

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

HYCANTIN 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

HYCANTIN 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

HYCANTIN 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 1 mg topotekana (v obliki klorida).

Celotna količina učinkovine v viali zagotavlja koncentracijo 1 mg učinkovine na 1 ml po rekonstituciji v skladu s priporočili.

HYCANTIN 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 4 mg topotekana (v obliki klorida).

Celotna količina učinkovine v viali zagotavlja koncentracijo 1 mg učinkovine na 1 ml po rekonstituciji v skladu s priporočili.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Svetlo rumen do zelenkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Samostojno zdravljenje s topotekanom je indicirano pri:

- bolnicah z rakom jajčnika z metastazami, če terapija prve linije in tudi naslednje terapije niso uspele,
- bolnikih s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka, pri katerih ponovno zdravljenje s terapijo prve linije ni primerno (glejte poglavje 5.1).

Topotekan je v kombinaciji s cisplatinom indiciran pri bolnicah s ponovitvijo karcinoma materničnega vratu po zdravljenju z obsevanjem in bolnicah s stadijem IVB karcinoma materničnega vratu. Pri bolnicah, ki so se predhodno zdravile s cisplatinom, mora preteči daljše obdobje brez zdravljenja, da bi bilo zdravljenje s kombinacijo smiselno (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Topotekan se sme uporabljati le v ustanovah, ki so specializirane za uporabo citotoksičnih kemoterapevtikov. Uporaba topotekana naj vedno poteka pod nadzorom zdravnika z izkušnjami na področju kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Odmerjanje

Pri uporabi topotekana v kombinaciji s cisplatinom je treba upoštevati tudi navodila za predpisovanje cisplatina.

Pred prvim ciklusom zdravljenja s topotekanom morajo imeti bolniki izhodiščno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in koncentracijo hemoglobina ≥ 9 g/dl (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Karcinom jajčnika in drobnocelični pljučni karcinom

Začetni odmerek

Priporočeni odmerek topotekana je $1,5 \text{ mg/m}^2$ telesne površine na dan z intravensko infuzijo, ki traja po 30 minut dnevno, v ciklikih po pet zaporednih dni in s tritedenskimi presledki med začetki posameznih ciklov zdravljenja. Če bolniki zdravljenje dobro prenašajo, je mogoče z njim nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Naslednji odmerki

Pred naslednjo uporabo topotekana mora biti število nevtrofilcev $\geq 1 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, vrednost hemoglobina pa ≥ 9 g/dl (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Standardna onkološka praksa za obvladovanje nevtropenije je bodisi uporaba topotekana z drugimi zdravili (npr. G-CSF) bodisi zmanjšanje odmerka za ohranitev števila nevtrofilcev.

Pri odločitvi za zmanjšanje odmerka pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem ali več dni, ali s hudo nevtropenijo z zvišano telesno temperaturo ali okužbo ali pri bolnikih, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, je treba odmerek zmanjšati za $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali ga kasneje po potrebi še dodatno zmanjšati do $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Podobno je treba zmanjšati odmerke, če se število trombocitov zniža pod $25 \times 10^9/l$. V kliničnih študijah so topotekan prenehali uporabljati, če je bil odmerek že zmanjšan na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ in bi ga bilo treba zaradi neželenih učinkov še dodatno zmanjšati.

Karcinom materničnega vratu

Začetni odmerek

Priporočeni odmerek topotekana je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Bolnica ga 1., 2. in 3. dan prejme v obliki 30-minutne intravenske infuzije. 1. dan po prejemu odmerka topotekana bolnica prejme še intravensko infuzijo cisplatina v odmerku $50 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Takšna shema zdravljenja se ponavlja vsakih 21 dni, šest ciklov ali dokler bolezen ne napreduje.

Naslednji odmerki

Pred naslednjo uporabo topotekana mora biti število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in vrednost hemoglobina ≥ 9 g/dl (po prejemu transfuzije, če je le-ta potrebna).

Standardna onkološka praksa za obvladovanje nevtropenije je bodisi uporaba topotekana z drugimi zdravili (npr. G-CSF) bodisi zmanjšanje odmerka za ohranitev števila nevtrofilcev.

Pri odločitvi za zmanjšanje odmerka pri bolnicah s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem ali več dni, ali s hudo nevtropenijo z zvišano telesno temperaturo ali okužbo ali pri bolnicah, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, je treba odmerek pri naslednjih ciklikih zmanjšati za 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali ga po potrebi kasneje še dodatno zmanjšati na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Podobno je odmerke potrebno zmanjšati, če se število trombocitov zniža pod $25 \times 10^9/l$.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Monoterapija (karcinom jajčnika in drobnocelični pljučni karcinom):

Z uporabo topotekana pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije (z očistkom kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$) ni na voljo dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Majhno število podatkov, ki so na voljo, kaže, da je treba pri zdravljenju bolnikov z zmerno ledvično okvaro odmerke zmanjšati. Priporočeni odmerki topotekana kot samostojnega zdravila pri zdravljenju bolnic s karcinomom jajčnika in bolnikov z drobnoceličnim pljučnim karcinomom, ki imajo očistek kreatinina med 20 in 39 ml/min, je 0,75 mg/m²/dan, pet zaporednih dni.

Kombinirano zdravljenje (karcinom materničnega vratu):

Med kliničnimi študijami zdravljenja raka materničnega vratu je bilo zdravljenje s topotekanom v kombinaciji s cisplatinom uvedeno le pri bolnicah, ki so imele vrednost kreatinina v serumu manjšo ali enako 1,5 mg/dl. Če med zdravljenjem s kombinacijo topotekan/cisplatin vrednost kreatinina v serumu preseže 1,5 mg/dl, je priporočljivo pregledati navodila za predpisovanje cisplatina glede kakršnegakoli navodila glede zmanjšanja odmerka cisplatina ali nadaljevanja zdravljenja. Če se pri bolnicah z rakom materničnega vratu zdravljenje s cisplatinom ukine, za nadaljevanje zdravljenja samo s topotekanom ni zadostnih podatkov.

Bolniki z okvaro jeter

Manjšemu številu bolnikov z jetrno okvaro (z vrednostmi bilirubina v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) so intravensko dajali odmerke topotekana 1,5 mg/m²/dan po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili zmanjšan očistek topotekana, vendar ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje za to skupino bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Z uporabo topotekana pri bolnikih, ki imajo zaradi ciroze hudo okvaro jetrne funkcije (z vrednostmi bilirubina v serumu ≥ 10 mg/dl), ni na voljo dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri tej skupini bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Pred uporabo je treba topotekan rekonstituirati in nato še nadalje razredčiti (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- huda preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov
- dojenje (glejte poglavje 4.6)
- huda depresija kostnega mozga že pred začetkom prvega ciklusa, kar je razvidno iz izhodiščnega števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov $< 100 \times 10^9/l$

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost je odvisna od odmerka, zato je treba bolnikom redno pregledovati celotno krvno sliko, vključno s trombociti (glejte poglavje 4.2).

Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan povzroči hudo mielosupresijo. Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o mielosupresiji, ki je povzročila sepso, in o primerih smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.8).

S topotekanom povzročena nevtropenija lahko povzroči nevtropenični kolitis. V kliničnih študijah s topotekanom so poročali o smrtnih izidih zaradi nevtropeničnega kolitisa. Pri bolnikih s povišano telesno temperaturo, nevtropenijo in odgovarjajočo obliko bolečine v trebuhu je treba pomisliti na možnost nevtropeničnega kolitisa.

