajr G-CSF fi studju farmakokinetiku f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi refrattarji (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Distribuzzjoni

Wara li topotecan ingħata għol-vina f'dożi ta' 0.5 sa 1.5 mg/m² bħala infużjoni ta' 30 minuta kuljum għal hamest ijiem, topotecan wera tneħħija għolja fil-plażma ta' 62 l/h (SD 22), li tikkorrispondi għal bejn wiehded u ieħor 2/3 taċ-ċirkolazzjoni tad-demm fil-fwied. Topotecan kellu wkoll volum ta' distribuzzjoni għoli, ta' madwar 132 l (SD 57), u *half-life* pjuttost qasira ta' 2-3 sigħat. Tqabbil ta' parametri farmakokinetiċi ma ssuġġerew l-ebda tibdil fil-farmakokinetika f'perjodu ta' hamest ijiem ta' dożaġġ. L-erja taħt il-kurva żdiedet bejn wiehded u ieħor fi proporzjoni maż-żjieda tad-doża. Hemm ftit li xejn akkumulazzjoni ta' topotecan wara doži ripetuti ta' kuljum u m'hemm l-ebda evidenza ta' bidla fil-farmakokinetika wara ħafna doži. Studji pre-klinikali juru li r-rabta ta' topotecan ma' proteini tal-plażma huwa baxx (35 %) u distribuzzjoni bejn ċelluli tad-demm u plażma kienet pjuttost omoġeni.

Bijotrasformazzjoni

L-eliminazzjoni ta' topotecan giet studjata biss parzjalment fil-bnedmin. It-tneħħija ta' topotecan sseħħet l-aktar permezz tal-idroliżi tal-*lactone ring* biex jifforma *r-ring-opened* carboxylate.

Il-metaboliżmu jispjega < 10 % tal-eliminazzjoni ta' topotecan. Sustanza iffurmata mill-metaboliżmu ta' N-desmethyl, li ntweriet li kellha attività tixtiebaħ jew anqas minn dik tas-sustanza oriġinali f'assay ibbażat fiċ-ċellula, instabet fl-awrina, fil-plasma, u fil-ħmieġ. Il-medja ta' sustanza mill-metaboliżmu:proporzjon AUC tas-sustanza oriġinali kien < 10 % kemm għal topotecan kif ukoll għal topotecan lactone. Is-sustanza mill-metaboliżmu ta' O-glucuronidation ta' topotecan u N-desmethyl topotecan ġew identifikati fl-awrina.

Eliminazzjoni

Il-ġbir totali ta' materjali li għandhom x'jaqsmu ma' topotecan wara l-ħames doži ta' topotecan li ngħataw darba kuljum kien ta' 71-76 % tad-doża amministrata fil-vina. Bejn wiehded u ieħor 51 % tneħħa bħala topotecan totali u 3 % tneħħa bħala N-desmethyl topotecan fl-awrina. Eliminazzjoni mal-ħmieġ ta' topotecan totali kienet ta' 18 % filwaqt li eliminazzjoni mal-ħmieġ ta' N-desmethyl topotecan kienet ta' 1.7 %. Globalment is-sustanza mill-metaboliżmu N-desmethyl ikkontribbwixxiet għal medja ta' anqas minn 7 % (bejn 4-9 %) tat-total tal-materjali li għandhom x'jaqsmu ma' topotecan li nstabu fl-awrina u fil-ħmieġ. L- O-glucuronide ta' topotecan u l- O-glucuronide ta' N-desmethyl topotecan fl-awrina kienu anqas minn 2.0 %.

Informazzjoni *in vitro*, fejn intużaw il-mikrożomi li jinsabu fil-fwied tal-bniedem urew li jiġu magħmula ammonti ż-żgħira ta' N-demethylated topotecan. *In vitro*, topotecan ma wriex inibizzjoni tal-eżemi P450 umani CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A jew CYP4A, u l-anqas inibizzjoni tal-eżemi ċitosoliċi umani dihydropyrimidine jew xanthine oxidase.

Meta mogħti flimkien ma' cisplatin (cisplatin fil-gurnata 1, topotecan fil-granet 1-5), it-tneħħija ta' topotecan kienet imnaqqsa fil-gurnata 5 meta mqabbla mal-gurnata 1 (19.1 l/s/m² meta mqabbel ma' 21.3 l/s/m² [n = 9]) (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

It-tneħħija mill-plażma f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) naqset għal bejn wiehded u ieħor 67 % meta giet imqabbbla ma' dik f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-half-life tat-topotecan żdiedet b'bejn wiehded u ieħor 30 % iżda ma kienx hemm indikazzjoni ċara ta' xi tibdil fil-volum ta' distribuzzjoni. Tneħħija fil-plażma ta' topotecan kollu (fil-forma attiva u inattiva) f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied biss naqset b'xi 10 % meta giet imqabbbla ma' dik fil-pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll.

Indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija mill-plażma f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina 41-60 ml/min.) naqset għal bejn wiehded u ieħor 67 % meta giet imqabbbla ma' dik f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-volum ta' distribuzzjoni naqas ftit u b'hekk il-half-life żdiedet biss b'14 %. F'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi moderat, it-tneħħija mill-plażma giet imnaqqsata għal 34 % tal-valur fil-pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-half-life medja żdiedet minn 1.9 sigħat għal 4.9 sigħat.

Eta'/piż

Fi studju ta' popolazzjoni, kien hemm numru ta' fatturi li jinkludu eta', piż u axxite li ma kellhomx effett sinifikanti fuq il-tneħħija totali ta' topotecan (fil-forma attiva u inattiva).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' topotecan mogħti bħala infużjoni ta' 30 minuta għal hamest ijiem kienet evalwata f'żewġ studji. Studju wiehded inkluda limiti tad-doża bejn 1.4 u 2.4 mg/m² fi tfal (età minn sentejn sa 12-il sena, n = 18), adoloxxenti (età minn 12 sa 16-il sena, n = 9), u adulti ż-żgħar (età minn 16-il sena sa 21 sena, n = 9) b'tumuri solidi refrattarji. It-tieni studju inkluda limiti tad-doża bejn 2.0 u 5.2 mg/m² fi tfal (n = 18), adoloxxenti (n = 3), u adulti ż-żgħar (n = 3) b'lewkimja. F'dawn l-istudji ma' kienu jidhru l-ebda differenzi fil-farmakokinetika ta' topotecan fost il-pazjenti tfal, adoloxxenti u adulti ż-żgħar b'tumuri solidi jew lewkimja, iżda t-tagħrif huwa limitat wisq biex tasal għall-konkluzjonijiet definiti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Minnhabba l-mod ta' kif jaħdem, topotecan huwa ġenotossiku għal ċelluli mammiferi (ċelluli tal-limfoma tal-ġrieden u limfoċiti tal-bnedmin) *in vitro* u ċelluli tal-mudullun tal-ġrieden *in vivo*. Ġie osservat ukoll li topotecan jikkawża l-mewt fl-embriji u fil-feti meta jiġi mogħti lill-ġrieden u lill-fniek.

F'studji dwar it-tossicità riproduttiva fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien nisa jew irġiel; madankollu, fin-nisa ġew osservati *super-ovulation* u żjieda żgħira f'telf tal-fetu qabel ma jehel mal-ħajj tal-ġuf.

Il-potenzjal karċinoġenu ta' topotecan ma ġiex studjat.

6. TAGHRIF FARMARĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Tartaric acid (E334)

Mannitol (E421)

Hydrochloric acid (E507)

Sodium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fjali
3 snin.

Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti

Il-prodott irid jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni minhabba l-fatt li ma fihx preżervativi anti-batterici. Jekk ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni isiru f'kundizzjonijiet aseptiċi (per eżempju fuq bank LAF) il-prodott irid jintuża (l-infużjoni trid titlesta) fi żmien 12-il siegħa f'temperatura tal-kamra jew fi żmien 24 siegħa jekk miżmum f'temperaturi ta' bejn 2 °C u 8 °C minn meta l-fjala tinfetah għall-ewwel darba.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-fjala fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

HYCAMTIN 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Fjala magħmula minn ħġieġ tal-flint tat-tip I, b'tapp griż tal-gomma butyl u sigill tal-aluminium b'tapp tal-plastik li jinfetah b'daqqa ta saba' li fih 1 mg ta' topotecan.

HYCAMTIN 1 mg jiġi f'pakketti li fihom fjala waħda u pakketti ta' ħames fjali.

HYCAMTIN 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Fjala magħmula minn ħġieġ tal-flint tat-tip I, b'tapp griż tal-gomma butyl u sigill tal-aluminium b'tapp tal-plastik li jinfetah b'daqqa ta saba' li fih 4 mg ta' topotecan.

HYCAMTIN 4 mg jiġi f'pakketti li fihom fjala waħda u pakketti ta' ħames fjali.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

HYCAMTIN 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Il-kontenut ta' HYCAMTIN ta' 1 mg iridu jiġu rikostitwiti b'1.1 ml ta' ilma għal injezzjonijiet. Peress li l-fjala fiha 10 % żejjed, it-taħlita ċara rikkostitwita hija ta' kulur isfar għal isfar fl-aħdar u tipprovdi 1 mg ta' topotecan għal kull ml. Il-volum approprijat tat-taħlita rikostitwita jrid jerga' jiġi dilwit ma' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew ma' 5 % w/v glucose, biex titwassal konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 bejn 50 mikrogramma/ml.

