

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

HYCAMTIN 1 mg prášok na infúzny koncentrát
HYCAMTIN 4 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

HYCAMTIN 1 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg topotekánu (ako chlorid).

Celkový obsah liečiva v injekčnej liekovke poskytuje 1 mg liečiva v 1 ml, keď sa rekonštituuje podľa odporúčaní.

HYCAMTIN 4 mg prášok na infúzny koncentrát

Každá injekčná liekovka obsahuje 4 mg topotekánu (ako chlorid).

Celkový obsah liečiva v injekčnej liekovke poskytuje 1 mg liečiva v 1 ml, keď sa rekonštituuje podľa odporúčaní.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát.

Svetložltý až zelenkastý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Topotekán v monoterapii je indikovaný na liečbu:

- pacientok s metastázujúcim karcinómom ovária v prípade zlyhania prvolíniovej alebo následnej terapie.
- pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc (SCLC), u ktorých sa opakovaná liečba prvolíniovým režimom nepokladá za vhodnú (pozri časť 5.1).

Topotekán v kombinácii s cisplatinou je indikovaný pre pacientky s karcinómom cervixu recidivujúcim po rádioterapii a pre pacientky s ochorením stupňa IVB. U pacientok s predošlou expozíciou cisplatinou je potrebné dlhotrvajúce obdobie bez liečby na odôvodnenie liečby touto kombináciou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Topotekán sa má používať len na pracoviskách určených na podávanie cytotoxickej chemoterapie. Topotekán sa má podávať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapie (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Pri použití topotekánu v kombinácii s cisplatinou sa majú preštudovať kompletne preskripčné informácie pre cisplatinu.

Pred začiatkom prvého cyklu liečby topotekánom musia mať pacienti východiskový počet neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladinu hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ povrchu tela na deň podávaná formou intravenózneho infúzie trvajúcej 30 minút denne počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Časový odstup od začiatku každého liečebného cyklu má byť tri týždne. V liečbe, pokiaľ je dobre znášaná, sa môže pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časť 4.8 a 5.1).

Následné dávky

Topotekán sa nesmie podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, alebo u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka sa má znížiť o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (alebo následne znížiť až na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, pokiaľ je to nevyhnutné).

Podobným spôsobom sa majú dávky znížiť, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách sa podávanie topotekánu prerušilo, ak bola dávka znížená na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ a vzhľadom na nežiaduce účinky bolo potrebné jej ďalšie zníženie.

Karcinóm cervixu

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka topotekánu je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ podávaná formou 30-minútovej intravenózneho infúzie v 1., 2. a 3. deň. Cisplatina sa podáva formou intravenózneho infúzie v 1. deň v dávke $50 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ a po dávke topotekánu. Táto liečebná schéma sa opakuje každých 21 dní počas šiestich cyklov alebo až do progresie ochorenia.

Následné dávky

Topotekán sa nesmie podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí zníženie dávky u pacientok, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, alebo u pacientok, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, v následných cykloch sa má dávka znížiť o 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (alebo následne znížiť až na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, pokiaľ je to nevyhnutné).

Dávky sa majú znížiť podobným spôsobom, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Monoterapia (karcinóm ovária a malobunkový karcinóm pľúc):

Nie je dostatok skúseností s podávaním topotekánu pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $< 20 \text{ ml/min}$). Podanie topotekánu sa u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Obmedzené údaje ukazujú, že u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa dávka musí znížiť. Odporúčaná dávka topotekánu v monoterapii u pacientok s karcinómom ovária alebo u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc a s klírensom kreatinínu medzi 20 a 39 ml/min je 0,75 mg/m²/deň počas piatich po sebe nasledujúcich dní.

Kombinovaná liečba (karcinóm cervixu):

V klinických štúdiách s topotekánom v kombinácii s cisplatinou na liečbu karcinómu cervixu sa liečba začala len u pacientok so sérovým kreatinínom nižším ako alebo rovnajúcim sa 1,5 mg/dl. Ak počas kombinovanej liečby topotekánom/cisplatinou sérový kreatinín prekročí 1,5 mg/dl, odporúča sa preštudovať kompletne preskripčné informácie týkajúce sa redukcie dávky cisplatiny/pokračovania v podávaní cisplatiny. Neexistujú dostatočné údaje týkajúce sa pokračovania v monoterapii topotekánom u pacientok s karcinómom cervixu v prípade vysadenia cisplatiny.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) sa podával intravenózný topotekán v dávke 1,5 mg/m²/deň počas 5 dní každé 3 týždne. Pozorovalo sa zníženie klírnsu topotekánu. Avšak pre stanovenie odporúčanej dávky pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii dostatočné údaje (pozri časť 4.4).

Nie sú dostatočné skúsenosti s podávaním topotekánu pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín \geq 10 mg/dl). Podanie topotekánu sa u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Topotekán sa musí rekonštituovať a pred použitím ďalej zriediť (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Ťažký útlm kostnej drene pred začiatkom prvého liečebného cyklu, potvrdený východiskovým počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita je závislá od dávky a pravidelne sa musí stanoviť kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov (pozri časť 4.2).

Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť ťažkú myelosupresiu. U pacientov liečených topotekánom bola hlásená myelosupresia vedúca k sepsu a prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.8).

Topotekánom vyvolaná neutropénia môže spôsobiť neutropenicкую kolitídu. V klinických štúdiách s topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku neutropenickej kolitídy. U pacientov, u ktorých sa prejavuje horúčka, neutropénia a zodpovedajúci typ bolesti brucha, sa má zvážiť možnosť neutropenickej kolitídy.

V súvislosti s liečbou topotekánom boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (*interstitial lung disease*, ILD), pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Základné rizikové faktory zahŕňajú anamnézu ILD, pľúcnej fibrózy, karcinómu pľúc, ožarovania hrudníka a používanie pneumotoxických liečiv a/alebo faktorov stimulujúcich kolónie. Pacienti sa majú sledovať kvôli

pľúcny symptom svedčiaci o ILD (napr. kašeľ, horúčka, dyspnoe a/alebo hypoxia) a podávanie topotekánu sa má prerušiť, ak sa potvrdí novodiagnostikovaná ILD.

Topotekán v monoterapii a topotekán v kombinácii s cisplatinou je často spojený s klinicky významnou trombocytopéniou. Toto sa musí vziať do úvahy pri predpisovaní HYCAMTINU, napr. ak sa liečba zvažuje u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania z nádoru.

Ako by sa očakávalo, pacienti so slabým výkonnostným stavom ($VS > 1$) majú nižšiu mieru odpovede a vyšší výskyt komplikácií, ako napr. horúčka, infekcia a sepsa (pozri časť 4.8). Je dôležité presne zhodnotiť výkonnostný stav v čase podávania liečby, aby sa zabezpečilo, že u pacientov nedôjde k zhoršeniu na VS 3.

Nie sú dostatočné skúsenosti s podávaním topotekánu pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene spôsobenou cirhózou (sérový bilirubín ≥ 10 mg/dl). Podanie topotekánu sa u týchto skupín pacientov neodporúča (pozri časť 4.2).

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 a 10 mg/dl) sa podával intravenózný topotekán v dávke 1,5 mg/m²/deň počas piatich dní každé tri týždne. Pozorovalo sa zníženie klírnsu topotekánu. Avšak pre stanovenie odporúčanej dávky pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii dostatočné údaje (pozri časť 4.2).

Hycamtin obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa však na zriedenie Hycamtinu pred podaním použije roztok soli (0,9% m/V roztok chloridu sodného), dávka prijatého sodíka by bola vyššia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne *in vivo* farmakokinetické interakčné štúdie u človeka.

Topotekán neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii pri intravenóznom podaní sa preukázalo, že súbežné podávanie granisetronu, ondansetrónu, morfinu alebo kortikosteroidov zjavne nemá významný vplyv na farmakokinetiku celkového topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Keď sa topotekán kombinuje s inými chemoterapeutikami, môže byť potrebné znížiť dávkovanie každého z liekov, aby sa zlepšila ich znášanlivosť. V kombinácii s platinovými preparátmi však existuje významná interakcia závislá od poradia, a to, či sa platinový prípravok podáva v 1. alebo 5. deň podávania topotekánu. Ak sa cisplatina alebo karboplatina podáva v 1. deň aplikácie topotekánu, musia sa podať nižšie dávky každého lieku, aby sa zlepšila ich znášanlivosť, v porovnaní s dávkou každého lieku, ktorú možno podať, ak sa platinový prípravok podáva v 5. deň aplikácie topotekánu.

Keď sa topotekán (0,75 mg/m²/deň počas 5 po sebe nasledujúcich dní) a cisplatina (60 mg/m²/deň v 1. deň) podávali 13 pacientkám s karcinómom ovária, v 5. deň sa pozoroval mierny vzostup AUC (12 %, n = 9) a C_{max} (23 %, n = 11). Tento vzostup pravdepodobne nie je klinicky významný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že topotekán je embryotoxický aj fetotoxický (pozri časť 5.3). Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť poškodenie plodu, a preto sa má ženám vo fertilnom veku odporučiť, aby sa počas liečby topotekánom vyhli otehotneniu.

Tak ako pri každej cytotoxickej chemoterapii, pacientom/pacientkám liečeným topotekánom sa musí odporučiť, že oni/ony alebo ich partnerky/partneri musia použiť účinný spôsob antikoncepcie.

Gravidita

Ak sa topotekán používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby topotekánom, pacientka musí byť upozornená na možné riziká pre plod.

Dojčenie

Topotekán je kontraindikovaný v období dojčenia (pozri časť 4.3). Dojčenie sa má prerušiť na začiatku terapie, hoci nie je známe, či sa topotekán vylučuje do ľudského mlieka.

Fertilita

V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán je genotoxický a nie je možné vylúčiť jeho vplyv na fertilitu, vrátane mužskej fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas vedenia vozidiel a pri obsluhu strojov sa však má zachovávať opatrnosť najmä pri pretrvávajúcej únave a asténii.

4.8 Nežiaduce účinky

V štúdiách, ktoré sa zaoberali určovaním optimálneho dávkovania a zahŕňali 523 pacientok s recidivujúcim karcinómom ovária a 631 pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc sa zistilo, že toxicita limitujúca dávku topotekánu v monoterapii bola hematologického pôvodu. Táto toxicita bola predvídateľná a reverzibilná. Nezistili sa žiadne prejavy kumulatívnej hematologickej alebo nehematologickej toxicity.

Bezpečnostný profil topotekánu podávaného v kombinácii s cisplatinou v klinických štúdiách karcinómu cervixu sa zhoduje s profilom pozorovaným pri monoterapii topotekánom. Celková hematologická toxicita je nižšia u pacientok liečených topotekánom v kombinácii s cisplatinou v porovnaní s monoterapiou topotekánom, ale vyššia ako u samotnej cisplatinu.

Pri podávaní topotekánu v kombinácii s cisplatinou sa pozorovali ďalšie nežiaduce udalosti, avšak tieto nežiaduce udalosti sa pozorovali pri monoterapii cisplatinou a nebolo možné pripísať ich topotekánu. Kompletný zoznam nežiaducich udalostí spojených s použitím cisplatinu sa má preštudovať v preskripčných informáciách pre cisplatinu.