Med uporabo topotekana so bili opisani primeri intersticijske bolezni pljuč (IBP), nekateri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Med osnovnimi dejavniki tveganja so anamneza IBP, pljučna fibroza, rak pljuč, izpostavljenost prsnega koša obsevanju in uporaba pnevmotoksičnih snovi in/ali kolonijo stimulirajočih faktorjev. Bolnike je treba kontrolirati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IBP (npr.

kašelj, zvišana telesna temperatura, dispneja in/ali hipoksija). Če se IBP pojavi na novo in je diagnoza potrjena, je treba zdravljenje s topotekanom prekiniti.

Uporaba samega topotekana in topotekana v kombinaciji s cisplatinom je pogosto povezana s pojavljanjem klinično pomembne trombocitopenije. To je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila Hycamtin, npr. pri odločanju za zdravljenje bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za krvavitve tumorja.

Kot je mogoče pričakovati, se bolniki s slabšo telesno zmogljivostjo (*performance status*, PS >1) slabše odzivajo na zdravilo, večja pa je tudi pogostnost zapletov, kot so zvišana telesna temperatura, okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da se bolnikova telesna zmogljivost ob začetku zdravljenja natančno oceni in zagotovi, da se ocena PS ne poslabša na 3.

Z uporabo topotekana za zdravljenje bolnikov s hudo okvaro ledvične funkcije (očistek kreatinina <20 ml/min) ali s hudo okvaro jetrne funkcije, ki je posledica ciroze (bilirubin v serumu ≥ 10 mg/dl), ni na voljo dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri teh skupinah bolnikov ni priporočena (glejte poglavje 4.2).

Manjšemu številu bolnikov z jetrno okvaro (z vrednostmi bilirubina v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) so intravensko dajali topotekan v odmerku 1,5 mg/m²/dan po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opazili zmanjšan očistek topotekana, vendar ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje za to skupino bolnikov (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Hycamtin vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Vendar v primeru, da se za razredčitev zdravila Hycamtin pred aplikacijo uporabi fiziološko raztopino (0,9-odstotno m/v raztopino natrijevega klorida), je odmerek natrija, ki ga bolnik prejme, večji.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja *in vivo* pri ljudeh niso izvedli.

Topotekan ne zavira encimov človeškega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). V populacijski študiji intravenske uporabe zdravila niso zasledili, da bi sočasno dajanje granisetrona, ondansetrona, morfina ali kortikosteroidov pomembneje vplivalo na farmakokinetiko celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pri sočasni uporabi topotekana z drugimi kemoterapevtiki je morda zaradi boljšega prenašanja potrebno zmanjšati odmerek vsakega zdravila. Pri sočasni uporabi s platinovimi spojinami pride do izrazite interakcije, ki je odvisna od zaporedja dajanja zdravil, in sicer od tega, ali bolnik prejme zdravilo s platino na 1. ali 5. dan dajanja topotekana. Če prejme cisplatin ali karboplatin na 1. dan dajanja topotekana, je potrebno zaradi boljšega prenašanja zmanjšati odmerek vsakega od teh zdravil v primerjavi z odmerki, ki jih je mogoče dajati, kadar bolnik prejme zdravilo s platino na 5. dan uporabe topotekana.

Pri dajanju topotekana (0,75 mg/m²/dan 5 zaporednih dni) in cisplatina (60 mg/m²/dan na 1. dan) 13 bolnicam z rakom jajčnika so 5. dan opazili rahlo povečanje vrednosti AUC (za 12 %, n = 9) in C_{max} (za 23 %, n = 11). To povečanje po vsej verjetnosti nima kliničnega pomena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Predklinične raziskave so pokazale, da topotekan povzroča smrt in deformacije zarodka oziroma ploda (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan škoduje plodu, zato je ženske v rodni dobi potrebno opozoriti, da med zdravljenjem s topotekanom ne smejo zanositi.

Kot velja za vsako citotoksično kemoterapijo, je treba bolnikom, ki prejemajo topotekan, svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo sami oziroma naj jo uporablja njihov partner.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s topotekanom in še 6 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški morajo med zdravljenjem s topotekanom in še 3 mesece po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo in ne smejo spočeti otroka.

Nosečnost

Če bolnica uporablja topotekan med nosečnostjo ali če zanosi med zdravljenjem s topotekanom, je treba bolnico opozoriti na možne nevarnosti za plod.

Dojenje

Topotekan je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Čeprav ni znano, ali se topotekan izloča v materino mleko, morajo matere ob začetku zdravljenja s topotekanom prenehati dojiti.

Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso ugotovili učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3). Ker pa je topotekan – tako kot druga citotoksična zdravila – genotoksičen, ni mogoče izključiti učinkov na plodnost, vključno z učinki na plodnost samcev.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Če utrujenost in astenija ne mineta, je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

V študijah za določitev ustreznega odmerka, v katere je bilo vključenih 523 bolnic s ponovitvijo raka na jajčniku in 631 bolnikov s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka, so ugotovili, da pri zdravljenju s topotekanom kot samostojnim zdravilom, odmerek omejuje hematološka toksičnost. Toksičnost je bila predvidljiva in reverzibilna. Znakov kumulativne hematološke ali nehematološke toksičnosti niso ugotovili.

Pri kombiniranem zdravljenju raka materničnega vratu s cisplatinom v kliničnih študijah je bil varnostni profil topotekana podoben kot pri samostojnem zdravljenju s topotekanom. Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom v kombinaciji s cisplatinom, je bila celotna hematološka toksičnost manjša kot pri samostojnem zdravljenju s topotekanom, vendar večja kot pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom.

Pri dajanju topotekana v kombinaciji s cisplatinom so opazili dodatne neželene učinke, vendar pa so te neželene učinke opazili tudi pri samostojnem zdravljenju s cisplatinom in jih ni mogoče pripisati topotekanu. Za celoten seznam neželenih učinkov, povezanih s cisplatinom, glejte podatke za predpisovanje cisplatina.

V nadaljevanju je naveden povzetek podatkov o varnosti topotekana kot samostojnega zdravila.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužba
pogosti	sepsa ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	febrilna nevtropenija, nevtropenija (glejte "Bolezni prebavil"), trombocitopenija, anemija, levkopenija
pogosti	pancitopenija
pogostnost neznana	huda krvavitev (v povezavi s trombocitopenijo)
Bolezni imunskega sistema	
pogosti	preobčutljivostna reakcija, vključno z izpuščajem
redki	anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	anoreksija (ki je lahko huda)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
redki	intersticijska bolezen pljuč (nekateri primeri s smrtnim izidom)
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea, bruhanje in driska (vse lahko v hudi obliki), zaprtje, bolečine v trebuhu ² , vnetje ustne sluznice
pogostnost neznana	gastrointestinalna perforacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	alopecija
pogosti	srbenje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, astenija, utrujenost
pogosti	splošno slabo počutje
zelo redki	ekstravazacija ³
pogostnost neznana	vnetje sluznice
¹ Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.4).	
² O nevtropeničnem kolitisu, vključno z nevtropeničnim kolitisom s smrtnim izidom, so poročali kot o zapletu s topotekanom povzročene nevtropenije (glejte poglavje 4.4).	
³ Reakcije so bile blage, specifično zdravljenje pa običajno ni bilo potrebno.	

Zgoraj navedeni neželeni dogodki so lahko pogostejši pri bolnikih s slabšo telesno zmogljivostjo (glejte poglavje 4.4).