HYCAMTIN 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Il-kontenut ta' HYCAMTIN 4 mg fjali jrid jiġi rikostitwiti b'4 ml ta' ilma għal injezzjonijiet. Is-soluzzjoni ċara u rikostitwita hija ta' kulur isfar għal aħdar fl-isfar u tipprovdi 1 mg ta' topotecan għal kull ml. Il-volum approprijat tat-taħlita rikostitwita jrid jerga' jiġi dilwit ma' sodium chloride 9 mg/ml

(0.9 %) jew ma' 5 % w/v glucose, biex titwassal konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 bejn 50 mikrogramma/ml.

Iridu jiġu addotati l-proċeduri normali għal maniġġar u rimi ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer, speċifikament:

- Il-haddiema jridu jiġu mgħallma kif jippreparaw il-prodott mediċinali.
- Haddiema nisa li jkunu tqal m'għandhomx imissu dan il-prodott mediċinali.
- Il-haddiemali jkunu qed jippreparaw dan il-prodott mediċinali għandhom jilbsu ilbies protettiv li jinkludi l-ilbies ta' maskra, nuċċali biex iħares l-għajnejn u ingwanti.
- Jekk aċċidentalment il-mediċina tmiss mal-ġilda jew mal-għajnejn għandu jintuża ħafna ilma biex titnaddaf il-ġilda jew l-għajnejn.
- L-affarijiet kollha li ntużaw għall-ġħoti tal-mediċina jew it-tindif ta' wara (u dawn jinkludu l-ingwanti) għandhom jitpoġġew f'boroż speċjali li wara jiġu mahruqa b'temperaturi għolja.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Is-Slovenja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

HYCANTIN 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

HYCANTIN 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Novembru 1996
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Novembru 2006

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

HYCAMTIN 0.25 mg kapsuli ibsin

HYCAMTIN 1 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

HYCAMTIN 0.25 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 0.25 mg ta' topotecan (bħala hydrochloride).

HYCAMTIN 1 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 1 mg ta' topotecan (bħala hydrochloride).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

HYCAMTIN 0.25 mg kapsuli ibsin

Il-kapsuli huma trasparenti, bojod għal bojod fl-isfar u mmarkati b' "HYCAMTIN" u "0.25 mg".

HYCAMTIN 1 mg hard capsules

Il-kapsuli huma trasparenti, roża u mmarkati b' "HYCAMTIN" u "1 mg".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-kapsuli HYCAMTIN huma indikati bħala monoterapija, għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun (SCLC) li reġa' tfaċċa u li għalihom trattament mill-ġdid bit-terapija ewlenija mhuwiex ikkunsidrat xieraq (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli HYCAMTIN għandom jigu preskritti u t-terapija għandha tigi segwita biss minn tabib li għandu esperjenza fl-użu ta' sustanzi kimoterapewtiċi.

Pożoloġija

Qabel ma jingħata l-ewwel kors ta' topotecan, il-pazjenti jrid ikollhom linja bażi tal-ġhadd ta' newtrofili ta' $\geq 1.5 \times 10^9/l$, ġhadd ta' plejtlits ta' $\geq 100 \times 10^9/l$ u livell ta' emoglobina ta' $\geq 9g/dl$ (jekk hemm bżonn wara trasfużjoni).

Doża inizjali

Id-doża rakkomandata tal-kapsuli HYCAMTIN hija ta' 2.3 mg/m^2 tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem kuljum, mogħtija għal ħames ġranet konsekuttivi b'intervall ta' tliet ġimgħat bejn il-bidu ta' kull kors. Jekk jiġi ttollerat mill-ġisem, il-kura tista' tkompla sakemm il-marda tmur għall-aġħar (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Il-kapsula(i) għandha tinbela shiħa u wiehed m'għandux jomodha, jfarrakha jew jaqsamha.

Il-kapsuli ta' Hycamtin jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mhux mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

Doži sussegwenti

Topotecan m'għandux jerga' jingħata hlief jekk l-għadd tan-newtrofili jkun $\geq 1 \times 10^9/l$, l-għadd ta' plejtlits ikun $\geq 100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun ≥ 9 g/dl (wara trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

Il-prattika ta' onkoloġija standard għall-immaniġġjar ta' newtopenija hija jew li tagħti topotecan ma' prodotti mediċinali oħra (eż. G-CSF) jew li tnaqqas id-doża biex iżżomm il-livelli ta' newtrofili.

Jekk it-tnaqqis fid-doża jiġi magħżul għal pazjenti li jgarrbu newtopenija qawwija (l-għadd ta' newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) għal sebat ijiem jew iktar, jew newtopenija qawwija bid-deni jew infezzjoni, jew li kellhom il-kura sospiża minhabba newtopenija, id-doża għandha titnaqqas b'0.4 mg/m²/gurnata għal 1.9 mg/m²/gurnata (jew sussegwentement imnaqqsa għal 1.5 mg/m²/gurnata jekk ikun hemm bżonn).

Id-doži jridu jitnaqqsu wkoll jekk in-numru ta' plejtlits jaqa' taħt $25 \times 10^9/l$. Fl-istudji kliniċi li saru, topotecan ma baqax jingħata jekk d-doża tnaqqset għal taħt 1.5 mg/m²/kuljum.

Id-doża għandha titnaqqas b'0.4mg/m²/jum għal korsijiet ta' wara għal pazjenti li jkollhom dijarrea ta' Grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.4), Pazjenti bi Grad 2 ta' dijarrea jista' jkollhom bżonn isegwu l-istess linji ta' gwida għal tibdil fid-doża.

Immaniġġjar proattiv tad-dijarea b'sustanzi kontra d-dijarea huwa importanti. Każijiet serji ta' dijarrea jistgħu jkun jehtieġu l-ġoti ta' elettroliti u fluwidi mill-ħalq jew minn ġol-vina, u t-twaqqif għal ftit żmien tat-terapija b'topotecan (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Id-doża rakkomandata ta' monoterapija ta' topotecan mill-ħalq f'pazjenti b'karċinoma taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun bi tneħħija tal-krejinina bejn 30 u 49 ml/min hija ta' 1.9 mg/m²/kuljum għal hamest ijiem konsekuttivi. Jekk tiġi ttollerata tajjeb, f'ċikli sussegwenti, id-doża tista' tiżdied għal 2.3 mg/m²/kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Data limitata f'pazjenti Koreani bi tneħħija tal-krejinina ta' anqas minn 50 ml/min tissugġerixxi li jista' jkun hemm il-ħtieġa ta' tnaqqis ulterjuri tad-doża (ara sezzjoni 5.2).

M'hemmx biżżejjed tagħrif sabiex issir rakkomandazzjoni għal pazjenti bi tneħħija tal-krejinina < 30 ml min.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika tal-kapsuli HYCAMTIN ma ġewx studjati speċifikament f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. M'hemmx biżżejjed informazzjoni fuq il-kapsuli HYCAMTIN biex ikun hemm rakkomandazzjoni fuq id-dożaġġ f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Anzjani

Ma ġew osservati l-ebda differenzi fl-effikaċja bejn pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena u pazjenti adulti iżgħar. Madankollu fiż-żewġ studji li fihom ingħata kemm topotecan mill-ħalq kif ukoll ġol-vina, pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena li kienu qed jirċievu topotecan mill-ħalq kellhom żjieda f'dijarea minhabba il-mediċina meta kkomparati ma' pazjenti ta' età iżgħar minn 65 sena (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata.
- Qed iredgħu (ara sezzjoni 4.6).
- Qabel ma bdew l-ewwel kors kellhom depressjoni qawwiya tal-mudullun, jiġifieri kellhom linja bażi ta' newtrofili ta' $< 1.5 \times 10^9/l$ u/jew għadd ta' plejtlits ta' $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tossicità ematoloġika hija relatata mad-doża, u spiss għandu jiġi ddeterminat l-għadd taċ-ċelluli tad-demem li jinkludi l-plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

Bħal prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, topotecan jista' jikkawża suppressjoni serja tal-mudullun tal-għadam. Suppressjoni tal-mudullun tal-għadam li twassal għal-sepsis u mewt minhabba sepsis ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'topotecan (ara sezzjoni 4.8).

Newtropa kkawżata minn topotecan tista twassal għal kolite tan-newtropa. Fi studji kliniċi b'topotecan, ġew irrappurtati każijiet ta' mewt minhabba l-kolite tan-newtropa. F'pazjenti li jkollhom deni, newtropa, u tip t'uġiġħ ta' żaqq kompatibbli, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità ta' kolite tan-newtropa.

Topotecan ġie assoċjat ma' rapporti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD), fejn ftit minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Fatturi ta' riskju bażi jinkludu fil-passat ILD, fibrozi pulmonari, kanċer tal-pulmun, espożizzjoni toraċika għal radjazzjoni u l-użu ta' sustanzi pnevmotossiċi u/jew fatturi li jstimulaw kolonji. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati għal sintomi pulmonari li jindikaw ILD (eż. sogħla, deni, qtigħ ta' nifs u/jew nuqqas ta' ossiġenu), u topotecan għandu jitwaqqaf jekk tkun ikkonfermata dijanjożi ġdida ta' ILD.

Monoterapija b'topotecan u topotecan flimkien ma' cisplatin huma assoċjati b'mod komuni ma' tromboċitopenja klinikamnet rilevanti. Din għandha tiġi kkunsidrata meta wiehded jippreskrivi HYCAMTIN eż. jekk il-pazjenti li għandhom riskju oġħla ta' fsada minn tumuri jiġu kkunsidrati għal terapija.