Integrované údaje o bezpečnosti monoterapie topotekánom sú uvedené nižšie.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie (všetky hlásené udalosti). Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Infekcia
Časté	Sepsa ¹

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Febrilná neutropénia, neutropénia (pozri „Poruchy gastrointestinálneho traktu“), trombocytopenia, anémia, leukopénia
Časté	Pancytopenia
Neznáme	Závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopeniou)
Poruchy imunitného systému	
Časté	Reakcia z precitlivenosti zahŕňajúca exantém
Zriedkavé	Anafylaktická reakcia, angioedém, urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Anorexia (ktorá môže byť závažná)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé	Intersticiálna choroba pľúc (niektoré prípady boli smrteľné)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, vracanie a hnačka (všetky môžu byť závažné), zápcha, bolesť brucha ² , mukozitída
Neznáme	Gastrointestinálna perforácia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Alopécia
Časté	Pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Pyrexia, asténia, únava
Časté	Malátnosť
Veľmi zriedkavé	Extravazácia ³
Neznáme	Zápál mukózy
¹ U pacientov liečených topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.4).	
² Bol hlásený výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácie neutropénie vyvolanej topotekánom (pozri časť 4.4).	
³ Reakcie boli mierne a zvyčajne nevyžadovali špecifickú liečbu.	

Vyššie uvedené nežiaduce udalosti sa môžu vyskytovať s vyššou frekvenciou u pacientov, ktorí majú slabý výkonnostný stav (pozri časť 4.4).

Nižšie uvedené frekvencie spojené s hematologickými a nehematologickými nežiaducimi udalosťami predstavujú hlásenia nežiaducich udalostí považovaných za súvisiace/možno súvisiace s liečbou topotekánom.

Hematologické

Neutropénia

Ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) počas 1. cyklu u 55 % pacientov, s trvaním \geq sedem dní u 20 % a celkovo u 77 % pacientov (39 % cyklov). V súvislosti s ťažkou neutropéniou sa objavila horúčka alebo infekcia u 16 % pacientov počas prvého cyklu a celkovo u 23 % pacientov (6 % cyklov). Medián času do nástupu ťažkej neutropénie bol deväť dní a medián trvania sedem dní. Ťažká neutropénia trvajúca dlhšie ako sedem dní sa objavila celkovo v 11 % cyklov. V skupine všetkých pacientov liečených v klinických štúdiách (vrátane pacientov s ťažkou neutropéniou a tých, u ktorých sa ťažká neutropénia nevyvinula) sa u 11 % pacientov (4 % cyklov) vyskytla horúčka a u 26 % pacientov (9 % cyklov) sa vyskytla infekcia. Okrem toho u 5 % všetkých liečených pacientov (1 % cyklov) došlo k rozvoju sepsy (pozri časť 4.4).

Trombocytopenia

Ťažká trombocytopenia (počet trombocytov $< 25 \times 10^9/l$) sa objavila u 25 % pacientov (v 8 % cyklov), stredne ťažká (počet trombocytov medzi $25,0$ a $50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientov (v 15 % cyklov). Medián času do nástupu ťažkej trombocytopenie bol 15. deň, medián trvania bol päť dní. Transfúzia

trombocytov sa podala v 4 % cyklov. Hlásenia významných následkov v súvislosti s výskytom trombocytopenie, vrátane úmrtia v dôsledku krvácania z nádoru, boli menej časté.

Anémia

Stredne ťažká až ťažká anémia ($Hb \leq 8,0$ g/dl) sa vyskytla u 37 % pacientov (v 14 % cyklov). Transfúzie erytrocytov sa podávali u 52 % pacientov (v 21 % cyklov).

Nehematologické

Často zaznamenané nehematologické účinky boli gastrointestinálne, ako napr. nauzea (52 %), vracanie (32 %), hnačka (18 %), zápcha (9 %) a mukozitída (14 %). Incidencia ťažkých prejavov (3. alebo 4. stupňa) bola pri nauzei 4 %, vracaní 3 %, hnačke 2 % a mukozitíde 1 %.

U 4 % pacientov bola hlásená slabá bolesť brucha.

Únava bola pozorovaná asi u 25 % pacientov a asténia u 16 % pacientov liečených topotekánom. Incidencia ťažkej únavy a asténie (3. a 4. stupňa) bola v oboch prípadoch 3 %.

Celková alebo výrazná alopecia bola pozorovaná u 30 % pacientov a čiastočná alopecia u 15 % pacientov.

Ďalšie závažné udalosti, ktoré boli zaznamenané ako súvisiace alebo možno súvisiace s liečbou topotekánom, boli anorexia (12 %), malátnosť (3 %) a hyperbilirubinémia (1 %).

Reakcie z precitlivenosti vrátane exantému, urtikárie, angioedému a anafylaktických reakcií boli hlásené zriedkavo. V klinických štúdiách bol exantém zaznamenaný u 4 % pacientov a pruritus u 1,5 % pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U pacientov liečených intravenóznym topotekánom (až do 10-násobku odporúčanej dávky) a kapsulami topotekánu (až do 5-násobku odporúčanej dávky) boli hlásené prípady predávkovania. Prejavy a príznaky pozorované po predávkovaní sa zhodovali so známymi nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s topotekánom (pozri časť 4.8). Primárnymi komplikáciami predávkovania sú útlm kostnej drene a mukozitída. Pri predávkovaní intravenóznym topotekánom boli okrem toho hlásené zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Nie je známe antidotum pri predávkovaní topotekánom. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, ATC kód: L01CE01.

Mechanizmus účinku

Protinádorová aktivita topotekánu zahŕňa inhibíciu enzýmu topoizomerázy I, enzýmu, ktorý je priamo zapojený do replikácie DNA tým, že uvoľňuje torzné napätie vznikajúce bezprostredne pred začiatkom replikácie. Topotekán inhibuje topoizomerázu I tým, že stabilizuje kovalentný komplex medzi enzýmom a štiepeným vláknom DNA, ktorý je sprostredkovateľom katalytického mechanizmu. Inhibícia topoizomerázy I topotekánom vedie v bunke k indukcii s proteínmi spojených jednovláknových zlomov DNA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Recidivujúci karcinóm ovária

V porovnávacej štúdií topotekánu (n = 112) a paklitaxelu (n = 114) u pacientok s karcinómom ovária, ktoré boli pôvodne liečené chemoterapiou založenou na platine, bola miera terapeutických odpovedí (interval spoľahlivosti, IS 95 %) pri topotekáne 20,5 % (13 %, 28 %) oproti 14 % (8 %, 20 %) pri paklitaxele a medián času do progresie ochorenia 19 týždňov pri topotekáne oproti 15 týždňom pri paklitaxele (pomer rizík 0,7 [0,6; 1,0]). Medián celkového prežívania bol pri topotekáne 62 týždňov a pri paklitaxele 53 týždňov (pomer rizík 0,9 [0,6; 1,3]).

Miera terapeutických odpovedí v celom programe zameranom na karcinóm ovária (n = 392, všetky pacientky pôvodne liečené cisplatinou alebo cisplatinou a paklitaxelom) bola 16 %. Medián času do odpovede na liečbu v klinických štúdiách bol 7,6 – 11,6 týždňov. U pacientok nereagujúcich na terapiu cisplatinou alebo u ktorých došlo v priebehu 3 mesiacov po liečbe cisplatinou k recidíve (n = 186), bola miera terapeutických odpovedí 10 %.

Tieto údaje sa majú hodnotiť v súvislosti s celkovým bezpečnostným profilom lieku, obzvlášť vo vzťahu k významnej hematologickej toxicite (pozri časť 4.8).

Uskutočnila sa doplnková retrospektívna analýza údajov 523 pacientok s recidivujúcim karcinómom ovária. Celkovo bolo pozorovaných 87 úplných a čiastočných odpovedí, z toho 13 sa vyskytlo počas piateho a šiesteho cyklu a 3 potom. Z pacientok, ktoré dostali viac než šesť cyklov liečby, 91 % buď dokončilo štúdiu podľa plánu, alebo bolo liečených až do progresie ochorenia, a len u 3 % pacientok bola liečba predčasne ukončená pre nežiaduce udalosti.

Recidivujúci SCLC

V štúdií fázy III (Štúdia 478) sa porovnal perorálny topotekán plus najlepšia podporná starostlivosť (*best supportive care*, BSC) (n = 71) so samotnou BSC (n = 70) u pacientov s recidívou po prvolíniovej terapii (medián času do progresie ochorenia [*time to progression*, TTP] od prvolíniovej terapie: 84 dní pri perorálnom topotekáne plus BSC, 90 dní pri samotnej BSC), a u ktorých sa opakovaná liečba intravenóznou chemoterapiou nepokladala za vhodnú. V skupine s perorálnym topotekánom plus BSC sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní v porovnaní so skupinou so samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravený pomer rizík pre skupinu s perorálnym topotekánom plus BSC oproti skupine so samotnou BSC bol 0,64 (IS 95 %: 0,45; 0,90). Medián prežívania u pacientov liečených perorálnym topotekánom plus BSC bol 25,9 týždňov (IS 95 %: 18,3; 31,6) oproti 13,9 týždňom (IS 95 %: 11,1; 18,6) u pacientov liečených samotnou BSC (p = 0,0104).

Hlásenia príznakov pacientami s použitím odslepeného hodnotenia ukázali konzistentný trend v prínose perorálneho topotekánu plus BSC vzhľadom k príznakom.

Vykonala sa jedna štúdia fázy II (Štúdia 065) a jedna štúdia fázy III (Štúdia 396), ktoré boli zamerané na hodnotenie účinnosti perorálneho topotekánu oproti intravenóznemu topotekánu u pacientov s recidívou po ≥ 90 dňoch po dokončení jedného predchádzajúceho chemoterapeutického režimu (pozri tabuľku 1). Perorálny a intravenózný topotekán boli spojené s podobným zmiernením príznakov u pacientov s recidivujúcim senzitivným SCLC v hláseniach príznakov pacientmi na odslepenej hodnotiacej škále príznakov v oboch týchto štúdiách.

Tabuľka 1 Súhrnné údaje o prežívaní, miere odpovede a čase do progresie ochorenia u pacientov so SCLC liečených perorálnym alebo intravenóznym topotekánom

	Štúdia 065		Štúdia 396	
	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Medián prežívania (týždne) (IS 95 %)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Miera odpovede (%) (IS 95 %)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdiel v miere odpovede (IS 95 %)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Medián času do progresie ochorenia (týždne) (IS 95 %)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet liečených pacientov

IS = interval spoľahlivosti

V ďalšej randomizovanej štúdií fázy III, ktorá porovnávala intravenóznym (i.v.) topotekán s cyklofosfamidom, doxorubicínom a vinkristínom (CAV) u pacientov s recidivujúcim, senzitívnym SCLC, bola celková miera terapeutických odpovedí 24,3 % pri topotekáne oproti 18,3 % v skupine CAV. Medián času do progresie ochorenia bol v oboch skupinách podobný (13,3 týždňov a 12,3 týždňov, v tomto poradí). Medián času prežívania bol 25,0 týždňov pri topotekáne a 24,7 týždňov v skupine CAV. Pomer rizík pre prežívanie pri i.v. topotekáne oproti CAV bol 1,04 (IS 95 %: 0,78; 1,40).