V nadaljevanju navedena pogostnost hematoloških in nehematoloških neželenih dogodkov se nanaša na poročila o neželenih dogodkih, ki so bili ali bi lahko bili povezani z zdravljenjem s topotekanom.

Hematološki

Nevtropenija

Med prvim ciklusom zdravljenja je imelo 55 % bolnikov hudo obliko nevtropenije (število nevtrofilcev $<0,5 \times 10^9/l$), ki je pri 20 % bolnikov trajala najmanj sedem dni, med celotnim obdobjem zdravljenja pa se je huda nevtropenija pojavila pri 77 % bolnikov (v 39 % ciklusov zdravljenja). Ob hudi nevtropeniji so med prvim ciklusom zdravljenja pri 16 % bolnikov opazili zvišano telesno temperaturo ali okužbo, med celotnim obdobjem zdravljenja pa je imelo take neželene učinke 23 % bolnikov (v 6 % ciklusov zdravljenja). Mediana časa do začetka hude nevtropenije je bila devet dni, mediana trajanja nevtropenije pa sedem dni. Huda nevtropenija je pri 11 % vseh ciklusov zdravljenja trajala več kot sedem dni. 11 % vseh bolnikov (v 4 % ciklusov zdravljenja), ki so se zdravili v kliničnih študijah (vključno z bolniki s hudo nevtropenijo in s tistimi, pri katerih se huda nevtropenija ni pojavila), je imelo zvišano telesno temperaturo, pri 26 % (v 9 % ciklusov zdravljenja) pa so se

pojavitve okužbe. Poleg tega je pri 5 % vseh zdravljenih bolnikov (v 1 % ciklusov zdravljenja) prišlo do sepse (glejte poglavje 4.4).

Trombocitopenija

Huda oblika (število trombocitov $<25 \times 10^9/l$) se je razvila pri 25 % bolnikov (v 8 % ciklusov zdravljenja), zmerna (število trombocitov med $25,0$ in $50,0 \times 10^9/l$) pa pri 25 % bolnikov (v 15 % ciklusov zdravljenja). Mediana časa do pojava hude trombocitopenije je bila 15. dan, mediana trajanja trombocitopenije pa pet dni. V 4 % ciklusov zdravljenja so bolniki prejeli transfuzije trombocitov. Poročila o resnih zapletih, povezanih s trombocitopenijo, vključno s smrtnimi primeri zaradi tumorske krvavitve, so bila redka.

Anemija

Zmerna do huda oblika ($Hb \leq 8,0$ g/dl) se je razvila pri 37 % bolnikov (v 14 % ciklusov zdravljenja). 52 % bolnikov je prejelo transfuzijo eritrocitov (v 21 % ciklusov zdravljenja).

Nehematološki

Pogostejši nehematološki učinki so bile gastrointestinalne težave, kot so navzea (52 %), bruhanje (32 %), driska (18 %), zaprtje (9 %) in vnetje ustne sluznice (14 %). Hude oblike (3. ali 4. stopnje) motenj so ugotavljali z naslednjimi pogostnostmi: navzea 4 %, bruhanje 3 %, driska 2 %, vnetje ustne sluznice 1 %.

4 % bolnikov je imelo blage bolečine v trebuhu.

Pri bolnikih, ki so prejeli topotekan, so v približno 25 % opazili utrujenost, v 16 % pa astenijo. Huda oblika (3. ali 4. stopnje) tako utrujenosti kot astenije se je pojavljala s pogostnostjo 3 %.

Popolna ali izrazita alopecija se je pojavila pri 30 % bolnikov, delna pa pri 15 % bolnikov.

Drugi močno izraženi neželeni dogodki, ki so jih ocenili kot posledico ali možno posledico zdravljenja s topotekanom, so bili anoreksija (12 %), splošno slabo počutje (3 %) in hiperbilirubinemija (1 %).

O preobčutljivostnih reakcijah, vključno z izpuščajem, urtikarijo, angioedemom in anafilaktičnimi reakcijami, so poročali redko. V kliničnih študijah so o izpuščaju poročali pri 4 % bolnikov, o srbenju pa pri 1,5 % bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju so poročali pri bolnikih, ki so prejeli topotekan intravensko (do 10-kratni priporočeni odmerek) in topotekan v kapsulah (do 5-kratni priporočeni odmerek). Znaki in simptomi, ki so jih opazili po prevelikem odmerjanju, so bili v skladu z znanimi neželenimi učinki topotekana (glejte poglavje 4.8). Primarna zapleta prevelikega odmerjanja sta supresija kostnega mozga in vnetje ustne sluznice. Poleg tega so poročali o povišanih vrednostih jetrnih encimov v primeru prevelikega odmerjanja z intravenskim topotekanom.

Antidot za preveliko odmerjanje s topotekanom ni znan. Nadaljnja obravnava naj poteka v skladu s kliničnimi indikacijami oziroma priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, kjer so na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), oznaka ATC: L01CE01.

Mehanizem delovanja

Protitumorsko delovanje topotekana vključuje zaviranje encima topoizomerase I. Ta encim je tesno povezan s podvojevanjem DNA in odpravlja torzijsko napetost, ki se pojavlja pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira topoizomerozo I tako, da stabilizira kovalentni kompleks tega encima in enojne verige DNA, ki je vmesni produkt katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomerase I s topotekanom je nastanek prekinitev na enojni verigi DNA, vezani na beljakovino.

Klinična učinkovitost in varnost

Ponovitev raka jajčnikov

Opravljen je bil primerjalna študija delovanja topotekana in paklitaksela pri bolnicah z rakom jajčnika, ki so jih pred tem zdravili s kemoterapijo s platinovimi spojinami ($n = 112$ oziroma 114). Stopnja odzivnosti na zdravljenje (95-odstotni interval zaupanja) je znašala 20,5 % (13 %, 28 %) oziroma 14 % (8 %, 20 %), mediana časa do napredovanja pa 19 tednov za topotekan in 15 tednov za paklitaksel (razmerje ogroženosti 0,7 [0,6, 1,0]). Mediana časa celokupnega preživetja je bila 62 tednov pri uporabi topotekana in 53 tednov pri zdravljenju s paklitakselom (razmerje ogroženosti 0,9 [0,6, 1,3]).

Stopnja odziva na zdravilo za celoten program študij raka na jajčnikih ($n = 392$, pri bolnicah, ki so se pred tem zdravile s cisplatinom ali cisplatinom in paklitakselom) je bila 16 %. Mediana časa do odziva je v kliničnih študijah znašala od 7,6 do 11,6 tedna. Pri bolnicah, ki se jim je bolezen po zdravljenju s cisplatinom ponovila v roku 3 mesecev ali ki se niso odzvale na zdravilo ($n = 186$), je bila stopnja odziva 10 %.

Pri vrednotenju teh podatkov je treba upoštevati vsa dejstva o varnosti zdravila, zlasti pomembne oblike hematološke toksičnosti (glejte poglavje 4.8).

Izvedena je bila še dodatna, retrospektivna analiza podatkov, pridobljenih pri 523 bolnicah, pri katerih se je rak na jajčnikih ponovil. Skupno so zasledili 87 popolnih ali delnih odzivov, od katerih se jih je 13 pojavilo v 5. ali 6. ciklusu, 3 pa v poznejših ciklikih. Od bolnic, ki so prejele več kot 6 ciklov zdravljenja, jih je 91 % dokončalo študijo, kot je bilo predvideno, ali pa so jih zdravili, dokler bolezen ni napredovala. Le 3 % bolnic je udeležbo v raziskavi prekinilo zaradi neželenih dogodkov.