Kif inhu mistenni, pazjenti li għandhom stat ta' saħħa hażina ($PS > 1$) għandhom rata ta' rispons aktar baxxa u inċidenza oġħla ta' kumplikazzjonijiet bħal-deni, infezzjoni u sepsis (ara sezzjoni 4.8). Stima preċiża tal-istat ta' saħħa tal-persuna fiż-żmien li fih tingħata t-terapija huwa importanti biex tiżgura li l-pazjenti ma ddeterjorawx sal-PS 3.

Parti minn topotecan jitneħħa mill-kliwi u indeboliment tal-kliwi jista' jwassal għal esponiment akbar għal topotecan. Ma ġewx stabbiliti rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ f'pazjenti li qed jirċievu topotecan mill-ħalq u li għandhom tneħħija tal-kreatinina ta' anqas minn 30 ml/min. L-użu ta' topotecan f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) ingħataw topotecan ġol-vina b'doża ta' 1.5 mg/m²/kuljum għal hamest ijiem kull tlett ġimgħat. Ġie osservat tnaqqis fit-tneħħija ta' topotecan. Madankollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni tad-doża għal dan il-grupp ta' pazjenti. M'hemmx biżżejjed esperjenza fl-użu ta' topotecan f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied (bilirubin fis-serum ≥ 10 mg/dl). L-użu ta' topotecan f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Dijarea, inkluża d-dijarea serja li teħtieġ kura fl-isptar, ġiet irrappurtata waqt trattament b'topotecan mill-ħalq. Dijarea li għandha x'taqsam ma' topotecan mill-ħalq tista' sseħħ fl-istess hin man-newtropa kkawżata mill-mediċina flimkien mal-konsegwenzi tagħha. Hija importanti l-komunikazzjoni mal-pazjenti qabel ma' tingħata l-mediċina, dwar dawn l-effetti avversi u huwa importanti l-manigġjar pro-attiv ta' sinjali tal-bidu u ta' kull sinjal u sintomu ieħor ta' dijarea. Id-dijarea kkawżata mit-trattament tal-kanċer (CTID) hija assoċjata ma' morbidità sinifikanti u tista'

twassal għal mewt. Jekk waqt it-trattament b'topotecan mill-ħalq ikun hemm dijarea, l-parir lit-tobba huwa biex il-manigġjar tad-dijarea jkun aggressiv. Gwidi klinicali li jiddeskrivu l-manigġjar aggressiv ta' CTID jinkludu rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar il-komunikazzjoni mal-pazjent biex dan ikun jaf x'inhu jiġri, biex jitlemhu s-sinjali tal-bidu tal-kundizzjoni, l-użu ta' mediċini kontra d-dijarea u tal-antibijotiċi, bidliet fil-konsum ta' likwidi u bidliet fid-dieta, u l-bżonn li wiehed jiddaħħal l-isptar (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Topotecan ġol-vina għandu jiġi kkunsidrat f'dawn il-każijiet kliniċi li ġejjin: rimettar mhux kontrollat, problemi biex tibla', dijarea mhux kontrollata, kundizzjonijiet kliniċi u mediċini li jistgħu jbidlu l-motilità gastro-intestinali u l-assorbiment ta' mediċini.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni farmakokinetika umana *in vivo*.

Topotecan ma jinibixxi l-enżimi umani P450 (ara sezzjoni 5.2). Fi studju li sar fuq pazjenti permezz tal-ġhoti ġol-vina, l-ġhoti flimkien ta' granisetron, ondansetron, morfina jew kortikosteroidi ma jidherx li kellha effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' topotecan totali (fil-forma attiva jew inattiva).

Topotecan huwa *substrate* kemm għal ABCB1 (P-glycoprotein) kif ukoll għal ABCG2 (BCRP). Intwera li inibituri ta' ABCB1 u ABCG2 li jittieħdu flimkien ma' topotecan mill-ħalq iwasslu għal-żieda fl-esponiment ta' topotecan.

Cyclosporin A (inibitur ta' ABCB1, ABCC1 [MRP-1], u CYP3A4) meta nġhata flimkien ma' topotecan mill-ħalq wassal għal żieda fl-AUC ta' topotecan ta' bejn wiehed u iehor darbtejn sa darbtejn u nofs aktar mill-kontroll.

Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib għal reazzjonijiet avversi meta topotecan mill-ħalq jingħata ma' xi sustanza li ssoltu tinibixxi ABCB1 jew ABCG2 (ara sezzjoni 5.2).

Meta topotecan jiġi użat ma' prodotti kimoterapewtiċi oħra, jista' jkun hemm bżonn li titnaqqas id-doża ta' kull prodott mediċinali biex tittejjeb it-tollerabilità tagħhom. Madankollu, meta jiġu użati ukoll mediċini li għandhom il-platinum, hemm interazzjoni distinta li tiddependi fuq is-sekwenza tal-mediċini, tiddependi fuq jekk il-mediċina li fiha l-platinum tingħatax fl-ewwel jew fil-ħames jum waqt li qed jingħata topotecan. Jekk cisplatin jew carboplatin jingħataw lill-pazjent fl-ewwel ġurnata tad-dożaġġ ta' topotecan, trid tingħata doża iktar baxxa ta' kull prodott, biex tkun tista' tittejjeb it-tollerabilità tagħhom, meta kkomparat mad-doża ta' kull prodott li tista' tingħata jekk il-mediċina li fiha l-platinum tingħata fil-5 jum tad-doži ta' topotecan. Bhal issa hemm biss esperjenza limitata dwar l-użu ta' topotecan flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra.

Ġeneralment, il-farmakokinetika ta' topotecan ma tinbidilx meta topotecan jingħata flimkien ma' ranitidine.

4.6 Fertiltà, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minn studji pre-kliniċi li saru, topotecan ġie ippruvat li jikkawża il-mewt jew malformazzjoni tal-embrju jew fetu (ara sezzjoni 5.3). Bhal fil-każ ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, topotecan jista' jagħmel ħsara lil-fetu u għalhekk għandu jingħata parir lin-nisa li jistgħu jinqabdu tqal biex jevitaw it-tqala waqt il-kura b'topotecan.

Bhal fil-każ ta' kull kimoterapija ċitotossika oħra, il-pazjenti kkurati b'topotecan għandhom jingħataw parir li huma jew is-sieħeb tagħhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi waqt li jkunu qed jiġu trattati b'topotecan u għal 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

L-irġiel huma rrakkomandati li jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u li ma jippruvawx ikollhom tarbija waqt li jkunu qed jirċievu topotecan u għal 3 xhur wara t-tlestija tat-trattament.

Tqala

Fil-każ li topotecan jintuża waqt it-tqala jew il-mara tinqabad tqila waqt il-kura b'topotecan, din għandha tiġi avżata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Topotecan huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għalkemm mhux magħruf jekk topotecan jgħaddix fil-ħalib tas-sider, it-treddigh irid jieqaf meta tibda t-terapija.

Fertilità

F'studji dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-firien nisa jew irġiel (ara sezzjoni 5.3). Madankollu, bħal prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, topotecan huwa ġenotossiku w effetti fuq il-fertilità, inkluż fuq il-fertilità tar-raġel, ma jistgħux jiġu esklużi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji tal-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, għandu jkun hemm attenzjoni fis-sewqan jew it-thaddim ta' magni jekk l-għeja jew it-telqa jippersistu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fi studji kliniċi li kienu jinvolvu pazienti b'kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun li reġa' feġġ, instab li l-effett tossiku ematologiku kien dak li jllimita d-doża ta' monoterapija b'topotecan. It-tossiċità kienet prevedibbli u wkoll reversibbli. Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità kumulattiva ematologika jew mhux ematologika.

Il-frekwenzi assoċjati mal-effetti avversi ematologiċi u dawk mhux ematologiċi elenkati hawn taht huma dawk ta' effetti avversi kkunsidrati li għandhom /jista' jkollhom x'jaqsmu mat-terapija ta' topotecan mill-ħalq.

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht, ikklassifikati skont is-sistema tal-ġisem u l-frekwenza assoluta (il-ġrajjet kollha rrappurtati). Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Infezzjoni
Komuni	Sepsis ¹
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Newtropsenja bid-deni, newtropsenja (ara "Disturbi gastro-intestinali"), tromboċitopenja, anemija, lewkopenja
Komuni	Panċitopenija
Mhux magħruf	Fsada qawwija (assoċjata ma' troboċitopenija)
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva inkluż raxx
Rari	Reazzjoni anafilattika, anġoedima, urtikarja

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna	Anoreksja (li tista' tkun serja)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Rari	Mard fiċ-ċelluli <i>interstitial</i> tal-pulmun (xi każijiet kienu fatali)
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	Dardir, rimettar, u dijarrea (li kollha jistgħu jkunu serji), li jistgħu jwasslu għal deidratazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4)
Komuni	Ugħi ta' żaq ² , stitikezza, mukosite, dispepsja
Mhux magħruf	Perforazzjoni gastro-intestinali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Iperbilirubinimja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	Alopeċja
Komuni	Hakk
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna	Għeja
Komuni	Astenja, deni, telqa
Mhux magħruf	Infjammazzjoni tal-mukuża
¹ Imwiet minhabba sepsis kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'topotecan (ara sezzjoni 4.4), ² Kolite tan-newtopenja, inkluża l-kolite tan-newtopenja fatali, giet irrappurtata bħala kumplikazzjoni tan-newtopenja kkawżata minn topotecan (ara sezzjoni 4.4).	

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn fuq għandhom il-potenzjal li jiġru bi frekwenza oġġla f'dawk il-pazjenti bi stat ta' saħħa hażina (ara sezzjoni 4.4).