Miera terapeutických odpovedí na topotekán v kombinovanom programe zameranom na malobunkový karcinóm pľúc (n = 480) u pacientov s recidivujúcim ochorením senzitívnym na prvolíniovú liečbu bola 20,2 %. Medián času prežívania bol 30,3 týždňov (IS 95 %: 27,6; 33,4).

U populácie pacientov s refraktérnym SCLC (pacienti, ktorí nereagovali na prvolíniovú liečbu) bola miera terapeutických odpovedí na topotekán 4,0 %.

Karcinóm cervixu

V randomizovanej, porovnávačnej štúdií fázy III vykonanej Gynekologickou onkologickou skupinou (*Gynaecological Oncology Group, GOG 0179*) bol topotekán plus cisplatina (n = 147) porovnaný so samotnou cisplatinou (n = 146) v liečbe histologicky potvrdeného perzistujúceho, recidivujúceho karcinómu cervixu alebo karcinómu cervixu stupňa IVB v prípade, keď sa kuratívna liečba chirurgickým zákrokom a/alebo rádioterapiou nepokladala za vhodnú. Topotekán plus cisplatina mali štatisticky významný prínos v celkovom prežívaní v porovnaní s monoterapiou cisplatinou po úprave na priebežné analýzy (Log-rank p = 0,033).

Tabuľka 2 Výsledky zo štúdie GOG-0179

Populácia všetkých randomizovaných pacientok (ITT)		
	Cisplatina 50 mg/m² v 1. deň každých 21 dní	Cisplatina 50 mg/m² v 1. deň + topotekán 0,75 mg/m² v prvé 3 dni, každých 21 dní
Prežívanie (mesiace)	(n = 146)	(n = 147)
Medián (IS 95 %)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez predošlej chemorádioterapie založenej na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 46)	(n = 44)
Medián (IS 95 %)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky s predošlou chemorádioterapiou založenou na cisplatine		
	Cisplatina	Topotekán/Cisplatina
Prežívanie (mesiace)	(n = 72)	(n = 69)
Medián (IS 95 %)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientok (n = 39) s recidívou do 180 dní po chemorádioterapii založenej na cisplatine bol medián času prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 4,6 mesiacov (IS 95 %: 2,6; 6,1) oproti 4,5 mesiacom (IS 95 %: 2,9; 9,6) v skupine s cisplatinou, s pomerom rizík 1,15 (0,59; 2,23). U pacientok (n = 102) s recidívou po 180 dňoch bol medián času prežívania v skupine s topotekánom plus cisplatinou 9,9 mesiacov (IS 95 %: 7; 12,6) oproti 6,3 mesiacom (IS 95 %: 4,9; 9,5) v skupine s cisplatinou, s pomerom rizík 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatická populácia

Topotekán bol hodnotený aj v pediatickej populácii; sú však dostupné len obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

V otvorenej štúdií zahŕňajúcej deti (n = 108, vekové rozmedzie: deti do 16 rokov) s recidivujúcimi alebo progresívnymi solídnyimi nádormi sa topotekán podával v začiatkovej dávke 2,0 mg/m² ako 30-minútová infúzia počas 5 dní, pričom táto liečebná schéma sa opakovala každé 3 týždne počas až jedného roka v závislosti od odpovede na liečbu. Typy nádorov zahŕňali Ewingov sarkóm/primitívny neuroektodermálny nádor, neuroblastóm, osteoblastóm a rabdomyosarkóm. Protinádorová aktivita sa preukázala predovšetkým u pacientov s neuroblastómom. Toxické účinky topotekánu u pediatických pacientov s recidivujúcimi a refraktérnymi solídnyimi nádormi boli podobné ako účinky historicky pozorované u dospelých pacientov. V tejto štúdií dostávalo štyridsaťšesť (43 %) pacientov G-CSF počas 192 (42,1 %) cyklov; šesťdesiatpäť (60 %) dostávalo transfúzie erytrocytového koncentráту počas viac ako 139 cyklov (30,5 %) a päťdesiat (46 %) dostávalo trombocyty počas viac ako 159 cyklov (34,9 %). Vo farmakokinetickej štúdií u pediatických pacientov s refraktérnymi solídnyimi nádormi (pozri časť 5.2) sa na základe toxicity limitujúcej dávku prejavujúcej sa ako myelosupresia stanovila maximálna tolerovaná dávka (MTD, *maximum tolerated dose*) 2,0 mg/m²/deň spolu s G-CSF a 1,4 mg/m²/deň bez G-CSF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenóznom podaní topotekánu v denných dávkach 0,5 až 1,5 mg/m² v 30-minútovej infúzii počas 5 dní, preukázal topotekán vysoký plazmatický klírens 62 l/hod (SD 22), zodpovedajúci približne 2/3 prietoku krvi pečene. Topotekán mal taktiež veľký distribučný objem, okolo 132 l (SD 57) a relatívne krátky polčas 2 až 3 hodiny. Porovnanie farmakokinetických parametrov nenaznačilo žiadnu zmenu vo farmakokinetike počas 5 dní podávania. Plocha pod krivkou rástla približne proporcionálne so zvyšujúcou sa dávkou. Po opakovanom každodennom podávaní sa topotekán kumuluje v malej miere alebo sa nekumuluje vôbec a po opakovaných dávkach sa nepreukázala zmena jeho farmakokinetiky. Predklinické štúdie svedčia o tom, že väzba topotekánu na plazmatické bielkoviny je nízka (35 %) a distribúcia medzi krvnými bunkami a plazmou bola výrazne homogénna.

Biotransformácia

Eliminácia topotekánu u človeka bola preskúmaná len čiastočne. Hlavnou cestou klírensu topotekánu je hydrolyza laktónového kruhu za vzniku karboxylátu s otvoreným kruhom.

Metabolizmus je zodpovedný za < 10 % elimináciu topotekánu. N-demetylovaný metabolit, pri ktorom sa v bunkovej analýze dokázala podobná alebo nižšia účinnosť ako pri pôvodnej látke, sa zistil v moči, plazme a stolici. Priemerný pomer AUC medzi metabolitom a pôvodnou látkou bol < 10 % pri celkovom topotekáne aj pri laktóne topotekánu. V moči bol zistený metabolit topotekánu vznikajúci O-glukuronidáciou a N-demetylovaný topotekán.

Eliminácia

Celkové vylúčené množstvo látky súvisiacej s topotekánom po piatich denných dávkach topotekánu bolo 71 až 76 % i.v. podanej dávky. Močom sa vylúčilo približne 51 % vo forme celkového topotekánu a 3 % sa vylúčilo vo forme N-demetylovaného topotekánu. Eliminácia celkového topotekánu stolicou predstavovala 18 %, zatiaľ čo eliminácia N-demetylovaného topotekánu stolicou bola 1,7 %. Celkovo sa N-demetylovaný metabolit podieľal v priemere menej ako 7 % (rozsah 4-9 %) na celkovom množstve látok súvisiacich s topotekánom vylúčených močom a stolicou. Topotekán-O-glukuronid a N-demetylovaný topotekán-O-glukuronid v moči predstavovali menej ako 2,0 %.

Údaje zo štúdií *in vitro*, v ktorých boli použité ľudské pečňové mikrozómy, naznačujú tvorbu menších množstiev N-demetylovaného topotekánu. *In vitro* topotekán neinhiboval ľudské P450 enzýmy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A alebo CYP4A, ani neinhiboval ľudské cytozolové enzýmy dihydroypyrimidín alebo xantínoxidázu.

Pri podávaní topotekánu v kombinácii s cisplatinou (cisplatina v 1. deň, topotekán v 1. až 5. deň) sa klírens topotekánu v 5. deň znížil v porovnaní s 1. dňom (19,1 l/h/m² v porovnaní s 21,3 l/h/m² [n = 9] (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) sa v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil asi na 67 %. Polčas topotekánu sa predĺžil asi o 30 %, nepozoroval sa však jednoznačný rozdiel v jeho distribučnom objeme. Plazmatický klírens celkového topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy) sa u pacientov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou znížil len asi o 10 %.

Porucha funkcie obličiek

Plazmatický klírens u pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 41-60 ml/min) sa znížil asi o 67 % v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov. Distribučný objem sa mierne znížil a preto sa polčas zvýšil len o 14 %. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa plazmatický klírens topotekánu znížil na 34 % hodnoty kontrolnej skupiny pacientov. Priemerný polčas vzrástol z 1,9 hodín na 4,9 hodín.

Vek/telesná hmotnosť

Niekoľko faktorov, vrátane veku, telesnej hmotnosti a prítomnosti ascitu nemalo v populačnej štúdií žiadny významný vplyv na klírens celkového topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika topotekánu podávaného ako 30-minútová infúzia počas 5 dní sa hodnotila v dvoch štúdiách. Jedna štúdia zahŕňala rozmedzie dávky od 1,4 do 2,4 mg/m² u detí (vo veku 2 až 12 rokov, n = 18), dospelých (vo veku 12 až 16 rokov, n = 9) a mladých dospelých (vo veku 16 až 21 rokov, n = 9) s refraktérnymi solídnyimi nádormi. Druhá štúdia zahŕňala rozmedzie dávok od 2,0 do 5,2 mg/m² u detí (n = 8), dospelých (n = 3) a mladých dospelých (n = 3) s leukémiou. V týchto štúdiách neboli žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetike topotekánu medzi deťmi, dospelými a mladými dospelými pacientmi so solídnyimi nádormi alebo leukémiou, ale údaje sú príliš obmedzené na vyvodenie jednoznačných záverov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vyplývajúc z mechanizmu účinku pôsobí topotekán genotoxicky *in vitro* na bunky cicavcov (bunky lymfómu myši a ľudské lymfocyty) a *in vivo* na bunky kostnej drene myši. U potkanov a králikov topotekán spôsobil taktiež embryofetálnu letalitu.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s topotekánom podávaným potkanom sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu; u samíc však bola pozorovaná superovulácia a mierne zvýšený výskyt predimplantačných strát.

Karcinogénny účinok topotekánu sa neskúmal.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina vínna (E 334)
manitol (E 421)
kyselina chlorovodíková (E 507)
hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčné liekovky
3 roky.

Rekonštituované a nariadené roztoky

Liek sa má použiť ihneď po nariadení, pretože neobsahuje žiadne antibakteriálne konzervačné látky. Pokiaľ sa rekonštitúcia a nariadenie realizuje v prísne aseptickom prostredí (t. j. v laminárnom boxe), liek sa má použiť (infúzia sa má ukončiť) do 12 hodín, ak sa uchováva pri izbovej teplote, alebo do 24 hodín, ak sa uchováva pri 2 až 8 °C po prvom otvorení liekovky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HYCAMTIN 1 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčná liekovka z flintového skla typu I so sivou pryžovou zátkou a ochrannou hliníkovou obrubou s plastovým ochranným krytom obsahujúca 1 mg topotekánu.

HYCAMTIN 1 mg je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 5 injekčných liekoviek.