Ponovitev drobnoceličnega pljučnega raka

V študiji faze III (Študija 478) so primerjali zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo (NPO) ($n = 71$) in NPO samo ($n = 70$). Študija je bila opravljena pri bolnikih, pri katerih je po zdravljenju prve linije prišlo do ponovitve (mediana časa do napredovanja od zdravljenja prve linije: 84 dni za peroralni topotekan in NPO, 90 dni za samo NPO) in pri katerih zdravljenje z intravensko obliko kemoterapije ni bilo primerno. Celotno preživetje v skupini, ki je dobivala peroralni topotekan in NPO, je bilo statistično značilno boljše kot v skupini, ki je bila deležna le NPO (vrednost p za log-rang = 0,0104). Nekorigirano razmerje ogroženosti med skupino s peroralnim topotekanom in NPO ter skupino s samo NPO je bilo 0,64 (95-odstotni IZ: 0,45, 0,90). Mediana časa preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni s peroralnim topotekanom v kombinaciji z NPO, je bila 25,9 tedna (95-odstotni IZ: 18,3, 31,6), pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z NPO samo, pa 13,9 tedna (95-odstotni IZ: 11,1, 18,6) ($p = 0,0104$).

Neslepljeno ocenjene navedbe bolnikov samih o simptomih so pokazale dosleden trend k boljšemu simptomatskemu stanju v skupini, zdravljeni s peroralnim topotekanom in NPO.

Za oceno učinkovitosti peroralnega topotekana v primerjavi z intravenskim topotekanom pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovitve ≥ 90 dni po koncu ene predhodne sheme kemoterapije, so izvedli eno študijo faze II (Študija 065) in eno študijo faze III (Študija 396) (glejte preglednico 1). Na podlagi neslepljene ocene lestvice simptomov po navedbi bolnikov samih sta peroralni in intravenski topotekan v obeh navedenih študijah pri bolnikih s ponovitvijo dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka dosegla podobno ublažitev simptomov.

Preglednica 1. Povzetek preživetja, deleža odziva in časa do napredovanja pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s peroralnim oziroma intravenskim topotekanom

	Študija 065		Študija 396	
	peroralni topotekan	intravenski topotekan	peroralni topotekan	intravenski topotekan
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Mediano preživetje (tedni) (95-odstotni IZ)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Delež odziva (%) (95-odstotni IZ)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Razlika v deležu odziva (95-odstotni IZ)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediani čas do napredovanja (tedni) (95-odstotni IZ)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

n = celotno število zdravljenih bolnikov

IZ = interval zaupanja

V drugi randomizirani študiji faze III faze so primerjali intravenski topotekan s ciklofosfamidom, doksorubicinom in vinkristinom (CAV). Pri bolnikih s ponovitvijo dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka je bil celoten odstotek odziva na topotekan 24,3 %, na kombinacijo CAV pa 18,3 %. Mediana časa do napredovanja je bila v obeh skupinah podobna, in sicer pri topotekanu 13,3 tedna, pri kombinaciji CAV pa 12,3 tedna. Mediana časa preživetja bolnikov v skupini, ki je prejela topotekan, je bila 25,0 tedna, v skupini, ki je prejela kombinacijo CAV pa 24,7 tedna. Razmerje ogroženosti za preživetje z intravenskim topotekanom relativno glede na kombinacijo CAV je bilo 1,04 (95-odstotni IZ: 0,78, 1,40).

Odstotek odziva na topotekan po združenih podatkih programa zdravljenja drobnoceličnega pljučnega raka (n = 480) pri bolnikih s ponovitvijo bolezni, ki je bila dovzetna za zdravljenje prve linije, je bil 20,2 %. Mediana časa preživetja je bila 30,3 tedna (95-odstotni IZ: 27,6, 33,4).

V skupini bolnikov z neodzivnim drobnoceličnim pljučnim rakom (pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje prve linije) je bil odziv na topotekan 4,0-odstoten.

Karcinom materničnega vratu

V randomizirani primerjalni študiji faze III, ki jo je izvedla ginekološka onkološka skupina (študija GOG 0179), so primerjali topotekan in cisplatin (n = 147) s cisplatinom samim (n = 146) pri zdravljenju histološko potrjenega persistentnega rekurentnega karcinoma materničnega vratu ali karcinoma materničnega vratu v stadiju IVB, kjer kurativno zdravljenje s kirurškim posegom in/ali obsevanjem ni bilo primerno. Po prilagajanju na vmesno analizo je kombinacija topotekana in cisplatina dosegla statistično značilno boljše celokupno preživetje v primerjavi z zdravljenjem s samim cisplatinom (log-rank p = 0,033).

Preglednica 2. Rezultati študije GOG-0179

Vključene bolnice (ITT populacija)		
	cisplatin 50 mg/m ² na 1. dan vsakih 21 dni	cisplatin 50 mg/m ² na 1. dan + topotekan 0,75 mg/m ² na 1.-3. dan vsakih 21 dni
Preživetje (mesece)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana vrednost (95-odstotni IZ)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,76 (0,59, 0,98)	
Log rank p-vrednost	0,033	
Bolnice brez predhodne kemoterapije s cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(n = 46)	(n = 44)
Mediana vrednost (95-odstotni IZ)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,51 (0,31, 0,82)	
Bolnice s predhodno kemoterapijo s cisplatinom		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Preživetje (mesece)	(n = 72)	(n = 69)
Mediana vrednost (95-odstotni IZ)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,85 (0,59, 1,21)	

Pri bolnicah (n = 39) s ponovitvijo v 180 dneh po kemoradioterapiji s cisplatinom je bila mediana preživetja v skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 4,6 meseca (95-odstotni IZ: 2,6, 6,1), v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 4,5 meseca (95-odstotni IZ: 2,9, 9,6), razmerje ogroženosti 1,15 (0,59, 2,23). Pri bolnicah (n = 102) s ponovitvijo po 180 dneh je bila mediana preživetja v skupini, ki je prejela topotekan in cisplatin, 9,9 meseca (95-odstotni IZ: 7, 12,6) v skupini, ki je prejela cisplatin, pa 6,3 meseca (95-odstotni IZ: 4,9, 9,5), razmerje ogroženosti 0,75 (0,49, 1,16).

Pediatrična populacija

Topotekan so proučevali tudi pri pediatrični populaciji, vendar je podatkov o učinkovitosti in varnosti pri tej skupini bolnikov malo.