It-tagħrif ta' sigurtà pprezentat huwa bbażat fuq tagħrif integrat minn 682 pazjent b'kanċer tal-pulmun li reġa' tfaċċa li hađu 2,536 kors ta' topotecan mill-halq bħala monoterapija (275 pazjent b'SCLC li reġa' tfaċċa u 407 b'non-SCLC li reġa' tfaċċa).

Ematologiċi

Newtopenja

Newtopenja serja (Grad 4 - numru ta' newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) seħħet f'32 % tal-pazjenti f'13 % ta' korsijiet. Iz-żmien medjan għal bidu tan-newtopenja qawwija kien jum 12 u hađet medjan ta' sebat ijiem. F'34 % tal-korsijiet b'newtopenja qawwija, din damet > 7 ijiem. Fl-ewwel kors l-inċidenza kienet ta' 20 %, sal-kors 4 l-inċidenza kienet ta' 8 %. Kien hemm infezzjoni, sepsis, u newtopenja bid-deni f'17 %, 2 % u 4 % tal-pazjenti rispettivament. 1 % tal-pazjenti mietu minhabba sepsis. Giet irrappurtata panċitopenja. 19 % tal-pazjenti ngħataw *growth factors* f'8 % tal-korsijiet.

Tromboċitopenja

Tromboċitopenja serja (Grad 4 - plejtlits $< 10 \times 10^9/l$) seħħet f'6 % tal-pazjenti f'2 % tal-korsijiet. Iz-żmien medjan għal bidu ta' tromboċitopenja qawwija kien jum 15 u hađet medjan ta' 2.5 ġranet. F'18 % tal-korsijiet b'tromboċitopenja qawwija, din damet > 7 ijiem. Kien hemm tromboċitopenja moderata (Grad 3 - plejtlits bejn 10.0 u $50.0 \times 10^9/l$) f'29 % tal-pazjenti f'14 % tal-korsijiet. 10 % tal-pazjenti f'4 % tal-korsijiet ingħataw trasfużjoni ta' plejtlits. Rapporti ta' konsegwenzi sinifikanti assoċjati ma' tromboċitopenja, inkluż il-mewt minhabba fsada mit-tumur, ma kienux frekwenti.

Anemija

Anemija moderata sa qawwija (Grad 3 u 4 - Hb ≤ 8.0 g/dl) seħħet f'25 % tal-pazjenti (12 % tal-korsijiet). Iz-żmien medjan għal bidu ta' anemija moderata sa qawwija kien jum 12 u hađet medjan ta' sebat ijiem. F'46 % tal-korsijiet b'anemija moderata sa qawwija, din damet > 7 ijiem. Trasfużjonijiet ta' ċelluli homor ingħataw lil 30 % tal-pazjenti (13 % tal-korsijiet). Erythropoietin ingħata lil 10 % tal-pazjenti f'8 % tal-korsijiet.

Mhux ematologiċi

Effetti mhux ematologiċi li ġew irrappurtati l-aktar frekwenti kienu dardir (37 %), dijarea (29 %), għeja (26 %), rimettar (24 %), alopeċja (21 %) u anoreksja (18 %). Mhux bil-fors kien hemm assoċjazzjoni ta' kawżalità f'dawn il-każijiet kollha. L-inċidenza għal daww il-każijiet severi (CTC Grad 3/4) li ġew irrappurtati bħala relatati / possibbilment relatati mal-għoti ta' topotecan kienet ta' 5 % għad-dijarea (ara sezzjoni 4.4), għeja 4 %, rimettar 3 %, dardir 3 % u anoreksja 2 %.

L-inċidenza totali tad-dijarea kkawżata mit-trattament kienet ta' 22 %, inkluż 4 % b'Grad 3 u 0.4 % b'Grad 4. Dijarea minhabba t-trattament kienet aktar frekwenti f'pazjenti ≥ 65 sena (28 %) meta mqabbla ma' daww ta' taħt il-65sena (19 %).

Alopeċja kompleta relatata / possibbilment relatata mal-għoti ta' topotecan ġiet osservata f'9 % tal-pazjenti u alopeċja parzjali relatata / possibbilment relatata mal-għoti ta' topotecan f'11 % tal-pazjenti.

L-interventi terapewtiċi assoċjati ma' effetti mhux ematologiċi kienu jinkludu mediċini kontra r-rimettar, li ngħataw lil 47 % tal-pazjenti f'38 % tal-korsijiet u mediċini kontra d-dijarea, li ngħataw lil 15 % tal-pazjenti f'6 % tal-korsijiet. 30 % tal-pazjenti rċievew antagonist 5-HT3 f'24 % tal-korsijiet. Loperamide ngħataw lil 13 % tal-pazjenti f'5 % tal-korsijiet. Iż-żmien medjan għal-bidu ta' dijarea ta' Grad 2 jew aghar kien ta' disat ijiem.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qegħdin jiġu kkurati b'kapsuli ta' topotecan (sa 5 darbiet id-doża rakkomandata) u b'topotecan ġol-vina (sa 10 darbiet id-doża rakkomandata). Is-sinjali u s-sintomi osservati wara doża eċċessiva huma konsistenti mal-avvenimenti mhux mixtieqa magħrufa assoċjati ma' topotecan (ara sezzjoni 4.8). Il-kumplikazzjonijiet ewlenin ta' doża eċċessiva x'aktarx ikunu dipressjoni tal-mudullun u mukosite. Barra minn hekk, ġew irrappurtati enzimi epatiċi elevati b'doża eċċessiva ta' topotecan ġol-vina.

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' topotecan. Ġestjoni ulterjuri għandha tkun kif klinikament indikat jew kif rakkomandat miċ-ċentru tal-veleni nazzjonali, fejn dan ikun disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, alkaloidi veġetali u prodotti naturali oħra: Kodiċi ATC: L01CE01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-attività ta' topotecan kontra tumuri tikkonsisti fl-inibizzjoni ta' topoisomerase-I, li hija enzima partikolarment involuta fir-replikazzjoni ta' DNA waqt li jneħħi l-istrejn tat-tidwir ta' qabel il-*moving replication fork*. Topotecan jinibixxi topoisomerase-I billi jistabilizza lill-kumplex kovalenti tal-enzima u lid-DNA maqsum bl-istrand li huwa l-proċess intermedjarju tal-mekkaniżmu katalitiku. Il-konsegwenzi ċellulari tal-inibizzjoni ta' topoisomerase-I min-naħa ta' topotecan hija l-induzzjoni ta' qsim ta' strand waħda tad-DNA li hi assoċjata mall-proteina.

Effikaċja klinika u sigurtà

SCLC li reġa' feġġ

Studju kliniku tal-fażi III (Studju 478) qabbel topotecan mill-ħalq flimkien mal-aħjar kura ta' appoġġ (BSC) (n = 71) ma' BSC waħdu (n = 70) f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' feġġ wara t-terapija ewlenija (żmien medjan għall-progressjoni [TTP] mit-terapija ewlenija: 84 ġurnata għal-terapija b'topotecan flimkien ma' BSC, 90 ġurnata għal-BSC waħdu) u li għalihom trattament ieħor b'kimoterapija li tingħata fil-vina ma kienx ikkunsidrat xieraq. Fil-grupp ta' topotecan mill-ħalq flimkien ma' BSC kien hemm titjib statistikament sinifikanti fir-rata totali ta' sopravivenza meta kkomparat mall-grupp ta' BSC waħdu. (Log-rank $p = 0.0104$). Il-proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*) mhux aġġustat għall-grupp ta' topotecan mill-ħalq flimkien ma' BSC imqabbel mal-grupp ta' BSC waħdu kien 0.64 (95 % CI: 0.45, 0.90). Is-sopravivenza medjana f'pazjenti trattati b'topotecan orali flimkien ma' BSC kienet ta' 25.9 ġimġha (95 % CI: 18.3, 31.6) meta mqabbla ma' 13.9 ġimġha (95 % CI: 11.1, 18.6) għall-pazjenti li rċievew BSC waħdu ($p = 0.0104$).

Rapporti miġbura mill-pazjenti stess permezz ta' assessjar *unblinded* urew benefiċċju konsistenti fuq sintomi b' topotecan mill-ħalq flimkien ma' BSC.

Sar studju tal-Fażi II (Studju 065) u studju tal-Fażi III (Studju 396) biex l-effikaċja ta' topotecan mill-ħalq kontra topotecan mogħti ġol-vina tiġi evalwata f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' feġġ ≥ 90 jum wara li spiċċaw kors wiehed ta' kemoterapija qabel (ara Tabella 1). Topotecan mill-ħalq u topotecan ġol-vina kienu assoċjati ma' taffija mis-sintomi tixtiebaħ fil-pazjenti b'SCLC sensitiv li reġa' feġġ, u dan ħareġ minn rapporti miġbura mill-pazjenti stess permezz ta' assessjar *unblinded* ta' skala ta' sintomi, f'kull wiehed minn dawn iż-żewġ studji.

Tabella 1. Sommarju ta' sopravivenza, rata ta' rispons u żmien għall-progressjoni f'pazjenti b'SCLC trattati b'topotecan mill-ħalq jew ġol-vina

	Studju 065		Studju 396	
	Topotecan mill-ħalq	Topotecan ġol-vina	Topotecan mill-ħalq	Topotecan ġol-vina
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)

Sopravivenza medjan (ġimghat)	32.3	25.1	33.0	35.0
(95 % CI)	(26.3, 40.9)	(21.1, 33.0)	(29.1, 42.4)	(31.0, 37.1)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
Rata ta' rispons (%)	23.1	14.8	18.3	21.9
(95 % CI)	(11.6, 34.5)	(5.3, 24.3)	(12.2, 24.4)	(15.3, 28.5)
Differenza fir-rata ta' rispons (95 % CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Żmien medjan għall- progressjoni (ġimghat)	14.9	13.1	11.9	14.6
(95 % CI)	(8.3, 21.3)	(11.6, 18.3)	(9.7, 14.1)	(13.3, 18.9)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = numru totali ta' pazjenti li rċievew trattament.