HYCAMTIN 4 mg prášok na infúzny koncentrát

Injekčná liekovka z flintového skla typu I so sivou pryžovou zátkou a ochrannou hliníkovou obrubou s plastovým ochranným krytom obsahujúca 4 mg topotekánu.

HYCAMTIN 4 mg je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

HYCAMTIN 1 mg prášok na infúzny koncentrát

Obsah injekčných liekoviek s liekom HYCAMTIN 1 mg sa musí rekonštituovať pridaním 1,1 ml vody na injekciu. Pretože injekčná liekovka obsahuje 10 % prebytok, číry rekonštituovaný roztok je žltej až žltozelenej farby a obsahuje 1 mg topotekánu v 1 ml. Na dosiahnutie výslednej koncentrácie medzi 25 a 50 mikrogramov/ml je potrebné ďalšie zriedenie príslušného objemu rekonštituovaného roztoku buď roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo roztokom glukózy 5 % w/v.

HYCAMTIN 4 mg prášok na infúzny koncentrát

Obsah injekčných liekoviek s liekom HYCAMTIN 4 mg sa musí rekonštituovať pridaním 4 ml vody na injekciu. Číry rekonštituovaný roztok je žltej až žltozelenej farby a obsahuje 1 mg topotekánu v 1 ml. Na dosiahnutie výslednej koncentrácie medzi 25 a 50 mikrogramov/ml je potrebné ďalšie zriedenie príslušného objemu rekonštituovaného roztoku buď roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo roztokom glukózy 5 % w/v.

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre zaobchádzanie s antikancerogénnymi liekmi a ich likvidáciu, predovšetkým:

- Rekonštitúciu lieku musí robiť len školený personál.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s týmto liekom počas rekonštitúcie musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody.
- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vriec na vysokorizikový odpad určený na spálenie pri vysokej teplote.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRACNÉ ČÍSLA

HYCAMTIN 1 mg prášok na infúzny koncentrát

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

HYCAMTIN 4 mg prášok na infúzny koncentrát

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. november 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. november 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé kapsuly
HYCAMTIN 1 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 0,25 mg topotekánu (ako chlorid).

HYCAMTIN 1 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 1 mg topotekánu (ako chlorid).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé kapsuly

Kapsuly sú nepriehľadné, biele až žltkastobiele a s označením „HYCAMTIN“ a „0.25 mg“.

HYCAMTIN 1 mg tvrdé kapsuly

Kapsuly sú nepriehľadné, ružové a s označením „HYCAMTIN“ a „1 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kapsuly HYCAMTINU sú indikované v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc (SCLC), u ktorých sa opakovaná liečba prvolíniovým režimom nepokladá za vhodnú (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kapsuly HYCAMTINU má predpísať a liečbu viesť len lekár, ktorý má skúsenosti s používaním chemoterapeutík.

Dávkovanie

Pred začiatkom prvého cyklu liečby topotekánom musia mať pacienti východiskový počet neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladinu hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Úvodná dávka

Odporúčaná dávka kapsúl HYCAMTINU je $2,3 \text{ mg/m}^2$ povrchu tela na deň podávaná počas piatich po sebe nasledujúcich dní s trojtýždňovým časovým odstupom od začiatku každého cyklu. V liečbe, pokiaľ je dobre znášaná, sa môže pokračovať až do progresie ochorenia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Kapsula (kapsuly) sa musí (musia) prehltnúť vcelku a nesmie (nesmú) sa žuvať, drviť alebo deliť. Kapsuly Hycamtinu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Následné dávky

Topotekán sa nesmie podať znovu, pokiaľ nie je počet neutrofilov $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobínu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po prípadnej nevyhnutnej transfúzii).

Štandardný onkologický postup pri liečbe neutropénie je buď podať topotekán s inými liekmi (napr. G-CSF), alebo znížiť dávku s cieľom udržať počet neutrofilov.

Ak sa zvolí zníženie dávky u pacientov, u ktorých sa vyvinie ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajúca sedem alebo viac dní, alebo ťažká neutropénia spojená s horúčkou alebo infekciou, alebo u pacientov, u ktorých bola liečba časovo oneskorená kvôli neutropénii, dávka sa má znížiť o $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ na $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (alebo následne znížiť až na $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, pokiaľ je to nevyhnutné).

Podobným spôsobom sa majú znížiť dávky, ak počet trombocytov klesne pod $25 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách sa podávanie topotekánu prerušilo, ak bolo potrebné znížiť dávku pod $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$.

U pacientov, u ktorých sa vyskytne hnačka 3. alebo 4. stupňa, sa má v následných cykloch dávka znížiť o $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (pozri časť 4.4). U pacientov s hnačkou 2. stupňa môže byť potrebné dodržiavať rovnaké odporúčania pre úpravu dávky.

Je dôležité proaktívne liečiť hnačku antidiaroidikami. Závažné prípady hnačky môžu vyžadovať podanie perorálnych alebo intravenózných elektrolytov a tekutín a prerušenie liečby topotekánom (pozri časti 4.4 a 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Odporúčaná dávka perorálneho topotekánu v monoterapii u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min je $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ počas piatich po sebe nasledujúcich dní. Ak je dávka dobre znášaná, v následných cykloch sa môže zvýšiť na $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ (pozri časť 5.2).

Obmedzené údaje u pacientov kórejského pôvodu s klírensom kreatinínu nižším ako 50 ml/min poukazujú na to, že môže byť potrebné ďalšie zníženie dávky (pozri časť 5.2).

K dispozícii nie sú dostatočné údaje, aby bolo možné uviesť odporúčanie pre pacientov s klírensom kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nebola farmakokinetika kapsúl HYCAMTINu osobitne skúmaná. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kapsúl HYCAMTINu, aby bolo možné stanoviť odporúčanú dávku pre túto skupinu pacientov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší ľudia

Medzi pacientmi vo veku nad 65 rokov a mladšími dospelými pacientmi nebol pozorovaný žiadny celkový rozdiel v účinnosti. Avšak v dvoch štúdiách, v ktorých bol podávaný perorálny aj intravenózný topotekán, sa u pacientov nad 65 rokov, ktorí užívali perorálny topotekán, v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov zistil zvýšený výskyt hnačky súvisiacej s podávaním lieku (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.3 Kontraindikácie

- Závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Ťažký útlm kostnej drene pred začiatkom prvého liečebného cyklu, potvrdený východiskovým počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ a/alebo počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita je závislá od dávky a pravidelne sa má stanoviť kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov (pozri časť 4.2).

Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť ťažkú myelosupresiu. U pacientov liečených topotekánom bola hlásená myelosupresia vedúca k sepsa a prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.8).

Topotekánom vyvolaná neutropénia môže spôsobiť neutropenicкую kolitídu. V klinických štúdiách s topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku neutropenickej kolitídy. U pacientov, u ktorých sa prejavuje horúčka, neutropénia a zodpovedajúci typ bolesti brucha, sa má zvážiť možnosť neutropenickej kolitídy.

V súvislosti s liečbou topotekánom boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (*interstitial lung disease*, ILD), pričom niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.8). Základné rizikové faktory zahŕňajú anamnézu ILD, pľúcnej fibrózy, karcinómu pľúc, ožarovania hrudníka a používanie pneumotoxických liečiv a/alebo faktorov stimulujúcich kolónie. Pacienti sa majú sledovať kvôli pľúcny symptom svedčiacim o ILD (napr. kašeľ, horúčka, dyspnoe a/alebo hypoxia) a podávanie topotekánu sa má prerušiť, ak sa potvrdí novodiagnostikovaná ILD.

Topotekán v monoterapii a topotekán v kombinácii s cisplatinou je často spojený s klinicky významnou trombocytopéniou. Toto sa musí vziať do úvahy pri predpisovaní Hycamtinu, napr. ak sa liečba zvažuje u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania z nádoru.

Ako by sa očakávalo, pacienti so slabým výkonnostným stavom ($VS > 1$) majú nižší stupeň odpovede a vyšší výskyt komplikácií, ako napr. horúčka, infekcia a sepsa (pozri časť 4.8). Je dôležité presne zhodnotiť výkonnostný stav v čase podávania liečby, aby sa zabezpečilo, že u pacientov nedôjde k zhoršeniu na VS 3.

Topotekán sa čiastočne eliminuje vylučovaním obličkami, a preto porucha funkcie obličiek môže viesť k zvýšenej expozícii topotekánu. U pacientov, ktorí užívali perorálny topotekán a ktorí mali klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min, nebolo stanovené odporúčané dávkovanie. Podanie topotekánu sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.2).

Malému počtu pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín medzi 1,5 a 10 mg/dl) sa podával intravenózný topotekán v dávke 1,5 mg/m²/deň počas piatich dní každé tri týždne. Pozorovalo sa zníženie klírensu topotekánu. Avšak pre stanovenie odporúčanej dávky pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii dostatočné údaje. Nie sú dostatočné skúsenosti s použitím topotekánu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín ≥ 10 mg/dl). Podanie topotekánu sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.2).

Počas liečby perorálnym topotekánom bola hlásená hnačka, vrátane ťažkej hnačky vyžadujúcej hospitalizáciu. Hnačka súvisiaca s podávaním perorálneho topotekánu sa môže vyskytnúť v rovnakom čase ako neutropénia súvisiaca s podávaním lieku a jej následky. Pred podaním lieku je dôležité oboznámiť pacientov s týmito vedľajšími účinkami a proaktívne liečiť včasné ako aj všetky ostatné znaky a príznaky hnačky. Hnačka vyvolaná protinádorovou liečbou (*cancer treatment-induced diarrhoea*, CTID) je spojená s významnou morbiditou a môže ohrozovať život. Ak sa počas liečby perorálnym topotekánom vyskytne hnačka, lekárom sa odporúča začať agresívnu liečbu hnačky. Klinické smernice opisujúce agresívnu liečbu CTID zahŕňajú špecifické odporúčania týkajúce sa

komunikácie s pacientom a jeho poučenia, rozpoznanie včasných varovných znakov, používania antiidiaróik a antibiotík, zmien v príjme tekutín a stravovania a potreby hospitalizácie (pozri časti 4.2 a 4.8).

V nasledujúcich klinických situáciách sa má zvážiť použitie intravenózneho topotekánu: nekontrolované vracanie, poruchy prehĺtania, nekontrolovaná hnačka, klinické stavy a lieky, ktoré môžu zmeniť gastrointestinálnu motilitu a absorpciu liečiva.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne *in vivo* farmakokinetické interakčné štúdie u človeka.

Topotekán neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2). V populačnej štúdii pri intravenóznom podaní sa preukázalo, že súbežné podávanie granisetronu, ondansetrónu, morfinu alebo kortikosteroidov zjavne nemá významný vplyv na farmakokinetiku celkového topotekánu (aktívnej a inaktívnej formy).

Topotekán je substrát ABCB1 (P-glykoproteínu) aj ABCG2 (BCRP). Inhibítory ABCB1 a ABCG2 podávané súbežne s perorálnym topotekánom zvyšujú expozíciu topotekánu.