V odprti študiji pri otrocih (n = 108, razpon starosti: od dojenčka do 16 let) z rekurentnim ali progresivnim solidnim tumorjem so otroci topotekan prejeli v začetnem odmerku 2,0 mg/m² v obliki 30-minutne infuzije 5 dni. Zdravljenje se je ponavljalo vsake 3 tedne in je trajalo do 1 leta, odvisno od odziva na zdravljenje. Vključene so bile naslednje vrste tumorjev: Ewingov sarkom/primitivni nevroektodermalni tumor, nevroblastom, osteoblastom in rabdomiosarkom. Protitumorsko delovanje je bilo dokazano predvsem pri bolnikih z nevroblastomom. Pri otrocih z rekurentnimi in neodzivnimi solidnimi tumorji je bila toksičnost topotekana podobna toksičnosti, ki so jo že prej opazili pri odraslih bolnikih. V tej študiji je šestinštirideset (43 %) bolnikov v 192 ciklikih (42,1 %) prejelo G-CSF, petinšestdeset (60 %) bolnikov je v 139 ciklikih (30,5 %) prejelo transfuzijo koncentriranih eritrocitov, petdeset (46 %) bolnikov pa v 159 ciklikih (34,9 %) transfuzijo trombocitov. Pri pediatričnih bolnikih z neodzivnimi solidnimi tumorji je bil v farmakokinetični študiji na osnovi odmerka pogojene toksičnosti (mielosupresije) določen največji odmerek, ki so ga

bolniki še prenašali, 2,0 mg/m²/dan pri uporabi G-CSF in 1,4 mg/m²/dan brez uporabe G-CSF (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Ugotovili so, da je plazemski očistek topotekana po intravenskem odmerjanju s 30-minutno infuzijo v odmerku 0,5–1,5 mg/m² 5 zaporednih dni visok, in sicer 62 l/h (s standardno deviacijo 22), kar pomeni približno 2/3 pretoka krvi skozi jetra. Topotekan ima tudi velik volumen porazdelitve, približno 132 l (s standardno deviacijo 57), in sorazmerno kratko razpolovno dobo, 2-3 ure. Primerjava farmakokinetičnih parametrov ni pokazala, da bi se farmakokinetika topotekana v 5 dneh uporabe spreminjala. Površina pod krivuljo je naraščala približno sorazmerno z velikostjo odmerka. Med vsakodnevno uporabo se topotekan kopiči le malo ali sploh ne. Prav tako ni znakov, da bi se farmakokinetika spremenila po večkratnem odmerjanju. Predklinične študije kažejo, da se topotekan le malo veže na beljakovine v plazmi (35 %), precej enakomerno pa se razporedi med krvnimi celicami in plazmo.

Biotransformacija

Izločanje topotekana je pri človeku le delno raziskano. Glavna pot razgradnje je hidroliza laktonskega obroča, s katero nastane karboksilat z odprtim obročem.

Presnova predstavlja <10 % izločanja topotekana. Presnovek N-desmetil (za katerega so v celičnem testu dokazali, da ima podobno ali manjšo aktivnost kot matična učinkovina) so odkrili v urinu, plazmi in blatu. Tako za celotni topotekan kot za topotekan lakton je srednje razmerje med vrednostima AUC presnovka in matične učinkovine manjše od 10 %. V urinu so odkrili O-glukuronidacijski presnovek topotekana in N-desmetil topotekan.

Izločanje

Celokupno izločanje s topotekanom povezanih snovi po petih dnevni odmerkih topotekana je bilo od 71 do 76 % intravensko prejetega odmerka. Z urinom se izloči približno 51 % celotnega topotekana in 3 % N-desmetil topotekana. Ocenjeno je, da se z blatom izloči 18 % celotnega topotekana in 1,7 % N-desmetil topotekana. Presnovek N-desmetil predstavlja v povprečju manj kot 7 % (od 4 do 9 %) vseh s topotekanom povezanih snovi prisotnih v urinu in blatu. Topotekan-O-glukuronid in N-desmetil topotekan-O-glukuronid v urinu predstavljata manj kot 2,0 %.

V raziskavi *in vitro*, v kateri so uporabili mikrosome človeških jeter, so opazili nastanek majhne količine N-demetiliranega topotekana. Topotekan *in vitro* pri človeku ni zaviral delovanja encimov P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ali CYP4A). Prav tako ni zaviral citosolskih encimov dihidropirimidin- in ksantin-oksidade pri človeku.

Pri dajanju v kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan od 1. do 5. dan) je bil 5. dan očistek topotekana v primerjavi s 1. dnem manjši (19,1 l/uro/m² v primerjavi z 21,3 l/uro/m² [n = 9]) (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Plazemski očistek pri bolnikih z jetrno okvaro (bilirubin v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) se je v primerjavi s kontrolno skupino znižal na približno 67 %. Razpolovna doba topotekana se je podaljšala za 30 %, volumen porazdelitve pa se ni bistveno spremenil. Plazemski očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike) se je pri teh bolnikih v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal le za približno 10 %.

Okvara ledvic

Plazemski očistek pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina 41–60 ml/min) se je v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal na približno 67 %. Volumen porazdelitve je bil malo manjši, zato se je razpolovna doba podaljšala le za 14 %. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic se je plazemski očistek zmanjšal na 34 % vrednosti pri bolnikih v kontrolni skupini. Srednja razpolovna doba se je z 1,9 ure podaljšala na 4,9 ure.

Starost/telesna masa

V populacijski študiji številni dejavniki, vključno s starostjo, telesno maso in ascitesom, niso pomembno vplivali na očistek celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko topotekana, ki so ga dajali v obliki 30-minutne infuzije 5 dni, so ovrednotili v dveh študijah. V eni študiji so otroci (stari od 2 do 12 let, $n = 18$), mladostniki (stari od 12 do 16 let, $n = 9$) in mlajši odrasli (stari od 16 do 21 let, $n = 9$) z neodzivnim solidnim tumorjem prejemali odmerke od 1,4 do 2,4 mg/m². V drugi študiji so otroci ($n = 8$), mladostniki ($n = 3$) in mlajši odrasli ($n = 3$) z levkemijo prejemali odmerke od 2,0 do 5,2 mg/m². V teh študijah ni bilo zaznani očitnih razlik v farmakokinetiki topotekana pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih s solidnim tumorjem ali levkemijo, vendar pa je podatkov premalo, da bi lahko podali definitivne zaključke.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Topotekan je zaradi svojega mehanizma delovanja genotoksičen za celice sesalcev (celice limfoma pri miših in človeške limfocite) *in vitro* in za celice kostnega mozga pri miših *in vivo*. Raziskave na kuncih in podganah so pokazale, da topotekan povzroča smrt zarodka oziroma ploda.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah topotekan ni vplival na plodnost samcev ali samic, so pa pri samicah opazili superovulacijo in rahel porast predimplantacijskih izgub.

Kancerogeni potencial topotekana ni raziskan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vinska kislina (E334)
manitol (E421)
klorovodikova kislina (E507)
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

Viale
3 leta

Rekonstituirane in razredčene raztopine

Pripravek je potrebno uporabiti takoj po rekonstituciji, saj ne vsebuje protibakterijskih konzervansov. Če priprava in redčenje potekata v strogo aseptičnih pogojih, na primer v napravi z laminarnim tokom zraka (LAF), je treba zdravilo porabiti (končati infuzijo) v 12 urah, v kolikor ga hranimo pri sobni temperaturi, oziroma v 24 urah, če ga takoj po prvem odprtju shranimo pri 2 do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HYCAMPIN 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz kristalnega stekla (tipa I) s sivim zamaškom iz butilne gume in aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovom (flip-off) vsebuje 1 mg topotekana.

Zdravilo HYPAMPIN 1 mg je na voljo v pakiranjih z 1 vialo ali 5 vialami.

HYCAMPIN 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala iz kristalnega stekla (tipa I) s sivim zamaškom iz butilne gume in aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovom (flip-off) vsebuje 4 mg topotekana.