CI = *confidence interval*.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' topotecan mill-ħalq f'pazjenti pedjatriċi ma ġewx stabbiliti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' topotecan wara li ngħata mill-ħalq ġiet evalwata f'pazjenti bil-kanċer wara doġi ta' 1.2 sa 3.1 mg/ m²/gurnata u 4 mg/ m²/gurnata li ngħataw kuljum għal hamest ijiem. Il-*bioavailability* fil-bnedmin ta' topotecan mill-ħalq (total u lactone) hija bejn wieħed u ieħor 40 %. Il-konċentrazzjoni ta' topotecan totali fil-plażma (jiġifieri fil-forom lactone u carboxylate) u dik ta' topotecan lactone (l-parti attiva) jilħqu l-oġġla livell taġġhom wara bejn wieħed u ieħor saġġtejn u siegħa u nofs, rispettivament, u dawn jonqsu b'mod *bi-exponential* b'medja ta' *half-life* tal-aħħar ta' bejn wieħed u ieħor 3.0 sa 6.0 sigħat. L-esponiment totali (AUC) jiżjed bejn wieħed u ieħor proporzjonalment skont id-doġa. Hemm ftit li xejn akkumulazzjoni ta' topotecan wara doġi ripetuti ta' kuljum u m'hemm l-ebda evidenza ta' bidla fil-farmakokinetika wara ħafna doġi. Studji pre-klinikali juru li r-rabta ta' topotecan ma' proteini tal-plażma huwa baxx (35 %) u distribuzzjoni bejn ċelluli tad-dem u plazma kienet pjuttost omoġeni.

Bijotrasformazzjoni

It-tneħħija ta' topotecan isseħħ l-aktar permezz tal-idrolizi tal-*lactone ring* biex jifforma *r-ring-opened* carboxylate. Barra l-idrolizi, topotecan jitneħħa l-iżjed mill-kliwi u parti żgħira titneħħa permezz tas-sustanza iffurmata mill-metaboliżmu N-desmethyl (SB-209780) li ġiet identifikata fl-awrina, fil-plasma u fil-ħmieġ.

Eliminazzjoni

Il-ġbir totali ta' materjali li għandhom x'jaqsmu ma' topotecan wara l-ħames doġi ta' topotecan li ngħataw darba kuljum kien ta' 49 sa 72% (medja ta' 57 %) tad-doġa amministrata mill-ħalq. Bejn wieħed u ieħor 20 % tneħħa bħala topotecan totali u 2 % tneħħa bħala N-desmethyl topotecan fl-awrina. Eliminazzjoni mal-ħmieġ ta' topotecan totali kienet ta' 33 % filwaqt li eliminazzjoni mal-ħmieġ ta' N-desmethyl topotecan kienet ta' 1.5 %. Globalment is-sustanza mill-metaboliżmu N-

desmethyl ikkontribbwixxiet għal medja ta' anqas minn 6 % (bejn 4-8 %) tat-total tal-materjali li għandhom x'jaqsmu ma' topotecan li nstabu fl-awrina u fil-ħmieġ. L- O-glucuronide ta' topotecan u l- O-glucuronide ta' N-desmethyl topotecan ġew identifikati fl-awrina. Il-medja tal-proporzjon tas-sustanza tal-metaboliżmu: l-AUC tas-sustanza oriġinali fil-plażma kienet anqas minn 10 % kemm għal topotecan totali kif ukoll għal topotecan lactone.

In vitro, topotecan ma wriex inibizzjoni tal-eżemi P450 umani CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A jew CYP4A, u l-anqas inibizzjoni tal-eżemi ċitosoliċi umani dihydropyrimidine jew xanthine oxidase.

Wara li topotecan mill-ħalq ingħata flimkien ma' elacridar (GF120918), inibitur ta' ABCB1 (P-gp) u ABCG2 (BCRP), b'doża ta' 100 sa 1000 mg, l-AUC_{0-∞} ta' topotecan lactone u topotecan totali żdiedet għal bejn wiehded u ieħor 2.5 darba (ara sezzjoni 4.5 għal gwida).

Meta cyclosporine A (15 mg/kg), inibitur tal-ġarriera ABCB1 (P-gp) u ABCC1 (MRP-1) kif ukoll inibitur tal-eżema tal-metaboliżmu CYP3A4, jingħata mill-ħalq fi żmien erba' sigħat wara topotecan mill-ħalq, l-AUC_{0-24h}, normalizzat skont id-doża, ta' topotecan lactone u topotecan totali żdiedet għal bejn wiehded u ieħor 2.0 u 2.5-darba, rispettivament (ara sezzjoni 4.5).

Wara ikla b'ħafna xaham u fuq stonku vojti, il-livell ta' esponiment kien jixxiebaħ, waqt li kien hemm dewmien f' t_{max} minn 1.5 sa tliet sigħat (topotecan lactone) u minn tlieta sa erba' sigħat (topotecan totali)

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' topotecan mill-ħalq ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4)

Indeboliment tal-kliwi

Ir-riżultati ta' analiżi ta' studju jissuggerixxu li l-espożizzjoni għal topotecan lactone, il-frazzjoni attiva wara l-ġhoti ta' topotecan, tiżdied b' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi. Il-valuri ġeometriċi medji tal-AUC_(0-∞) normalizzati skont id-doża ta' topotecan lactone kienu ta' 9.4, 11.1 u 12.0 ng*h/ml f'individwi b'valuri tat-tneħħija tal-kreatinina ta' aktar minn 80 mL/min, 50 sa 80 mL/min u 30 sa 49 mL/min, rispettivament. F'din l-analiżi, it-tneħħija tal-kreatinina ġiet ikkalkulata permezz tal-metodu Cockcroft-Gault. Riżultati simili nkisbu jekk ir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari (mL/min) kienet stmata permezz tal-formula MDRD ikkorreguta għall-piż tal-ġisem. Pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina > 60 mL/min ġew inklużi fl-istudji tal-effikaċja/sigurtà ta' topotecan. Għalhekk, l-użu tad-doża normali tal-bidu f'pazjenti bi tnaqqis ħafif fil-funzjoni tal-kliwi huwa meqjus stabbilit (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti Koreani b'indeboliment renali ġeneralment kellhom espożizzjoni oghla minn pazjenti mhux Asjatiċi bl-istess grad ta' indeboliment renali. Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhuwiex ċar. Il-valuri ġeometriċi medji tal-AUC_(0-∞) normalizzati skont id-doża ta' topotecan lactone għal pazjenti Koreani kienu ta' 7.9, 12.9 u 19.7 ng*h/mL f'individwi b'valuri tat-tneħħija tal-kreatinina ta' aktar minn 80 mL/min, 50 sa 80 mL/min u 30 sa 49 mL/min, rispettivament (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). Ma hemm l-ebda *data* minn pazjenti Asjatiċi b'indeboliment renali ħlief għall-Koreani.

Sess

F'analizi ta' studji f'217 pazjent b'tumuri solidi fi stat avanzat, intwera li ma kienx hemm differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika tal-kapsuli HYCAMTIN bejn pazjenti nisa w riġel.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Minnhabba l-mod ta' kif jaħdem, topotecan huwa ġenotossiku għal ċelluli mammiiferi (ċelluli tal-limfoma tal-ġrieden u limfoċiti tal-bnedmin) *in vitro* u ċelluli tal-mudullun tal-ġrieden *in vivo*. Ġie

osservat ukoll li topotecan jikkawża l-mewt fl-embriji u fil-feti meta jiġi mogħti lill-ġrieden u lill-fniek.

F'studji dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien nisa jew irġiel; madankollu, fin-nisa ġew osservati *super-ovulation* u żjieda żgħira f'telf tal-fetu qabel ma jehel mal-ħajt tal-ġuf.

Il-potenzjal karċinoġenu ta' topotecan ma ġiex studjat.

6. TAGHRIF FARMARĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

HYCANTIN 0.25 mg kapsuli ibsin

Il-kontenut tal-kapsula

Hydrogenated vegetable oil
Glyceryl monostearate

Il-qoxra tal-kapsula

Ġelatina
Titanium dioxide (E171)

Il-faxxa tas-sigill

Ġelatina

Inka sewda

Iron oxide iswed (E172)
Shellac
Anhydrous ethanol – ara l-fuljett għal aktar tagħrif
Propylene glycol
Isopropyl alcohol
Butanol
Soluzzjoni konċentrata tal-ammonia
Potassium hydroxide

HYCANTIN 1 mg kapsuli ibsin

Il-kontenut tal-kapsula

Hydrogenated vegetable oil
Glyceryl monostearate

Il-qoxra tal-kapsula

Ġelatina
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Il-faxxa tas-sigill

Ġelatina

Inka sewda

Iron oxide iswed (E172)

Shellac

Anhydrous ethanol – ara l-fuljett għal aktar tagħrif

Propylene glycol

Isopropyl alcohol

Butanol

Soluzzjoni konċentrata tal-ammonia

Potassium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-*blister* fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Blister abjad magħmul minn polyvinyl chloride / polychlorotrifluoroethylene sigillat b'għatu ta' aluminium foil/Polyethylenterephthalate (PET). Il-*blisters* huma ssigillati b'karatteristika biex tinfetħ li hija qaxxar-imbotta u reżistenti għal ftuħ mit-tfal. Kull *blister* fiha 10 kapsuli.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kapsuli HYCAMTIN m'għandomx jinfetħu jew jitfarrku.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Is-Slovenja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

HYCAMTIN 0.25 mg kapsuli ibsin

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg kapsuli ibsin

EU/1/96/027/007

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Novembru 1996

Data tal-aħħar tiġdid: 12 ta' Novembru 2006

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanja

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Il-Ġermanja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

L-Italja

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Il-Ġermanja

kapsuli ibsin

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanja

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Il-Ġermanja

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

L-Italja

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1,

39179 Barleben,

Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

HYCANTIN 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

L-ammont totali tas-sustanza attiva fil-fjala jipprovdi 1 mg kull ml tas-sustanza attiva meta jiġi rikostitwit skont ir-rakkomandazzjonijiet (ara l-Fuljett ta' Tagħrif).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: tartaric acid (E334), mannitol (E421), hydrochloric acid (E507), sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini.
Irrikostitwixxi qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-fjala fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

AVVIŻ: Prodotti ċitotossiċi, istruzzjonijiet speċjali għal manniggar (ara l-Fuljett ta' Tagħrif).