Cyclosporín A (inhibítory ABCB1, ABCC1 [MRP-1] a CYP3A4) podávaný súbežne s perorálnym topotekánom zvýšil hodnotu AUC topotekánu približne 2- až 2,5-násobne oproti kontrolnej hodnote.

Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli nežiaducim reakciám, keď sa perorálny topotekán podáva súbežne s liečivom, o ktorom je známe, že inhibuje ABCB1 alebo ABCG2 (pozri časť 5.2).

Keď sa topotekán kombinuje s inými chemoterapeutikami, môže byť potrebné znížiť dávkovanie každého z liekov, aby sa zlepšila ich znášanlivosť. V kombinácii s platinovými preparátmi však existuje významná interakcia závislá od poradia, a to, či sa platinový prípravok podáva v 1. alebo 5. deň podávania topotekánu. Ak sa cisplatina alebo karboplatina podáva v 1. deň aplikácie topotekánu, musia sa podať nižšie dávky každého lieku, aby sa zlepšila ich znášanlivosť, v porovnaní s dávkou každého lieku, ktorú možno podať, ak sa platinový prípravok podáva v 5. deň aplikácie topotekánu. V súčasnosti sú k dispozícii iba obmedzené skúsenosti s kombinovaním perorálneho topotekánu s inými chemoterapeutikami.

Farmakokinetika topotekánu zvyčajne zostala nezmenená pri súbežnom podávaní ranitidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

V predklinických štúdiách sa ukázalo, že topotekán je embryotoxický aj fetotoxický (pozri časť 5.3). Tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán môže spôsobiť poškodenie plodu, a preto sa má ženám vo fertilnom veku odporučiť, aby sa počas liečby topotekánom vyhli otehotneniu.

Tak ako pri každej cytotoxickej chemoterapii, pacientom/pacientkám liečeným topotekánom sa musí odporučiť, že oni/ony alebo ich partnerky/partneri musia použiť účinný spôsob antikoncepcie.

Gravidita

Ak sa topotekán používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby topotekánom, pacientka musí byť upozornená na možné riziká pre plod.

Dojčenie

Topotekán je kontraindikovaný v období dojčenia (pozri časť 4.3). Dojčenie sa má prerušiť na začiatku terapie, hoci nie je známe, či sa topotekán vylučuje do ľudského mlieka.

Fertilita

V štúdiách reprodukčnej toxicity na potkanoch sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3). Avšak tak ako iné cytotoxické lieky, topotekán je genotoxický a nie je možné vylúčiť jeho vplyv na fertilitu, vrátane mužskej fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas vedenia vozidiel a pri obsluhu strojov sa však má zachovávať opatrnosť najmä pri pretrvávajúcej únave a asténii.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách zahŕňajúcich pacientov s recidivujúcim malobunkovým karcinómom pľúc sa zistilo, že toxicita limitujúca dávku perorálneho topotekánu v monoterapii bola hematologického pôvodu. Táto toxicita bola predvídateľná a reverzibilná. Nezistili sa žiadne prejavy kumulatívnej hematologickej alebo nehematologickej toxicity.

Uvedené frekvencie spojené s hematologickými a nehematologickými nežiaducimi udalosťami sa týkajú nežiaducich udalostí považovaných za súvisiace/možno súvisiace s liečbou perorálnym topotekánom.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie (všetky hlásené udalosti). Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Infekcia
Časté	Sepsa ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Febrilná neutropénia, neutropénia (pozri „Poruchy gastrointestinálneho traktu“), trombocytopenia, anémia, leukopénia
Časté	Pancytopenia
Neznáme	Závažné krvácanie (súvisiace s trombocytopeniou)
Poruchy imunitného systému	
Časté	Reakcia z precitlivenosti zahŕňajúca exantém
Zriedkavé	Anafylaktická reakcia, angioedém, urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Anorexia (ktorá môže byť závažná)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé	Intersticiálna choroba pľúc (niektoré prípady boli smrteľné)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, vracanie a hnačka (všetky môžu byť závažné), ktoré môžu viesť k dehydratácii (pozri časti 4.2 a 4.4)
Časté	Bolesť brucha ² , zápcha, mukozitída, dyspepsia
Neznáme	Gastrointestinálna perforácia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Hyperbilirubinémia

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Alopécia
Časté	Pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Únava
Časté	Asténia, pyrexia, malátnosť
Neznáme	Zápal mukózy
¹ U pacientov liečených topotekánom boli hlásené prípady úmrtia v dôsledku sepsy (pozri časť 4.4).	
² Bol hlásený výskyt neutropenickej kolitídy, vrátane smrteľnej neutropenickej kolitídy, ako komplikácie neutropénie vyvolanej topotekánom (pozri časť 4.4).	

Vyššie uvedené nežiaduce udalosti sa môžu vyskytovať s vyššou frekvenciou u pacientov, ktorí majú slabý výkonnostný stav (pozri časť 4.4).

Bezpečnostné údaje sú uvedené na základe súboru integrovaných údajov získaných od 682 pacientov s recidivujúcim karcinómom pľúc, ktorým bol perorálny topotekán v monoterapii podaný v rámci 2 536 cyklov (275 pacientov s recidivujúcim SCLC a 407 s recidivujúcim nemalobunkovým karcinómom pľúc).

Hematologické

Neutropénia

Ťažká neutropénia (4. stupňa - počet neutrofilov < 0,5 x 10⁹/l) sa vyskytla u 32 % pacientov v 13 % cyklov. Medián času do vzniku ťažkej neutropénie bol 12. deň a medián jej trvania bol 7 dní. V 34 % cyklov trvala ťažká neutropénia > 7 dní. V 1. cykle bola jej incidencia 20 % a k 4. cyklu bola jej incidencia 8 %. Infekcia sa vyskytla u 17 % pacientov, sepsa u 2 % pacientov a febrilná neutropénia u 4 % pacientov. Úmrtie v dôsledku sepsy sa vyskytlo u 1 % pacientov. Bola hlásená pancytopenia. Rastové faktory boli podané 19 % pacientov v 8 % cyklov.

Trombocytopenia

Ťažká trombocytopenia (4. stupňa - počet trombocytov < 10 x 10⁹/l) sa vyskytla u 6 % pacientov v 2 % cyklov. Medián času do vzniku ťažkej trombocytopenie bol 15. deň a medián jej trvania bol 2,5 dňa. V 18 % cyklov trvala ťažká trombocytopenia > 7 dní. Stredne ťažká trombocytopenia (3. stupňa - počet trombocytov 10,0 až 50,0 x 10⁹/l) sa vyskytla u 29 % pacientov v 14 % cyklov. Transfúzia trombocytov bola podaná 10 % pacientov v 4 % cyklov. Významné následky súvisiace s trombocytopeniou, vrátane prípadov úmrtia v dôsledku krvácania z nádoru, boli hlásené ojedinelo.

Anémia

Stredne ťažká až ťažká anémia (3. a 4. stupňa - Hb ≤ 8,0 g/dl) sa vyskytla u 25 % pacientov (12 % cyklov). Medián času do vzniku stredne ťažkej až ťažkej anémie bol 12. deň a medián jej trvania bol 7 dní. V 46 % cyklov trvala stredne ťažká až ťažká anémia > 7 dní. Transfúzia erytrocytov bola podaná 30 % pacientov (13 % cyklov). Erytropoetín bol podaný 10 % pacientov v 8 % cyklov.

Nehematologické

Najčastejšie hlásené nehematologické nežiaduce účinky boli nauzea (37 %), hnačka (29 %), únava (26 %), vracanie (24 %), alopécia (21 %) a anorexia (18 %). Všetky prípady boli hlásené bez ohľadu na príčinnú súvislosť. V ťažkých prípadoch (3./4. stupňa podľa CTC) hlásených ako súvisiace/možno súvisiace s podávaním topotekánu bol výskyt hnačky 5 % (pozri časť 4.4), únavy 4 %, vracania 3 %, nauzey 3 % a anorexie 2 %.

Celková incidencia hnačky súvisiacej s podávaním lieku bola 22 %, vrátane 4 % výskytu hnačky 3. stupňa a 0,4 % výskytu hnačky 4. stupňa. Hnačka súvisiaca s podávaním lieku sa vyskytovala častejšie u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (28 %) v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov (19 %).

Kompletná alopecía súvisiaca/možno súvisiaca s podávaním topotekánu bola pozorovaná u 9 % pacientov a čiastočná alopecía súvisiaca/možno súvisiaca s podávaním topotekánu bola pozorovaná u 11 % pacientov.

Terapeutické intervencie súvisiace s nehematologickými nežiaducimi účinkami zahŕňali antiemetiká, podané 47 % pacientov v 38 % cyklov a antidiaroiká, podané 15 % pacientov v 6 % cyklov. Antagonista 5-HT3 bol podaný 30 % pacientov v 24 % cyklov. Loperamid bol podaný 13 % pacientov v 5 % cyklov. Medián času do vzniku hnačky 2. alebo závažnejšej hnačky bol 9 dní.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U pacientov liečených kapsulami topotekánu (až do 5-násobku odporúčanej dávky) a intravenóznym topotekánom (až do 10-násobku odporúčanej dávky) boli hlásené prípady predávkovania. Prejavy a príznaky pozorované po predávkovaní sa zhodovali so známymi nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s topotekánom (pozri časť 4.8). Primárnymi komplikáciami predávkovania sú útlm kostnej drene a mukozitída. Pri predávkovaní intravenóznym topotekánom boli okrem toho hlásené zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Nie je známe antidotum pri predávkovaní topotekánom. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, rastlinné alkaloidy a iné prírodné liečivá, ATC kód: L01CE01.

Mechanizmus účinku

Protinádorová aktivita topotekánu zahŕňa inhibíciu topoizomerázy I, enzýmu, ktorý je priamo zapojený do replikácie DNA tým, že uvoľňuje torzné napätie vznikajúce bezprostredne pred začiatkom replikácie. Topotekán inhibuje topoizomerázu I tým, že stabilizuje kovalentný komplex medzi enzýmom a štiepeným vláknom DNA, ktorý je sprostredkovateľom katalytického mechanizmu. Inhibícia topoizomerázy I topotekánom vedie v bunke k indukcii s proteínmi spojených jednovláknových zlomov DNA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Recidivujúci SCLC

V štúdií fázy III (Štúdia 478) sa porovnal perorálny topotekán plus najlepšia podporná starostlivosť (*best supportive care*, BSC) (n = 71) so samotnou BSC (n = 70) u pacientov s recidívou po prvolíniovej terapii (medián času do progresie ochorenia [*time to progression*, TTP] od prvolíniovej terapie: 84 dní pri perorálnom topotekáne plus BSC, 90 dní pri samotnej BSC), a u ktorých sa opakovaná liečba intravenóznou chemoterapiou nepokladala za vhodnú. V skupine s perorálnym topotekánom plus BSC sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie v celkovom prežívaní v porovnaní so skupinou so samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravený pomer rizík pre skupinu s perorálnym topotekánom + BSC oproti skupine so samotnou BSC bolo 0,64 (IS 95 %: 0,45; 0,90). Medián prežívania u pacientov liečených perorálnym topotekánom plus BSC bol 25,9 týždňov (IS 95 %: 18,3; 31,6) oproti 13,9 týždňom (IS 95 %: 11,1; 18,6) u pacientov liečených samotnou BSC (p = 0,0104).