Zdravilo HYPAMPIN 4 mg je na voljo v pakiranjih z 1 vialo ali 5 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

HYCAMPIN 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsebinsko vialo z zdravilom HYPAMPIN 1 mg je treba rekonstituirati z 1,1 ml vode za injekcije. Ker viala vsebuje 10 % prebitka, je pripravljena bistra raztopina rumene do rumeno-zelene barve in vsebuje 1 mg topotekana na mililiter. Ustrezno količino tako pripravljene raztopine je treba še dodatno razredčiti bodisi z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) ali s 5-odstotno (m/v) raztopino glukoze, da nastane končni pripravek s koncentracijo med 25 in 50 mikrogramov/ml.

HYCAMPIN 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Vsebinsko vialo z zdravilom HYPAMPIN 4 mg je treba rekonstituirati s 4 ml vode za injekcije. Pripravljena bistra raztopina je rumene do rumeno-zelene barve in vsebuje 1 mg topotekana na mililiter. Ustrezno količino tako pripravljene raztopine je treba še dodatno razredčiti bodisi z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) ali s 5-odstotno (m/v) raztopino glukoze, da nastane končni pripravek s koncentracijo med 25 in 50 mikrogramov/ml.

Pri tem je treba upoštevati običajne postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje, in sicer:

- Osebe mora biti ustrezno izurjeno za rekonstitucijo zdravila.
- Pri rokovanju z zdravilom ne smejo sodelovati nosečnice.
- Osebe, ki pripravljajo zdravilo, mora med rekonstitucijo nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Ob nehotenem stiku zdravila s kožo ali z očmi jih je treba takoj sprati z veliko količino vode.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, je treba odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HYCANTIN 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

HYCANTIN 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. november 1996
Datum zadnjega podaljšanja: 20. november 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

HYCAMTIN 0,25 mg trde kapsule

HYCAMTIN 1 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

HYCAMTIN 0,25 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 0,25 mg topotekana (v obliki klorida).

HYCAMTIN 1 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 1 mg topotekana (v obliki klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

HYCAMTIN 0,25 mg trde kapsule

Kapsule so neprosojne, bele do rumenkasto bele barve in označene s 'HYCAMTIN' in '0.25 mg'.

HYCAMTIN 1 mg trde kapsule

Kapsule so neprosojne, rožnate barve in označene s 'HYCAMTIN' in '1 mg'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kapsule HYCAMTIN so indicirane kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka, pri katerih ponovno zdravljenje s terapijo prve linije ni primerno (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Le zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo kemoterapevtikov, sme predpisati kapsule HYCAMTIN in nadzorovati zdravljenje.

Odmerjanje

Pred prvim ciklusom zdravljenja s topotekanom morajo imeti bolniki izhodiščno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$ in koncentracijo hemoglobina ≥ 9 g/dl (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Začetni odmerek

Priporočeni odmerek kapsul HYCAMTIN je $2,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine na dan pet dni zapored in s tritedenskimi presledki med začetki posameznih ciklusov zdravljenja. Če bolniki zdravljenje dobro prenašajo, je mogoče z njim nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Bolnik mora kapsule pogoltniti cele in jih ne sme žvečiti, drobiti ali deliti.

Kapsule zdravila Hycamtin lahko vzame s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Naslednji odmerki

Pred naslednjo uporabo topotekana mora biti število nevtrofilcev $\geq 1 \times 10^9/l$, število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$, vrednost hemoglobina pa $\geq 90 \text{ g/l}$ (po prejemu transfuzije, če je ta potrebna).

Standardna onkološka praksa za obvladovanje nevtropenije je bodisi uporaba topotekana z drugimi zdravili (npr. G-CSF) bodisi zmanjšanje odmerka za ohranitev števila nevtrofilcev.

Pri odločitvi za zmanjšanje odmerka pri bolnikih s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$), ki traja sedem ali več dni, ali s hudo nevtropenijo z zvišano telesno temperaturo ali okužbo, ali pri bolnikih, ki jim je bilo treba zdravljenje odložiti zaradi nevtropenije, je treba odmerek zmanjšati za $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ na $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (ali ga kasneje po potrebi še dodatno zmanjšati do $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$).

Podobno je treba zmanjšati odmerke, če se število trombocitov zniža pod $25 \times 10^9/l$. V kliničnih študijah so topotekan prenehali uporabljati, če je bilo treba odmerek zmanjšati pod $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$.

Pri bolnikih z drisko stopnje 3 ali 4 je potrebno odmerek zmanjšati za $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ pri naslednjih ciklikih (glejte poglavje 4.4). Morda bo tudi pri bolnikih z drisko stopnje 2 treba slediti enakim navodilom za prilagoditev odmerka.

Pomembno je proaktivno zdravljenje driske z antidiaroiiki. V hudih primerih driske bo morda potrebno peroralno ali intravensko dajanje elektrolitov in tekočin ter prekinitve zdravljenja s topotekanom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Pri zdravljenju bolnikov z drobnoceličnim pljučnim karcinomom in očistkom kreatinina med 30 in 49 ml/min s peroralnim topotekanom v monoterapiji je priporočeni odmerek zdravila $1,9 \text{ mg/m}^2$ telesne površine na dan pet zaporednih dni. Če zdravilo bolnik dobro prenaša, je mogoče v naslednjih ciklikih odmerke povečati na $2,3 \text{ mg/m}^2$ telesne površine na dan (glejte poglavje 5.2).

Omejeni podatki, ki so na voljo za korejske bolnike z očistkom kreatinina $< 50 \text{ ml/min}$, so pokazali, da bi bilo lahko potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike z očistkom kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$ zaradi pomanjkanja podatkov ni mogoče dati priporočil.

Bolniki z okvaro jeter

Farmakokinetike kapsul HYCAMTIN niso posebej raziskali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter. Za kapsule HYCAMTIN ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje v tej skupini bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starejši ljudje

V celoti niso ugotovili razlik v učinkovitosti med bolniki, starejšimi od 65 let, in mlajšimi odraslimi bolniki. A v dveh študijah, v katerih so bolnikom odmerjali tako peroralni kot intravenski topotekan, so pri bolnikih, ki so bili stari več kot 65 let in so prejeli peroralni topotekan, zabeležili več z zdravilom povezane driske kot pri tistih, ki so bili stari manj kot 65 let (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.3 Kontraindikacije

- huda preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov,
- dojenje (glejte poglavje 4.6),
- huda depresija kostnega mozga že pred začetkom prvega ciklusa, kar je razvidno iz izhodiščnega števila nevtrofilcev $<1,5 \times 10^9/l$ in/ali števila trombocitov $<100 \times 10^9/l$.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematološka toksičnost je odvisna od odmerka, zato je treba bolnikom redno pregledovati celotno krvno sliko, vključno s trombociti (glejte poglavje 4.2).

Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan povzroči hudo mielosupresijo. Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o mielosupresiji, ki je povzročila sepsa, in o primerih smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.8).

S topotekanom povzročena nevtropenija lahko povzroči nevtropenični kolitis. V kliničnih študijah s topotekanom so poročali o smrtnih izidih zaradi nevtropeničnega kolitisa. Pri bolnikih s povišano telesno temperaturo, nevtropenijo in odgovarjajočo obliko bolečine v trebuhu je treba pomisliti na možnost nevtropeničnega kolitisa.

Med uporabo topotekana so bili opisani primeri intersticijske bolezni pljuč (IBP), nekateri s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Med osnovnimi dejavniki tveganja so anamneza IBP, pljučna fibroza, rak pljuč, izpostavljenost prsnega koša obsevanju in uporaba pnevmotoksičnih snovi in/ali kolonijo stimulirajočih faktorjev. Bolnike je treba kontrolirati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na IBP (npr. kašelj, zvišana telesna temperatura, dispneja in/ali hipoksija). Če se IBP pojavi na novo in je diagnoza potrjena, je treba zdravljenje s topotekanom prekiniti.