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

fjala 1 x 1 mg
5 x 1 mg fjali

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN FJALA
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

HYCAMTIN 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan
Użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

Fjala ta' 1 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

HYCAMTIN 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

L-ammont totali tas-sustanza attiva fil-fjala jipprovdi 1 mg / ml tas-sustanza attiva meta jiġi rikostitwit skont ir-rakkomandazzjonijiet (ara l-Fuljett ta' Tagħrif).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: tartaric acid (E334), mannitol (E421), hydrochloric acid (E507), sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 x 4 mg
5 x 4mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini.
Irrikostitwixxi qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-fjala fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

AVVIŻ: Prodotti ċitotossiċi, istruzzjonijiet speċjali għal manniggar (ara l-Fuljett ta' Tagħrif).

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

fjala 1 x 4 mg
5 x 4 mg fjali

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN FJALA
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

HYCANTIN 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan
Użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI
--

Fjala ta' 4 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

HYCAMTIN 0.25 mg kapsuli ibsin
topotecan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha topotecan hydrochloride ekwivalenti għal 0.25 mg ta' topotecan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

10 kapsuli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Il-kapsuli HYCAMTIN m'għandomx jinqasmu jew jitfarrku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.
Taġġmlux fil-friża.
Żomm il-*blister* fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

AVVIŻ: Prodott ċitotossiku, istruzzjonijiet speċjali għal mannigġar (ara l-Fuljett ta' Tagħrif).

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/96/027/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

hycamtin 0.25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI *BLISTERS*

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

HYCAMTIN 0.25 mg kapsuli ibsin
topotecan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

HYCAMTIN 1 mg kapsuli ibsin
topotecan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha topotecan hydrochloride ekwivalenti għal 1 mg ta' topotecan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin

10 kapsuli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Il-kapsuli HYCAMTIN m'għandomx jinqasmu jew jitfarrku.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.
Taġġmlux fil-friża.
Żomm il-*blister* fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

AVVIŻ: Prodott ċitotossiku, istruzzjonijiet speċjali għal mannigġar (ara l-Fuljett ta' Tagħrif).

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL- AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/96/027/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

hycamtin 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI <i>BLISTERS</i>

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

HYCAMTIN 1 mg kapsuli ibsin
topotecan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Hycamtin 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Hycamtin 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni topotecan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Hycamtin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Hycamtin
3. Kif jintuża Hycamtin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Hycamtin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Hycamtin u għalxiex jintuża

Hycamtin jgħin biex jeqred it-tumuri. Tabib jew infermier jgħatik il-medicina bħala infużjoni ġol-vina fl-isptar.

Hycamtin jintuża biex jikkura:

- **kanċer tal-ovarji jew kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun** li reġa' tfaċċa mill-ġdid wara l-kimoterapija.
- **kanċer taċ-ċerviċi avanzat** jekk trattament kirurġiku jew radjoterapija mhum iexx possibbli. Fit-trattament tal-kanċer taċ-ċerviċi, Hycamtin jingħata ma' medicina oħra jisimha cisplatin.

It-tabib tiegħek jiddeċiedi flimkien miegħek jekk terapija b'Hycamtin hijiex aħjar milli iżjed trattament bil-kimoterapija li ħadt fil-bidu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Hycamtin

M'għandekx tirċievi Hycamtin

- jekk inti allergiku għal topotecan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed tredda'.
- jekk l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek huma baxxi wisq. It-tabib tiegħek jgħidlek jekk dan ikun il-każ, skont ir-riżultati tal-aħħar test tad-demem.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tiegħek għandu bżonn ikun jaf qabel ma inti tingħata din il-medicina, it-tabib tiegħek irid ikun jaf:

- jekk għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied. Id-doża tiegħek ta' Hycamtin jista' jkun ikollha bżonn tinbidel.
- jekk inti tqila jew qed tahseb biex toħroġ tqila. Ara s-sezzjoni "Tqala u treddigh" hawn taht.
- jekk qed tippjana li ssir missier. Ara s-sezzjoni "Tqala u treddigh" hawn taht.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik.

Mediċini ohra u Hycamtin

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħhar jew tista' tieħu xi mediċini ohra, inkluż mediċini magħmula mill-ħxejjex jew mediċini ohra li inti ksibt mingħajr riċetta.

Ftakar għid lit-tabib tiegħek jekk tibda tieħu kwalunkwe mediċina ohra waqt li tkun qed tirċievi Hycamtin.

Tqala u treddigh

Hycamtin mhux rakkomandat għan-nisa tqal. Jista' jagħmel ħsara lil tarbija jekk il-mara toħroġ tqila qabel, waqt jew ftit wara t-trattament. Għandek tuża miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi waqt li tkun qed tiġi trattata b'Hycamtin u għal 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir. Tipprovax toħroġ tqila sakemm mat-tabib jgħidlek li m'hemmx periklu.

L-irġiel huma rakkomandati li jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u li ma jippruvawx ikollhom tarbija waqt li jkunu qed jirċievu Hycamtin u għal 3 xhur wara t-tlestija tat-trattament. Pazjent raġel li jixtieq isir missier, għandu jitlob parir lit-tabib dwar l-ippjanar tal-familja jew dwar trattament meħtieġ. Jekk il-mara tiegħek toħroġ tqila waqt it-trattament tiegħek, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.

Treddax jekk qed tkun ikkurata b'Hycamtin. Tergax tibda tredda' qabel ma' t-tabib jgħidlek li huwa sikur li tagħmel dan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Hycamtin jista' jġieghel persuni jhossu hom għajjenin. Jekk thossok għajjen/a jew debboli issuqx jew thaddimx magni.

Hycamtin fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium". Jekk it-tabib tiegħek juża soluzzjoni ta' melħ komuni biex jiddilwixxi Hycamtin, id-doża ta' sodium irċevuta tkun akbar.

3. Kif jintuża Hycamtin

Id-doża ta' Hycamtin li ser tingħata tinħadem mit-tabib tiegħek, skont:

- id-daqs ta' ġismek (erja tas-superfiċje imkejla f'metri kwadri)
- ir-riżultati tat-testijiet tad-demm li saru qabel bdiet il-kura
- il-marda li qed tiġi kkurata.

Id-doża li s-soltu tingħata

- **Kanċer tal-ovarji u taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun:** 1.5 mg kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem kuljum. Se jkollok kura darba kuljum għal 5 ijiem. Normalment dan il-mudell ta' kura se jkun ripetut kull 3 ġimgħat.
- **Kanċer taċ-ċerviċi:** 0.75 mg kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem kuljum. Se jkollok kura darba kuljum għal 3 ijiem. Normalment dan il-mudell ta' kura se jkun ripetut kull 3 ġimgħat.

Meta tikkura kanċer taċ-ċerviċi, Hycamtin jingħata ma' mediċina ohra, imsejha cisplatin. It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża korretta ta' cisplatin.

Il-kura tista' tvarja, skont ir-riżultati tat-testijiet tad-demm li inti tieħu regolarment.

Kif jingħata Hycamtin

Tabib jew infermier se jagħtik Hycamtin bħala infużjoni ġo dirgħajk għal perjodu ta' madwar 30 minuta.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji: ghid lit-tabib tieghek

Dawn l-effetti sekondarji **komuni hafna** jistghu jaffettwaw **aktar minn persuna wahda minn kull 10** ikkurati b'Hycamtin:

- **Sinjali ta' infezzjoni:** Hycamtin jista' jnaqqas in-numru ta' celluli bojod fid-demm u jbaxxilek ir-reżistenza ghal infezzjonijiet. Dan jista' jkun ta' periklu ghall-hajja. Sinjali jinkludu:
 - deni
 - deterjorament serju tal-kundizzjoni generali tieghek
 - sintomi lokali bhal griżmejk jaharquk jew problemi bl-awrina (per eżempju, thoss hruq meta tghaddi l-awrina, li tista' tkun infezzjoni fl-awrina).
- Xi kultant ugiġh ta' żaqq qawwi, deni u possibbilment dijarea (rarament bid-demm) jistghu jkun sinjali ta' infjammazzjoni tal-musrana (*kolite*).