Hlásenia príznakov pacientami s použitím odslepeného hodnotenia ukázali konzistentný trend v prínose perorálneho topotekánu plus BSC vzhľadom k príznakom.

Vykonala sa jedna štúdia fázy II (Štúdia 065) a jedna štúdia fázy III (Štúdia 396), ktoré boli zamerané na hodnotenie účinnosti perorálneho topotekánu oproti intravenóznemu topotekánu u pacientov s recidívou po ≥ 90 dňoch po dokončení jedného predchádzajúceho chemoterapeutického režimu (pozri tabuľku 1). Perorálny a intravenózný topotekán boli spojené s podobným zmiernením príznakov u pacientov s recidivujúcim senzitívnym SCLC v hláseniach príznakov pacientmi na odslepenej hodnotiacej škále príznakov v oboch týchto štúdiách.

Tabuľka 1 Súhrnné údaje o prežívaní, miere odpovede a čase do progresie ochorenia u pacientov so SCLC liečených perorálnym alebo intravenóznym topotekánom

	Štúdia 065		Štúdia 396	
	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán	Perorálny topotekán	Intravenózný topotekán
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Medián prežívania (týždne) (IS 95 %)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Miera odpovede (%) (IS 95 %)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdiel v miere odpovede (IS 95 %)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Medián času do progresie ochorenia (týždne) (IS 95 %)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Pomer rizík (IS 95 %)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet liečených pacientov

IS = interval spoľahlivosti

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť perorálneho topotekánu nebola u pediatrických pacientov stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Farmakokinetika topotekánu po perorálnom podávaní bola hodnotená u onkologických pacientov po dávkach 1,2 až 3,1 mg/m²/deň a 4 mg/m²/deň podávaných denne počas 5 dní. U ľudí je biologická

dostupnosť perorálneho topotekánu (celkového topotekánu a laktónu topotekánu) približne 40 %. Maximálne plazmatické koncentrácie celkového topotekánu (t.j. laktónu a karboxylátu) sa dosiahnu v priebehu približne 2,0 hodín a laktónu topotekánu (účinnnej látky) v priebehu približne 1,5 hodiny a klesajú biexponenciálnym spôsobom s priemerným konečným polčasom približne 3,0 až 6,0 hodín. Celková expozícia (AUC) sa zvyšuje približne úmerne dávke. Po opakovanom každodennom podávaní sa topotekán kumuluje v malej miere alebo sa nekumuluje vôbec a po opakovaných dávkach sa nepreukázala zmena jeho farmakokinetiky. Predklinické štúdie svedčia o tom, že väzba topotekánu na plazmatické bielkoviny je nízka (35 %) a distribúcia medzi krvnými bunkami a plazmou bola výrazne homogénna.

Biotransformácia

Hlavnou cestou klirensu topotekánu je hydrolýza laktónového kruhu za vzniku karboxylátu s otvoreným kruhom. Okrem hydrolýzy sa na klirensu topotekánu podieľajú predovšetkým obličky, pričom v plazme, moči a stolici sa zistilo aj malé množstvo látky metabolizovanej na N-demetylovaný metabolit (SB-209780).

Eliminácia

Celkové vylúčené množstvo látok súvisiacich s topotekánom po piatich denných dávkach topotekánu bolo 49 až 72 % (priemer 57 %) podanej perorálnej dávky. Močom sa vylúčilo približne 20 % vo forme celkového topotekánu a 2 % sa vylúčili vo forme N-demetylovaného topotekánu. Eliminácia celkového topotekánu stolicou predstavovala 33 %, zatiaľ čo eliminácia N-demetylovaného topotekánu stolicou bola 1,5 %. Celkovo sa N-demetylovaný metabolit podieľal v priemere menej ako 6 % (rozsah 4-8 %) na celkovom množstve látok súvisiacich s topotekánom vylúčených močom a stolicou. V moči sa zistil topotekán-O-glukuronid aj N-demetylovaný topotekán-O-glukuronid. Priemerný pomer plazmatickej AUC medzi metabolitom a pôvodnou látkou bol menej ako 10 % pri celkovom topotekáne aj pri laktóne topotekánu.

In vitro, topotekán neinhiboval ľudské P450 enzýmy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A alebo CYP4A, ani neinhiboval ľudské cytozolové enzýmy dihydropyrimidín alebo xantínoxidázu.

Po súbežnom podaní inhibítora ABCB1 (P-gp) a ABCG2 (BCRP), elakridaru (GF120918), v dávke 100 až 1 000 mg s perorálnym topotekánom sa hodnota $AUC_{0-\infty}$ laktónu topotekánu a celkového topotekánu zvýšila približne 2,5-násobne (pre odporúčanie, pozri časť 4.5).

Podanie perorálneho cyklosporínu A (15 mg/kg), inhibítora transportérov ABCB1 (P-gp) a ABCC1 (MRP-1), ako aj metabolizujúceho enzýmu CYP3A4, do 4 hodín po podaní perorálneho topotekánu zvýšilo hodnotu AUC_{0-24h} laktónu topotekánu normalizovanú na dávku približne 2,0-násobne a celkového topotekánu približne 2,5-násobne (pozri časť 4.5).

Rozsah expozície po podaní spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku a po podaní nalačno bol podobný, zatiaľ čo t_{max} sa predĺžil z 1,5 na 3 hodiny (laktón topotekánu) a z 3 na 4 hodiny (celkový topotekán).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nebola farmakokinetika perorálneho topotekánu skúmaná (pozri časť 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Výsledky analýzy cross-štúdie poukazujú na to, že expozícia laktónu topotekánu, účinnej látky po podaní topotekánu, sa zvyšuje pri zníženej funkcii obličiek. Geometrický priemer hodnôt $AUC_{(0-\infty)}$ laktónu topotekánu normalizovaných na dávku bol 9,4 ng*h/ml u jedincov s hodnotami klirensu kreatinínu nad 80 ml/min, 11,1 ng*h/ml u jedincov s hodnotami klirensu kreatinínu 50 až 80 ml/min

a 12,0 ng*h/ml u jedincov s hodnotami klírensu kreatinínu 30 až 49 ml/min. V tejto analýze sa klírens kreatinínu vypočítal pomocou Cockcroftovej-Gaultovej metódy. Podobné výsledky sa získali, keď sa odhadla rýchlosť glomerulárnej filtrácie (ml/min) pomocou vzorca MDRD korigovaného na telesnú hmotnosť. Do štúdií účinnosti/bezpečnosti topotekánu boli zahrnutí pacienti s klírensom kreatinínu > 60 ml/min. Preto sa použitie zvyčajnej začiatkovej dávky u pacientov s miernym poklesom funkcie obličiek považuje za stanovené (pozri časť 4.2).

U pacientov kórejského pôvodu s poruchou funkcie obličiek sa zvyčajne dosiahla vyššia expozícia ako u pacientov neázijského pôvodu, ktorí mali rovnaký stupeň poruchy funkcie obličiek. Klinický význam tohto zistenia je nejasný. U pacientov kórejského pôvodu bol geometrický priemer hodnôt $AUC_{(0-\infty)}$ laktónu topotekánu normalizovaných na dávku 7,9 ng*h/ml u jedincov s hodnotami klírensu kreatinínu nad 80 ml/min, 12,9 ng*h/ml u jedincov s hodnotami klírensu kreatinínu 50 až 80 ml/min a 19,7 ng*h/ml u jedincov s hodnotami klírensu kreatinínu 30 až 49 ml/min (pozri časť 4.2 a 4.4). K dispozícii nie sú údaje od ázijských pacientov s poruchou funkcie obličiek iného ako kórejského pôvodu.

Pohlavie

Analýza cross-štúdie vykonaná u 217 pacientov s pokročilými solidnými nádormi poukázala na to, že pohlavie neovplyvnilo farmakokinetiku kapsúl HYCAMTINU v klinicky významnej miere.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vyplývajúc z mechanizmu účinku pôsobí topotekán genotoxicky *in vitro* na bunky cicavcov (bunky lymfómu myši a ľudské lymfocyty) a *in vivo* na bunky kostnej drene myši. U potkanov a králikov topotekán spôsobil taktiež embryofetálnu letalitu.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s topotekánom podávaným potkanom sa nezistil žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu; u samíc však bola pozorovaná superovulácia a mierne zvýšený výskyt predimplantačných strát.

Karcinogénny účinok topotekánu sa neskúmal.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

hydrogénovaný rastlinný olej
glycerolmonostearát

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E 171)

Tesniaci pásik

želatína

Čierny atrament

čierny oxid železitý (E 172)

šelak

bezvodý etanol - ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa

propylénglykol

izopropylalkohol

butanol

koncentrovaný roztok amoniaku

hydroxid draselný

HYCAMTIN 1 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

hydrogénovaný rastlinný olej

glycerolmonostearát

Obal kapsuly

želatína

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

Tesniaci pásik

želatína

Čierny atrament

čierny oxid železitý (E 172)

šelak

bezvodý etanol - ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa

propylénglykol

izopropylalkohol

butanol

koncentrovaný roztok amoniaku

hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C - 8°C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte blister v škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biely polyvinylchloridový / polychlórtrifluóroetylénový blister potiahnutý hliníkovou / polyetyléntereftalátovou (PET) / papierovou fóliou. Blistre sú vybavené snímateľno-pretláčacím otváracím systémom bezpečným pred deťmi.

Každý blister obsahuje 10 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kapsuly HYCAMTINU sa nemajú otvárať alebo drviť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé kapsuly

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg tvrdé kapsuly

EU/1/96/027/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. november 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. november 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Prášok na infúzny koncentrát

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

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

Tvrde kapsuly

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

HYCAMPIN 1 mg prášok na infúzny koncentrát
topotekán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Celkový obsah liečiva v injekčnej liekovke poskytuje 1 mg liečiva v 1 ml, ak sa rekonštituuje podľa odporúčaní (pozri Písomnú informáciu pre používateľa).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: kyselinu vínnu (E 334), manitol (E 421), kyselinu chlorovodíkovú (E 507), hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na infúzny koncentrát

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.
Pred použitím rekonštituujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

VAROVANIE: Cytotoxické látky, osobitné pokyny na zaobchádzanie (pozri Písomnú informáciu pre používateľa).

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

1 x 1 mg injekčná liekovka
5 x 1 mg injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

HYCAMTIN 1 mg prášok na infúzny koncentrát
topotekán
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 mg injekčná liekovka

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

HYCAMTIN 4 mg prášok na infúzny koncentrát
topotekán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Celkový obsah liečiva v injekčnej liekovke poskytuje 1 mg liečiva v 1 ml, ak sa rekonštituuje podľa odporúčani (pozri Písomnú informáciu pre používateľa).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: kyselinu vínnu (E 334), manitol (E 421), kyselinu chlorovodíkovú (E 507), hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na infúzny koncentrát

1 x 4 mg
5 x 4 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.
Pred použitím rekonštituujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

VAROVANIE: Cytotoxické látky, osobitné pokyny na zaobchádzanie (pozri Písomnú informáciu pre používateľa).