Uporaba samega topotekana in topotekana v kombinaciji s cisplatinom je pogosto povezana s pojavljanjem klinično pomembne trombocitopenije. To je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila Hycamtin, npr. pri odločanju za zdravljenje bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za krvavitve tumorja.

Kot je mogoče pričakovati, se bolniki s slabšo telesno zmogljivostjo (*performance status*, PS >1) slabše odzivajo na zdravilo, večja pa je tudi pogostnost zapletov, kot so zvišana telesna temperatura, okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Pomembno je, da se bolnikova telesna zmogljivost ob začetku zdravljenja natančno oceni in zagotovi, da se ocena PS ne poslabša na 3.

Topotekan se deloma odstrani z izločanjem skozi ledvice. Okvara ledvic zato lahko poveča izpostavljenost topotekanu. Priporočila za odmerjanje peroralnega topotekana pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 30 ml/min niso določena. Uporaba topotekana pri teh bolnikih ni priporočena (glejte poglavje 4.2).

Manjšemu številu bolnikov z jetrno okvaro (z vrednostmi bilirubina v serumu med 1,5 in 10 mg/dl) so intravensko dajali topotekan v odmerku $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ po pet dni na vsake tri tedne. Pri tem so opažali zmanjšan očistek topotekana, vendar ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje za to skupino bolnikov. Z uporabo topotekana pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (bilirubin v serumu $\geq 10 \text{ mg/dl}$) ni dovolj izkušenj. Uporaba topotekana pri teh bolnikih ni priporočena (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem s peroralnim topotekanom so poročali o driski, vključno s hudo drisko, zaradi katere je bil potreben sprejem v bolnišnico. Driska zaradi peroralnega topotekana se lahko pojavi hkrati z nevtropenijo, povezano s tem zdravilom, in njenimi posledicami. Bolnike je treba še pred uporabo zdravila seznaniti s temi neželenimi učinki. Pomembno je takojšnje ukrepanje v primeru zgodnjih in vseh znakov in simptomov driske. Drisko zaradi zdravil proti raku spremlja velika obolevnost in je lahko smrtno nevarna. Če se pojavi med zdravljenjem s peroralnim topotekanom, mora zdravnik odločno ukrepati, da bi jo obvladal. Klinične smernice za odločno obvladovanje driske

zaradi zdravil proti raku vključujejo specifična priporočila za informiranje in ozaveščanje bolnika, prepoznavanje zgodnjih opozorilnih znakov, uporabo antidiaroidov in antibiotikov, spremembe v uživanju tekočin in prehrani ter sprejem v bolnišnico (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Uporaba intravenskega topotekana pride v poštev v naslednjih kliničnih okoliščinah: pri neobvladanem bruhanju, motnjah požiranja, neobvladani driski ter v kliničnih stanjih ali med uporabo zdravil, ki lahko vplivajo na gibljivost prebavil in absorpcijo zdravil.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja *in vivo* pri ljudeh niso izvedli.

Topotekan ne zavira encimov človeškega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). V populacijski študiji intravenske uporabe zdravila niso zasledili, da bi sočasno dajanje granisetrona, ondansetrona, morfina ali kortikosteroidov pomembneje vplivala na farmakokinetiko celotnega topotekana (aktivne in neaktivne oblike).

Topotekan je substrat ABCB1 (glikoproteina P) in ABCG2 (prenašalca BCRP). Sočasna uporaba zaviralcev ABCB1 in ABCG2 ter peroralnega topotekana poveča izpostavljenost topotekanu.

Hkrati s peroralnim topotekanom uporabljeni ciklosporin A (ki zavira ABCB1, ABCC1 [MRP-1] in CYP3A4) je povečal AUC topotekana na približno 2 - 2,5-kratno vrednost v primerjavi s kontrolno skupino.

Pri sočasni uporabi peroralnega topotekana s katero od učinkovin, ki zavira ABCB1 ali ABCG2, je treba bolnike natančno spremljati glede neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Pri sočasni uporabi topotekana z drugimi kemoterapevtiki je morda zaradi boljšega prenašanja potrebno zmanjšati odmerek vsakega zdravila. Pri sočasni uporabi s platinovimi spojinami pride do izrazite interakcije, ki je odvisna od zaporedja dajanja zdravil, in sicer od tega, ali bolnik prejme zdravilo s platino na 1. ali 5. dan dajanja topotekana. Če prejme cisplatin ali karboplatin na 1. dan dajanja topotekana, je potrebno zaradi boljšega prenašanja zmanjšati odmerek vsakega od teh zdravil v primerjavi z odmerki, ki jih je mogoče dajati, kadar bolnik prejme zdravilo s platino na 5. dan uporabe topotekana. Izkušnje z uporabo peroralnega topotekana v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki so trenutno nezadostne.

Farmakokinetika topotekana se med sočasno uporabo z ranitidinom na splošno ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Predklinične raziskave so pokazale, da topotekan povzroča smrt in deformacije zarodka oziroma ploda (glejte poglavje 5.3). Tako kot druga citotoksična zdravila lahko tudi topotekan škoduje plodu, zato je ženske v rodni dobi potrebno opozoriti, da med zdravljenjem s topotekanom ne smejo zanositi.

Kot velja za vsako citotoksično kemoterapijo, je treba bolnikom, ki prejemajo topotekan, svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo sami oziroma naj jo uporablja njihov partner.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s topotekanom in še 6 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški morajo med zdravljenjem s topotekanom in še 3 mesece po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo in ne smejo spočeti otroka.

Nosečnost

Če bolnica uporablja topotekan med nosečnostjo ali če zanosi med zdravljenjem s topotekanom, je treba bolnico opozoriti na možne nevarnosti za plod.

Dojenje

Topotekan je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Čeprav ni znano, ali se topotekan izloča v materino mleko, morajo matere ob začetku zdravljenja s topotekanom prenehati dojit.

Plodnost

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso ugotovili učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3). Ker pa je topotekan – tako kot druga citotoksična zdravila – genotoksičen, ni mogoče izključiti učinkov na plodnost, vključno z učinkom na plodnost samcev.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Če utrujenost in astenija ne mineta, je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah pri bolnikih s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka so ugotovili, da pri zdravljenju s peroralnim topotekanom kot samostojnim zdravilom, odmerek omejuje hematološka toksičnost. Toksičnost je bila predvidljiva in reverzibilna. Znakov kumulativne hematološke ali nehematološke toksičnosti niso ugotovili.

V nadaljevanju navedene pogostnosti hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov veljajo za učinke, ki so povezani ali so morda povezani s peroralno uporabo topotekana.

Spodaj so navedeni neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Pogostnosti so opredeljene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužba
pogosti	sepsa ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	febrilna nevtropenija, nevtropenija (glejte "Bolezni prebavil"), trombocitopenija, anemija, levkopenija
pogosti	pancitopenija
pogostnost neznana	huda krvavitev (v povezavi s trombocitopenijo)
Bolezni imunskega sistema	
pogosti	preobčutljivostna reakcija, vključno z izpuščajem
redki	anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	anoreksija (ki je lahko huda)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
redki	intersticijska bolezen pljuč (nekateri primeri s smrtnim izidom)

Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea, bruhanje in driska (vse lahko v hudi obliki), ki lahko povzročijo dehidracijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4)
pogosti	bolečine v trebuhu ² , zaprtje, vnetje ustne sluznice, dispepsija
pogostnost neznana	gastrointestinalna perforacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	alopecija
pogosti	srbenje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	utrujenost
pogosti	astenija, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje
pogostnost neznana	vnetje sluznice
¹ Pri bolnikih, ki so se zdravili s topotekanom, so poročali o smrti zaradi sepse (glejte poglavje 4.4).	
² O nevtropeničnem kolitisu, vključno z nevtropeničnim kolitisom s smrtnim izidom, so poročali kot o zapletu s topotekanom povzročene nevtropenije (glejte poglavje 4.4).	