Dan l-effett sekondarju **rari** jista' jaffettwa **sa persuna 1 minn kull 1,000** ikkurati b'Hycamtin:

- **Infjammazzjoni tal-pulmun** (*mard tal-interstizju tal-pulmun*): Inti l-aktar f'riskju jekk diġa ghandek mard tal-pulmun, kellek kura b'raġġi lill-pulmun tieghek, jew qabel tkun hadt medicini li kkawżawlek hsara fil-pulmun. Jinkludu sinjali bhal:
 - diffikulta' biex tiehu nifs
 - sogħla
 - deni

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe sintomi ta' dawn il-kundizzjonijiet, ghaliex jista' jkun hemm bżonn li tmur l-isptar.

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistghu jaffettwaw **aktar minn persuna wahda minn kull 10** ikkurati b'Hycamtin:

- Thossok generalment debboli u ghejjien/a (*anemija* temporanja). F'ċerti każi jista' jkun ikollok bżonn trasfużjoni tad-demm.
- Tbenġil jew fsada mhux tas-soltu, ikkawżat minn tnaqqis fin-numru ta' celluli tat-tgħaqqid tad-demm fid-demm. Dan jista' jwassal ghal fsada serja minn griċhi relattivament ż-żgħir bhal qatgħa żgħira. Rarament, dan jista' jwassal ghal fsada aktar serja (*emorraġija*). Kellem lit-tabib tieghek ghal parir dwar kif tnaqqas ir-riskju ta' fsada.
- Tnaqqis fil-piż u nuqqas t'aptit (*anoressija*); gheja; debbulizza.
- Thoss dardir (nawseja); rimettar; dijarea; ugiġh fl-istonku; stitikezza.
- Infjammazzjoni u ulċeri fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-ħanek.
- Temperatura tal-ġisem għolja (deni).
- Telf ta' xagħar.

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistghu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 10 persuni** kkurati b'Hycamtin

- Reazzjonijiet allergiċi jew ta' *sensittività eċċessiva* (inkluż raxx).
- Ġilda safra.
- Ma thossokx f'sikte.
- Sensazzjoni li trid thokk.

Effetti sekondarji rari

Dawn jistghu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 1,000** ikkurati b'Hycamtin:

- Reazzjonijiet allergiċi jew *anafilattici* serji.
- Nefha kkawzata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu (*angjoedema*).
- Ugiġh hafif u infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni.
- Raxx li jgħegħlek thokk (jew *horriqija*).

Effetti sekundarji bi frekwenza mhux maghrufa

Il-frekwenza ta' xi effetti sekundarji mhijiex maghrufa (avvenimenti minn rapporti spontanji u l-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- Uġiġh qawwi fl-istonku, dardir, rimettar tad-dem, ippurgar iswed jew imdemmi (sintomi possibbli ta' perforazzjoni gastro-intestinali).
- Selhiet fil-ħalq, diffikultà biex tibra', uġiġh addominali, dardir, rimettar, dijarea, ippurgar bid-dem (sinjali u sintomi possibbli ta' infjammazzjoni tal-inforra ta' ġewwa tal-ħalq, fl-istonku u/jew fil-musrana [infjammazzjoni tal-mukūza]).

Jekk inti qegħda tiġi kkurata għall-kanċer taċ-ċerviċi, inti jista' jkun ikollok effetti sekundarji mill-medicina l-oħra (cisplatin) li inti se tingħata flimkien ma' Hycamtin. Dawk l-effetti huma deskritti fil-fuljett ta' tagħrif ta' cisplatin.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Hycamtin

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.

Żomm il-fjala fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Din il-medicina hija għal użu ta' darba biss. Wara l-ftuħ, il-prodott għandu jintuża immedjament. Jekk ma jintużax immedjament, il-ħinijiet ta' ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent. Jekk ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jitwettqu f'kundizzjonijiet aseptiċi stretti (eż. bank LAF) il-prodott għandu jintuża (infużjoni kompluta) fi żmien 24 siegħa jekk jinħażen f'temperatura ta' 2°C - 8°C wara l-ewwel titqiba tal-fjala.

Kwalunkwe fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema skont il-liġijiet lokali għal materjal ċitotossiku.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Hycamtin

- **Is-sustanza attiva** hi topotecan. Kull fjala fiha 1 mg jew 4 mg ta' topotecan (bħala hydrochloride).
- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:** tartaric acid (E334), mannitol (E421), hydrochloric acid (E507) u sodium hydroxide.

Kif jidher Hycamtin u l-kontenut tal-pakkett

Hycamtin jiġi bħala trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għal ġol-vini.

Din il-medicina tiġi f'pakketti li fihom fjala waħda jew inkella ħames fjali tal-ħġieġ; kull fjala fiha 1 mg jew 4 mg ta' topotecan.

Qabel l-infużjoni t-trab irid jiġi rikostitwit u dilwit.

It-trab fil-fjala jipprovdni 1 mg għal kull ml ta' sustanza attiva meta jiġi rikostitwit kif issuġġerit.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Is-Slovenja

Manifattur

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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 Mureş
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:

Istruzzjonijiet dwar kif tirrikostitwixxi, tahzen u tiddisponi minn Hycamtin

Rikostituzzjoni

Hycamtin 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jrid jiġi rikostituwit ma' 1.1 ml ta' ilma għal injezzjonijiet biex jipprovdi 1 mg ta' topotecan għal kull ml.

Hycamtin 4 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni jrid jiġi rikostituwit ma' 4 ml ta' ilma għal injezzjonijiet biex jipprovdi 1 mg ta' topotecan għal kull ml.

Iktar dilwizzjoni hija mehtieġa. Il-volum addattat tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jiġi dilwit **jew** b'0.9 % w/v sodium chloride li huwa wżat għal infużjoni ġol-vini **jew** b'5 % w/v glucose bħala infużjoni ġol-vini biex ikun hemm konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 u 50 mikrogrammi kull ml.

Hażna tas-soluzzjoni lesta

Il-prodott għandu jintuża minnufih wara li jiġi ppreparat għall-infużjoni. Jekk it-taħlita tkun magħmula taħt kundizzjonijiet aseptiċi stretti, l-infużjoni ta' Hycamtin tista' titlesta fi żmien 12-il siegħa f'temperatura tal-kamra (jew 24 siegħa jekk tkun maħżuna f'temperatura ta' bejn 2-8°C).

Maniġġar u rimi

Għandhom jiġu addotati l-proċeduri normali għal maniġġar u rimi ta' prodotti mediċinali ta' kontra t-tumuri:

- Il-haddiema jridu jiġu mharrġa kif jippreparaw il-prodott mediċinali.
- Haddiema nisa li jkunu tqal m'għandhomx jithallew jahdmu b'dan il-prodott il-mediċinali.
- Il-haddiema li jkunu qed jippreparaw dan il-prodott mediċinali għandhom jilbsu ilbies protettiv li jinkludi l-ilbies ta' maskra, nuċċali biex iħares l-għajnejn u ngwanti.
- L-affarijiet kollha li ntużaw għall-għoti tal-mediċina jew għat-tindif ta' wara, u dawn jinkludu l-ingwant, għandhom jitpoġġew f'boroż speċjali li wara jiġu maħruqa b'temperaturi għolja.
- Kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-għajnejn għandu jiġi trattat immedjatament b'ammonti kbar ta' ilma.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Hycamtin 0.25 mg kapsuli ibsin
Hycamtin 1 mg kapsuli ibsin
topotecan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Hycamtin u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Hycamtin
3. Kif għandek tiehu Hycamtin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Hycamtin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Hycamtin u għalxiex jintuża

Hycamtin jgħin biex jeqred it-tumuri.

Hycamtin jintuża biex jikkura kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun li reġa' tfaċċa mill-ġdid wara l-kimoterapija

It-tabib tiegħek jiddeċiedi flimkien miegħek jekk terapija b'Hycamtin hijiex aħjar milli iżjed trattament bil-kimoterapija li ħadt fil-bidu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Hycamtin

Tihux Hycamtin

- jekk inti allergiku għal topotecan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed tredda'.
- jekk l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek huma baxxi wisq. It-tabib tiegħek jgħidlek jekk dan ikun il-każ, skont ir-riżultati tal-aħħar test tad-demem.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma inti tingħata din il-medicina, it-tabib tiegħek irid ikun jaf:

- jekk għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied. Id-doża tiegħek ta' Hycamtin jista' jkun ikollha bżonn tinbidel.
- jekk inti tqila jew qed taħseb biex toħroġ tqila. Ara sezzjoni "Tqala u treddigh" hawn taht.
- jekk qed tippjana li ssir missier. Ara sezzjoni "Tqala u treddigh" hawn taht.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

Medicini oħra u Hycamtin

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, inkluż medicini magħmula mill-hxejjex jew medicini oħra li inti ksibt mingħajr riċetta.

Jista' jkun hemm ċans akbar minn normal li jkollok effetti sekondarji jekk qed tirċievi wkoll trattament b'cyclosporin A. Tiġi segwit mill-qrib jekk qed tiehu dawn iż-żewġ medicini.

Ftakar għid lit-tabib tiegħek jekk tibda tiehu kwalunkwe mediċina oħra waqt li tkun qed tirċievi Hycamtin.

Tqala u treddigh

Hycamtin mhux rakkomandat għan-nisa tqal. Jista' jagħmel ħsara lil tarbija jekk il-mara tohroġ tqila qabel, waqt jew ftit wara t-trattament. Għandek tuża miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi waqt li tkun qed tiġi trattata b'Hycamtin u għal 6 xhur wara t-tlestija tat-trattament. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir. Tipprovax tohroġ tqila sakemm mat-tabib jgħidlek li m'hemmx periklu.