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/96/027/003

1 x 4 mg injekčná liekovka

EU/1/96/027/001

5 x 4 mg injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

HYCAMTIN 4 mg prášok na infúzny koncentrát
topotekán
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

4 mg injekčná liekovka

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé kapsuly
topotekán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje topotekánchlorid zodpovedajúci 0,25 mg topotekánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdé kapsuly

10 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Kapsuly HYCAMTINU sa nemajú lámať ani drviť.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte blister v škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

UPOZORNENIE: Cytotoxická látka, osobitné pokyny na zaobchádzanie (pozri Písomnú informáciu pre používateľa).

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/96/027/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

hycamtin 0,25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé kapsuly
topotekán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

HYCAMTIN 1 mg tvrdé kapsuly
topotekán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje topotekánchlorid zodpovedajúci 1 mg topotekánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tvrdé kapsuly

10 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Kapsuly HYCAMTINU sa nemajú lámať ani drviť.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte blister v škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

UPOZORNENIE: Cytotoxická látka, osobitné pokyny na zaobchádzanie (pozri Písomnú informáciu pre používateľa)

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/96/027/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

hycamtin 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

HYCAMTIN 1 mg tvrdé kapsuly
topotekán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Hycamtin 1 mg prášok na infúzny koncentrát Hycamtin 4 mg prášok na infúzny koncentrát topotekán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hycamtin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Hycamtin
3. Ako sa používa Hycamtin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hycamtin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Hycamtin a na čo sa používa

Hycamtin pomáha ničiť nádory. V nemocnici vám lekár alebo zdravotná sestra podá tento liek formou infúzie do žily.

Hycamtin sa používa na liečbu:

- **nádoru vaječníka alebo malobunkového nádoru pľúc**, ktorý sa vrátil po chemoterapii.
- **pokročilého nádoru krčka maternice**, ak liečba chirurgickým zákrokom alebo rádioterapiou nie je možná. Pri liečbe nádoru krčka maternice sa Hycamtin kombinuje s ďalším liečivom nazývaným cisplatina.

Váš lekár rozhodne spolu s vami, či je liečba Hycamtinom lepšia ako ďalšia liečba vašou úvodnou chemoterapiou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Hycamtin

Nesmiete dostať Hycamtin

- ak ste alergický na topotekán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.
- ak máte príliš nízky počet krviniek. Váš lekár vás o tom bude informovať na základe výsledkov vášho posledného krvného testu.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú tento liek, váš lekár musí vedieť:

- ak máte akékoľvek problémy s obličkami alebo pečeňou. Je možné, že vašu dávku Hycamtinu bude potrebné upraviť.
- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Pozri nižšie časť „Tehotenstvo a dojčenie“.
- ak plánujete splodiť dieťa. Pozri nižšie časť „Tehotenstvo a dojčenie“.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Iné lieky a Hycamtin

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek ďalšie lieky, vrátane akýchkoľvek rastlinných prípravkov alebo liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak počas liečby Hycamtinom začnete užívať akékoľvek iné lieky, nezabudnite to oznámiť svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Hycamtin sa neodporúča pre tehotné ženy. Môže poškodiť dieťa počaté pred, počas alebo krátko po liečbe. Musíte používať účinný spôsob antikoncepcie. Poradte sa so svojim lekárom. Nesnažte sa otehotnieť, kým vám lekár nepovie, že je to bezpečné.

Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, sa musia poradiť o plánovaní rodičovstva alebo o liečbe so svojim lekárom. Ak počas vašej liečby vaša partnerka otehotnie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak sa liečite Hycamtinom, nedojčite. Nezačnite znovu dojčiť, kým vám lekár nepovie, že je to bezpečné.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po použití Hycamtinu sa ľudia môžu cítiť unavení. Ak sa cítite unavený alebo slabý, nevedzte vozidlo a neobsluhujte stroje.

Hycamtin obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak váš lekár použije na zriedenie Hycamtinu soľný roztok, dávka prijatého sodíka bude vyššia.

3. Ako sa používa Hycamtin

Dávku Hycamtinu, ktorú vám budú podávať, vypočíta váš lekár na základe:

- veľkosti vášho tela (povrch tela meraný v štvorcových metroch)
- výsledkov krvných testov vykonaných pred liečbou
- liečeného ochorenia.

Zvyčajná dávka

- **Nádor vaječníka a malobunkový nádor pľúc:** 1,5 mg na štvorcový meter povrchu tela denne. Budú vám podávať liek jedenkrát denne počas 5 dní. Táto liečebná schéma sa za normálnych okolností bude opakovať každé 3 týždne.
- **Nádor krčka maternice:** 0,75 mg na štvorcový meter povrchu tela denne. Budú vám podávať liek jedenkrát denne počas 3 dní. Táto liečebná schéma sa za normálnych okolností bude opakovať každé 3 týždne.

Pri liečbe nádoru krčka maternice sa Hycamtin kombinuje s ďalším liečivom nazývaným cisplatina. Váš lekár určí správnu dávku cisplatiny.

Liečba sa môže meniť v závislosti od výsledkov vašich pravidelných krvných testov.

Ako sa Hycamtin podáva

Lekár alebo zdravotná sestra vám podá Hycamtin do ruky infúziou trvajúcou približne 30 minút.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Závažné vedľajšie účinky: informujte o nich svojho lekára

Tieto **veľmi časté** vedľajšie účinky môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb** liečených Hycamtinom:

- **Príznaky infekcie:** Hycamtin môže znížiť počet bielych krviniek a znížiť vašu odolnosť voči infekcii. Toto môže dokonca ohrozovať život. Príznaky zahŕňajú:
 - horúčku
 - závažné zhoršenie vášho celkového stavu
 - lokálne príznaky ako sú bolesť v hrdle alebo problémy s močením (napríklad pocit pálenia pri močení, čo môže byť infekcia močových ciest).
- V ojedinelých prípadoch môžu byť silná bolesť brucha, horúčka a prípadne aj hnačka (zriedkavo s krvou) príznakmi zápalu čriev (*kolitídy*).

Tento **zriedkavý** vedľajší účinok môže postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených Hycamtinom:

- **Zápal pľúc** (*intersticiálna choroba pľúc*): Najvyššie riziko vám hrozí vtedy, ak máte jestvujúce ochorenie pľúc, podstúpili ste liečbu ožarovaním pľúc alebo ste v minulosti užívali lieky, ktoré spôsobili poškodenie pľúc. Príznaky zahŕňajú:
 - ťažkosti s dýchaním
 - kašeľ
 - horúčku.

Ak sa u vás prejaví akékoľvek príznaky týchto zdravotných ťažkostí, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**, pretože môžete potrebovať hospitalizáciu.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb** liečených Hycamtinom:

- Pocit celkovej slabosti a únavy (prechodná *anémia*). V niektorých prípadoch môžete potrebovať transfúziu krvi.
- Neobvyklá tvorba modrín alebo krvácanie, ktoré sú spôsobené znížením počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi. Toto môže viesť k závažnému krvácaniu po relatívne malých zraneniach ako je malé porezanie. Zriedkavo to môže viesť k závažnejšiemu krvácaniu (*hemorágia*). Poradte sa so svojím lekárom o tom, ako minimalizovať riziko krvácania.
- Chudnutie a nechutenstvo (*anorexia*); únava; slabosť.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie (dávenie); hnačka; bolesť žalúdka; zápcha.
- Zápal ústnej dutiny, jazyka alebo ďasien a vredy v ústnej dutine, na jazyku alebo na ďasnách.
- Vysoká telesná teplota (horúčka).
- Vypadávanie vlasov.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb** liečených Hycamtinom:

- Alergické reakcie alebo reakcie z *precitlivenosti* (zahŕňajúce kožnú vyrážku).
- Zožltnutie kože.
- Pocit choroby.
- Pocit svrbenia.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených Hycamtinom:

- Závažné alergické alebo *anafylaktické* reakcie.
- Opuch spôsobený nahromadením tekutiny (*angioedém*).
- Mierna bolesť a zápal v mieste vpichu.
- Svrbiaca vyrážka (alebo *žihľavka*).

Vedľajšie účinky s neznámou častotou

Častotť niektorých vedľajších účinkov je neznáma (ide o udalosti zo spontánných hlásení a ich častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- Silná bolesť brucha, nutkanie na vracanie, vracanie krvi, čierna alebo krvavá stolica (možné príznaky prederavenia steny žalúdku a čreva).
- Bolesťivé miesta v ústach, ťažkosti s prehĺtaním, bolesť brucha, nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, krvavá stolica (možné prejavy a príznaky zápalu sliznice úst, žalúdku a/alebo čreva).

Ak sa liečite na nádor krčka maternice, môžu sa u vás prejaviť vedľajšie účinky ďalšieho lieku (*cisplatinu*), ktorý vám budú podávať spolu s Hycamtinom. Takéto vedľajšie účinky sú popísané v písomnej informácii pre používateľa cisplatinu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho **lekára alebo lekárniku**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hycamtin

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajú injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek je určený len na jedno použitie. Po otvorení sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použitia a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Pokiaľ sa rekonštitúcia a zriedenie vykonajú v prísne aseptickom prostredí (napr. v laminárnom boxe), liek sa má použiť (infúzia sa má ukončiť) do 24 hodín, ak sa uchováva pri 2°C – 8°C po prvom otvorení liekovky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hycamtin obsahuje

- **Liečivo je** topotekán. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg alebo 4 mg topotekánu (ako chlorid).
- **Ďalšie zložky sú:** kyselina vínna (E334), manitol (E421), kyselina chlorovodíková (E507) a hydroxid sodný.

Ako vyzerá Hycamtin a obsah balenia

Hycamtin sa dodáva ako prášok na infúzny koncentrát.

Je dostupný v baleniach, ktoré obsahujú buď 1 alebo 5 sklenených injekčných liekoviek; každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg alebo 4 mg topotekánu.

Pred infúziou je potrebné prášok rekonštituovať a zriediť.

Prášok v injekčnej liekovke poskytuje 1 mg liečiva v 1 ml, ak sa rekonštituuje podľa odporúčaní.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovinsko

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

Ireland

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

Nederland

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

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na rekonštitúciu, uchovávanie a likvidáciu Hycamtinu

Rekonštitúcia

Hycamtin 1 mg prášok na infúzny koncentrát sa má rekonštituovať pridaním 1,1 ml vody na injekciu, aby sa získal 1 mg na ml topotekánu.

Hycamtin 4 mg prášok na infúzny koncentrát sa má rekonštituovať pridaním 4 ml vody na injekciu, aby sa získal 1 mg na ml topotekánu.

Je potrebné ďalšie riedenie. Na dosiahnutie výslednej koncentrácie medzi 25 a 50 mikrogramami v 1 ml sa má príslušný objem rekonštituovaného roztoku zriediť **buď** roztokom 0,9 % w/v chloridu sodného na intravenóznou infúziou, **alebo** roztokom 5 % w/v glukózy na intravenóznou infúziou.

Uchovávanie pripraveného roztoku

Liek sa má použiť ihneď po príprave na infúziu. Pokiaľ sa rekonštitúcia vykoná v prísne aseptickom prostredí, infúzia Hycamtinu sa môže ukončiť do 12 hodín pri izbovej teplote (alebo do 24 hodín, ak sa uchováva pri teplote 2°C - 8°C).

Zaobchádzanie a likvidácia

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre zaobchádzanie s protirakovinovými liekmi a ich likvidáciu, predovšetkým:

- Rekonštitúciu lieku musí robiť len školený personál.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál manipulujúci s týmto liekom počas rekonštitúcie musí používať ochranný odev, vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vriec na vysokorizikový odpad určený na spálenie pri vysokej teplote.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite a dôkladne opláchnuť veľkým množstvom vody.

Písomná informácia pre používateľa

Hycamtin 0,25 mg tvrdé kapsuly Hycamtin 1 mg tvrdé kapsuly topotekán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Hycamtin a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Hycamtin
3. Ako užívať Hycamtin
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hycamtin
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Hycamtin a na čo sa používa

Hycamtin pomáha ničiť nádory.

Hycamtin sa používa na liečbu malobunkového nádoru pľúc, ktorý sa vrátil po chemoterapii.

Váš lekár rozhodne spolu s vami, či je liečba Hycamtinom lepšia ako ďalšia liečba vašou úvodnou chemoterapiou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Hycamtin

Neužívajte Hycamtin

- ak ste alergický na topotekán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.
- ak máte príliš nízky počet krviniek. Váš lekár vás o tom bude informovať na základe výsledkov vášho posledného krvného testu.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, váš lekár musí vedieť:

- ak máte akékoľvek problémy s obličkami alebo pečeňou. Je možné, že vašu dávku Hycamtinu bude potrebné upraviť.
- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Pozri nižšie časť „Tehotenstvo a dojčenie“.
- ak plánujete splodiť dieťa. Pozri nižšie časť „Tehotenstvo a dojčenie“.

Ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Iné lieky a Hycamtin

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek ďalšie lieky,

vrátane akýchkoľvek rastlinných prípravkov alebo liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak dostávate aj liečbu cyklosporínom A, môžete byť vystavený zvýšenému riziku vzniku vedľajších účinkov. Ak užívate oba tieto lieky, budete pod prísnyim lekársnym dohľadom.

Ak počas liečby Hycamtinom začnete užívať akékoľvek iné lieky, nezabudnite to oznámiť svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Hycamtin sa neodporúča pre tehotné ženy. Môže poškodiť dieťa počaté pred, počas alebo krátko po liečbe. Musíte používať účinný spôsob antikoncepcie. Poradte sa so svojím lekárom. Nesnažte sa otehotniť, kým vám lekár nepovie, že je to bezpečné.

Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, sa musia poradiť o plánovaní rodičovstva alebo o liečbe so svojím lekárom. Ak počas vašej liečby vaša partnerka otehotnie, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak sa liečite Hycamtinom, nedojčite. Nezačnite znovu dojčiť, kým vám lekár nepovie, že je to bezpečné.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po použití Hycamtinu sa ľudia môžu cítiť unavení. Ak sa cítite unavený alebo slabý, nevedte vozidlo a neobsluhujte stroje.

Hycamtin obsahuje etanol

Tento liek obsahuje malé množstvo etanolu (alkoholu).

3. Ako užívať Hycamtin

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kapsula/kapsuly sa musia prehltnúť celé, nesmú sa žuť, drviť ani rozdeľovať.

Dávku (a počet kapsúl) Hycamtinu, ktorú budete užívať, vypočíta váš lekár na základe:

- veľkosti vášho tela (povrch tela meraný v štvorcových metroch)
- výsledkov krvných testov vykonaných pred liečbou

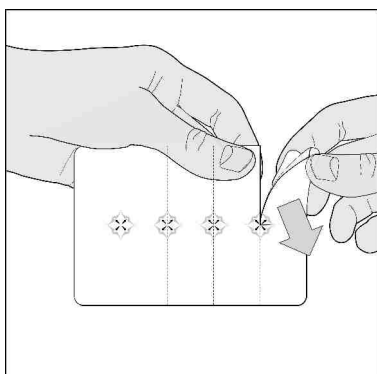
Predpísaný počet kapsúl sa má prehltnúť vcelku, jedenkrát denne počas 5 dní.

Kapsuly Hycamtinu sa nesmú otvárať alebo drviť. Ak sú kapsuly prepichnuté alebo ak vyteká ich obsah, ihneď si dôkladne umyte ruky mydlom a vodou. Ak sa vám obsah kapsuly dostane do očí, ihneď si ich vymyte miernym prúdom vody počas aspoň 15 minút. Ak sa vám liek dostane do oka alebo ak u vás vznikne kožná reakcia, obráťte sa na svojho lekára.

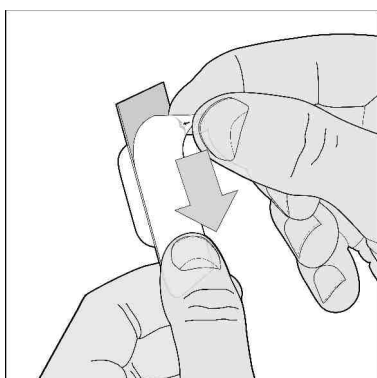
Vybratie kapsuly

Tieto kapsuly sa dodávajú v špeciálnom balení, ktoré bráni ich vybratiu deťmi.

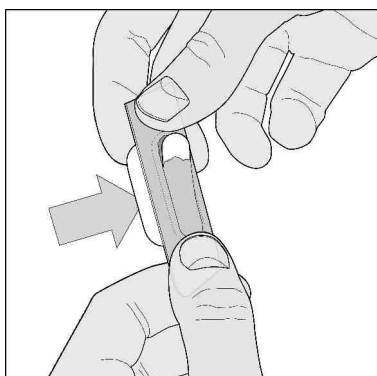
1. **Oddeľte jednu kapsulu:** jedno „vrecúško“ s kapsulou oddeľte od prúžku tak, že ho pozdĺžne odtrhnete v mieste perforácie.



2. **Stiahnite vrchnú vrstvu:** začnite vo farebne označenom rohu, nadvihnite ho a stiahnite z vrecúška.



3. **Vytlačte kapsulu:** jemne vytlačte jeden koniec kapsuly cez fóliovú vrstvu.



Ak užijete viac Hycamtinu, ako máte

Ak užijete príliš veľa kapsúl alebo ak tento liek náhodne užije dieťa, ihneď sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť Hycamtin

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ďalšiu dávku užite v pôvodne naplánovanom čase.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Závažné vedľajšie účinky: informujte o nich svojho lekára

Tieto **veľmi časté** vedľajšie účinky môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb** liečených Hycamtinom:

- **Príznaky infekcie:** Hycamtin môže znížiť počet bielych krviniek a znížiť vašu odolnosť voči infekcii. Toto môže dokonca ohrozovať život. Príznaky zahŕňajú:
 - horúčku
 - závažné zhoršenie vášho celkového stavu
 - lokálne príznaky ako sú bolesť v hrdle alebo problémy s močením (napríklad pocit pálenia pri močení, čo môže byť infekcia močových ciest).
- **Hnačka.** Tento vedľajší účinok môže byť závažný. Ak máte viac ako 3 epizódy hnačky denne, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- V ojedinelých prípadoch môžu byť silná bolesť brucha, horúčka a prípadne aj hnačka (zriedkavo s krvou) prejavmi zápalu čriev (*kolitídy*).

Tento **zriedkavý** vedľajší účinok môže postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených Hycamtinom:

- **Zápal pľúc** (*intersticiálna choroba pľúc*): Najvyššie riziko vám hrozí vtedy, ak máte jestvujúce ochorenie pľúc, podstúpili ste liečbu ožarovaním pľúc alebo ste v minulosti užívali lieky, ktoré spôsobili poškodenie pľúc. Príznaky zahŕňajú:
 - ťažkosti s dýchaním
 - kašeľ
 - horúčku.

Ak sa u vás prejaví akékoľvek príznaky týchto zdravotných ťažkostí, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**, pretože môžete potrebovať hospitalizáciu.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb** liečených Hycamtinom:

- Pocit celkovej slabosti a únavy (prechodná *anémia*). V niektorých prípadoch môžete potrebovať transfúziu krvi.
- Neobvyklá tvorba modrín alebo krvácanie, ktoré sú spôsobené znížením počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi. Toto môže viesť k závažnému krvácaniu po relatívne malých zraneniach ako je malé porezanie. Zriedkavo to môže viesť k závažnejšiemu krvácaniu (*hemorágia*). Poradte sa so svojím lekárom o tom, ako minimalizovať riziko krvácania.
- Chudnutie a nechutenstvo (*anorexia*); únava; slabosť.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie (dávenie).
- Vypadávanie vlasov.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb** liečených Hycamtinom:

- Alergické reakcie alebo reakcie z *precitlivenosti* (zahŕňajúce kožnú vyrážku).
- Zápal ústnej dutiny, jazyka alebo ďasien a vredy v ústnej dutine, na jazyku alebo na ďasnách.
- Vysoká telesná teplota (horúčka).
- Bolesť žalúdka; zápcha, porucha trávenia.
- Pocit choroby.
- Pocit svrbenia.

Menej časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb** liečených Hycamtinom:

- Zožltnutie kože.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených Hycamtinom:

- Ťažké alergické alebo *anafylaktické* reakcie.

- Opuch spôsobený nahromadením tekutiny (*angioedém*).
- Svrbiaca vyrážka (alebo *žihľavka*).

Vedľajšie účinky s neznámou častotou

Časť niektorých vedľajších účinkov je neznáma (ide o udalosti zo spontánnych hlásení a ich častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- Závažná bolesť brucha, nutkanie na vracanie, vracanie krvi, čierna alebo krvavá stolica (možné príznaky prederavenia steny žalúdka a čreva).
- Bolestivé miesta v ústach, ťažkosti s prehĺtaním, bolesť brucha, nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka, krvavá stolica (možné prejavy a príznaky zápalu sliznice úst, žalúdka a/alebo čreva).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho **lekára alebo lekárnika**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hycamtin

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajte v chladničke (2°C - 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte blister v škatuli na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hycamtin obsahuje

- **Liečivo je** topotekán. Každá kapsula obsahuje 0,25 mg alebo 1 mg topotekánu (ako chlorid).
- **Ďalšie zložky sú:** hydrogenovaný rastlinný olej, glycerolmonostearát, želatína, oxid titaničitý (E171) a iba 1 mg kapsuly obsahujú aj červený oxid železitý (E172). Kapsuly sú označené čiernym atramentom, ktorý obsahuje čierny oxid železitý (E172), šelak, bezvodý etanol, propylénglykol, izopropylalkohol, butanol, koncentrovaný roztok amoniaku a hydroxid draselný.

Ako vyzerá Hycamtin a obsah balenia

Hycamtin 0,25 mg kapsuly sú biele až žltkastobiele a s označením „Hycamtin“ a „0.25 mg“.

Hycamtin 1 mg kapsuly sú ružové a s označením „Hycamtin“ a „1 mg“.

Hycamtin 0,25 mg a 1 mg kapsuly sú dostupné v baleniach s 10 kapsulami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.