L-irġiel huma rakkomandati li jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi u li ma jippruvawx ikollhom tarbija waqt li jkunu qed jirċievu Hycamtin u għal 3 xhur wara t-tlestija tat-trattament. Pazjent raġel li jixtieq isir missier, għandu jitlob parir lit-tabib dwar l-ippjanar tal-familja jew dwar trattament meħtieġ. Jekk il-mara tiegħek tohroġ tqila waqt it-trattament tiegħek, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.

Treddax jekk qed tkun ikkurata b'Hycamtin. Tergax tibda tredda' qabel ma' t-tabib jgħidlek li huwa sikur li tagħmel dan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Hycamtin jista' jġieghel persuni jhossuom għajjenin. Jekk thossok għajjen/a jew debboli, issuqx jew thaddimx magni.

Hycamtin fih etanol

Din il-mediċina fiha xi traċċi żgħar ta' etanol (alkohol).

3. Kif għandek tiehu Hycamtin

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat- mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Il-kapsula/kapsuli għandha/għandhom tinbela'/jinbelgħu shiħa/shaħ, u ma għandhiex/ma għandhomx tiġi/jiġu mimghuda, imfarrka jew maqsuma.

Id-doża (u numru ta' kapsuli) ta' Hycamtin li ser tingħata tinħadem mit-tabib tiegħek, skont:

- id-daqs ta' ġismek (erja tas-superfiċje imkejla f'metri kwadri)
- ir-riżultati tat-testijiet tad-demem li saru qabel bdiet il-kura

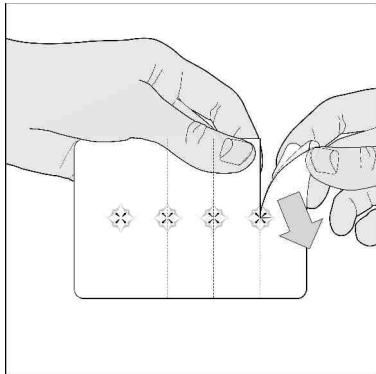
Il-kapsuli, skont in-numru preskritt, għandhom jinbelgħu shaħ, darba kuljum għal hamest ijiem.

Il-kapsuli Hycamtin m'għandhomx jinfethu jew jitfarrku. Jekk il-kapsuli huma mifqughin jew ħiereġ xi likwidu minnhom, għandek taħsel idejk sew bl-ilma u s-sapun immedjatement. Jekk iċċappas għajnejk bil-kontenut tal-kapsuli, aħsilhom immedjatement bl-ilma nieżel bil-mod għal 15-il minuta mill-anqas. Ikkonsulta mat-tabib jekk ikun hemm kuntatt mal-għajnejn jew jekk ikollok xi reazzjoni tal-ġilda.

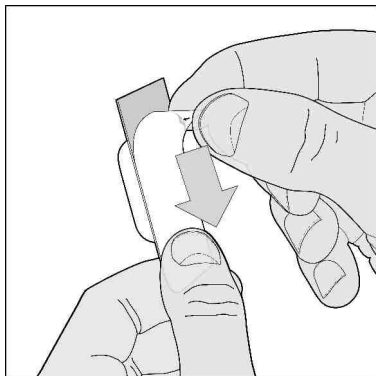
Meta tohroġ il-kapsula

Dawn il-kapsuli jiġu f'pakkett speċjali biex ma' jkunux jistgħu jinfethu mit-tfal.

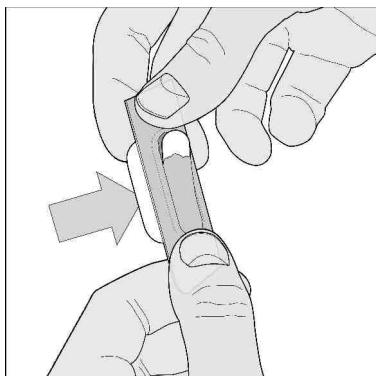
1. Issepara kapsula waħda: aqta' mal-linji ta' perforazzjoni biex tissepara "borża" ta' kapsula waħda mill-istrixxa.



2. Iġbed lura l-istrat ta' barra: billi tibda mir-rokna kulurita, erfa' u qaxxar fuq il-borża.



3. Imbotta' l-kapsula 'l barra: imbotta bil-mod naħa waħda tal-kapsula mill-istrat tal-istrixxa.



Jekk tiehu Hycamtin aktar milli suppost

Itlob parir minn għand tabib jew spiżjar immedjament jekk hadd wisq kapsuli jew jekk tifel/tifla ħa l-medicina biż-żball.

Jekk tinsa tiehu Hycamtin

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-ħin kif suppost.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji: għid lit-tabib tiegħek

Dawn l-effetti sekondarji **komuni hafna** jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna wahda minn kull 10** ikkurati b'Hycamtin:

- **Sinjali ta' infezzjoni:** Hycamtin jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod fid-demm u jgħaxxi ir-reżistenza għal infezzjonijiet. Dan jista' jkun ta' periklu għall-hajja. Sinjali jinkludu:
 - deni
 - deterjorament serju tal-kundizzjoni generali tiegħek
 - sintomi lokali bhal griżmejk jaharq ukoll jew problemi bl-awrina (per eżempju, thoss hruq meta tgħaddi l-awrina, li tista' tkun infezzjoni fl-awrina).
- **Dijarea.** Din tista' tkun serja. Jekk ikollok aktar minn tlett episodji ta' dijarea f'għumata għandek tkellem lit-tabib tiegħek immedjatement.
- Xi kultant ugiġh ta' żaqq qawwi, deni u possibbilment dijarea (rarament bid-demm) jistgħu jkun sinjali ta' infjammazzjoni tal-musrana (*kolite*).

Dan l-effett sekondarju **rari** jista' jaffettwa **sa persuna 1 minn kull 1,000** ikkurati b'Hycamtin.

- **Infjammazzjoni tal-pulmun (*mard tal-interstizju tal-pulmun*):** Inti l-aktar f'riskju jekk diġà għandek mard tal-pulmun, kellek kura b'raġġi lill-pulmun tiegħek, jew qabel tkun hadt medicini li kkawżawlek ħsara fil-pulmun. Jinkludu sinjali bhal:
 - diffikulta' biex tiehu nifs
 - sogħla
 - deni

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok kwalunkwe sintomi ta' dawn il-kundizzjonijiet, għaliex jista' jkun hemm bżonn li tmur l-isptar.

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna wahda minn kull 10** ikkurati b'Hycamtin:

- Thossok ġeneralment debole u għajjen/a (*anemija* temporanja). F'ċerti każi jista' jkun ikollok bżonn trasfużjoni tad-demm.
- Tbenġil jew fsada mhux tas-soltu, ikkawżat minn tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tat-tgħaqqid tad-demm fid-demm. Dan jista' jwassal għal fsada serja minn griġi relattivament żgħira bhal qatgħa żgħira. Rarament, dan jista' jwassal għal fsada aktar serja (*emorraġġja*). Kellem lit-tabib tiegħek għal parir dwar kif tnaqqas ir-riskju ta' fsada.
- Tnaqqis fil-piż u nuqqas t'aptit (*anoressija*); għeja; debolezza.
- Thoss dardir (nawseja), thossok ma tifflihx (rimettar).
- Telf ta' xagħar.

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 10 persuni** kkurati b'Hycamtin

- Reazzjonijiet allergiċi jew ta' *sensittività eċċessiva* (inkluż raxx).
- Infjammazzjoni u ulċeri fil-ħalq, fl-ilsien jew fil-ħanek.
- Temperatura tal-ġisem għolja (deni).
- Ugiġh fl-istonku, stitikezza, indigestjoni.
- Ma thossokx f'sikte.
- Sensazzjoni li trid thokk.

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 100** kkurati b'Hycamtin:

- Ġilda safra.

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 1,000** ikkurati b'Hy camtin:

- Reazzjonijiet allergiċi jew *anafilattici* serji.
- Nefha kkawzata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu (*angjoedema*).
- Raxx li jgħegħlek thokk (jew *horriqija*).

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa

Il-frekwenza ta' xi effetti sekondarji mhijiex magħrufa (avvenimenti minn rapporti spontanji u l-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):

- Uġiġh qawwi fl-istonku, dardir, rimettar tad-demmi, ippurgar iswed jew imdemmi (sintomi possibbli ta' perforazzjoni gastro-intestinali).
- Selhiet fil-ħalq, diffikultà biex tibra', uġiġh addominali, dardir, rimettar, dijarea, ippurgar bid-demmi (sinjali u sintomi possibbli ta' infjammazzjoni tal-inforra ta' ġewwa tal-ħalq, fl-istonku u/jew fil-musrana [infjammazzjoni tal-mukuża]).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Hy camtin

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.

Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-*blister* fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Hy camtin

- **Is-sustanza attiva** hi topotecan. Kull kapsula fiha 0.25 mg jew 1 mg ta' topotecan (bħala hydrochloride).
- **Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:** hydrogenated vegetable oil, glyceryl monostearate, ġelatina, titanium dioxide (E171), u għall-kapsuli ta' 1 mg biss, iron oxide aħmar (E172). Il-kapsuli huma mmarkati b'inka sewda li fiha iron oxide iswed (E172), shellac, anhydrous ethanol, propylene glycol, isopropyl alcohol, butanol, soluzzjoni konċentrata ta' ammonia u potassium hydroxide.

Kif jidher Hy camtin u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli Hy camtin 0.25 mg huma bojod għal bojod fl-isfar u mmarkati b'"Hy camtin" u "0.25mg".

Il-kapsuli Hy camtin 1 mg huma roża u mmarkati b'"Hy camtin" u "1 mg".

Hy camtin kapsuli 0.25 mg u 1 mg jinsabu f'pakketti ta' 10 kapsuli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Is-Slovenja

Manifattur

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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 Mureş
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.