Zgoraj navedeni neželeni dogodki so lahko pogostejši pri bolnikih s slabšo telesno zmogljivostjo (glejte poglavje 4.4).

Podatki o varnosti so navedeni na podlagi celotnega nabora podatkov 682 bolnikov s ponovitvijo pljučnega raka, ki so dobili 2.536 ciklov monoterapije s peroralnim topotekanom (275 bolnikov s ponovitvijo drobnoceličnega pljučnega raka in 407 bolnikov s ponovitvijo nedrobnoceličnega pljučnega raka).

Hematološki

Nevtropenija

Huda nevtropenija (4. stopnje – število nevtrofilcev $<0,5 \times 10^9/l$) se je pojavila pri 32 % bolnikov v 13 % ciklov. Mediani čas do pojava hude nevtropenije je bil 12 dni, trajala pa je mediano sedem dni. V 34 % ciklov s hudo nevtropenijo je ta trajala >7 dni. V 1. ciklu je bila incidenca 20 %, do 4. cikla pa se je zmanjšala na 8 %. Okužbe so se pojavile pri 17 % bolnikov, sepsa pri 2 % in febrilna nevtropenija pri 4 %. Do smrti zaradi sepse je prišlo pri 1 % bolnikov. Poročali so o pancitopeniji. Rastne dejavnike so uporabili pri 19 % bolnikov v 8 % ciklov.

Trombocitopenija

Huda trombocitopenija (4. stopnje – število trombocitov manj kot $10 \times 10^9/l$) se je pojavila pri 6 % bolnikov v 2 % ciklov. Mediani čas do pojava hude trombocitopenije je bil 15 dni, trajala pa je mediano 2,5 dni. V 18 % ciklov s hudo trombocitopenijo je ta trajala >7 dni. Zmerna trombocitopenija (3. stopnje – število trombocitov med $10,0$ in $50,0 \times 10^9/l$) se je pojavila pri 29 % bolnikov v 14 % ciklov. Transfuzije trombocitov je dobilo 10 % bolnikov v 4 % ciklov. Redko so poročali o pomembnih posledicah trombocitopenije, vključno s smrtnimi primeri zaradi tumorskih krvavitev.

Anemija

Zmerna do huda anemija (3. in 4. stopnje – Hb $\leq 8,0$ g/dl) se je pojavila pri 25 % bolnikov (v 12 % ciklov). Mediani čas do pojava zmerne do hude anemije je bil 12 dni, trajala pa je mediano sedem dni. V 46 % ciklov z zmerno do hudo anemijo je ta trajala >7 dni. Transfuzije eritrocitov je dobilo 30 % bolnikov (v 13 % ciklov). Eritropoetin je dobilo 10 % bolnikov v 8 % ciklov.

Nehematološki

Najpogostejše opisani nehematološki učinki so bili: navzea (37 %), driska (29 %), utrujenost (26 %), bruhanje (24 %), alopecija (21 %) in anoreksija (18 %). Vsi primeri so bili zabeleženi ne glede na vzročno povezanost z zdravilom. Incidenca hudih primerov (3. in 4. stopnja po CTC), ki so bili opisani

kot povezani ali morda povezani z uporabo topotekana, je bila: driska 5 % (glejte poglavje 4.4), utrujenost 4 %, bruhanje 3 %, navzea 3 % in anoreksija 2 %.

Skupna incidenca z zdravilom povezane driske je bila 22 %, vključno s 4 % 3. stopnje in 0,4 % 4. stopnje. Z zdravilom povezana driska je bila pogostejša med bolniki, starimi ≥ 65 let (28 %), kot med bolniki, mlajšimi od 65 let (19 %).

Popolno alopecijo, povezano ali morda povezano z uporabo topotekana, so zabeležili pri 9 % bolnikov, delno alopecijo, povezano ali morda povezano z uporabo topotekana, pa pri 11 %.

Med terapevtskimi ukrepi zaradi nehematoloških učinkov je bila uporaba antiemetikov (dobilo jih je 47 % bolnikov v 38 % ciklusov) in antidiaroidov (dobilo jih je 15 % bolnikov v 6 % ciklusov). Antagonist 5-HT₃ je dobilo 30 % bolnikov v 24 % ciklusov. Loperamid je dobilo 13 % bolnikov v 5 % ciklusov. Mediani čas do pojava driske 2. ali hujše stopnje je bil 9 dni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju so poročali pri bolnikih, ki so prejeli topotekan v kapsulah (do 5-kratni priporočeni odmerek) in topotekan intravensko (do 10-kratni priporočeni odmerek). Znaki in simptomi, ki so jih opazili po prevelikem odmerjanju, so bili v skladu z znanimi neželenimi učinki topotekana (glejte poglavje 4.8). Primarna zapleta prevelikega odmerjanja sta supresija kostnega mozga in vnetje ustne sluznice. Poleg tega so poročali o povišanih vrednostih jetrnih encimov v primeru prevelikega odmerjanja z intravenskim topotekanom.

Antidot za preveliko odmerjanje s topotekanom ni znan. Nadaljnja obravnava naj poteka v skladu s kliničnimi indikacijami oziroma priporočili nacionalnega centra za zastrupitve, kjer so na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze), oznaka ATC: L01CE01.

Mehanizem delovanja

Protitumorsko delovanje topotekana vključuje zaviranje encima topoizomerase I. Ta encim je tesno povezan s podvojevanjem DNA in odpravlja torzijsko napetost, ki se pojavlja pred napredujočimi replikacijskimi vilicami. Topotekan zavira topoizomerozo I tako, da stabilizira kovalentni kompleks tega encima in enojne verige DNA, ki je vmesni produkt katalitičnega mehanizma. Celična posledica zaviranja topoizomerase I s topotekanom je nastanek prekinitev na enojni verigi DNA, vezani na beljakovino.

Klinična učinkovitost in varnost

Ponovitev drobnoceličnega pljučnega raka

V študiji faze III (Študija 478) so primerjali zdravljenje s peroralnim topotekanom v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo (NPO) (n = 71) in NPO samo (n = 70). Študija je bila opravljena pri bolnikih, pri katerih je po zdravljenju prve linije prišlo do ponovitve (mediana časa do napredovanja

od zdravljenja prve linije: 84 dni za peroralni topotekan in NPO, 90 dni za samo NPO), pri katerih ponovno zdravljenje z intravensko kemoterapijo ni bilo primerno. Celotno preživetje v skupini, ki je dobivala peroralni topotekan in NPO, je bilo statistično značilno boljše kot v skupini, ki je bila deležna le NPO (vrednost p za log-rang = 0,0104). Nekorigirano razmerje ogroženosti med skupino s peroralnim topotekanom in NPO ter skupino s samo NPO je bilo 0,64 (95-odstotni IZ: 0,45, 0,90). Mediana časa preživetja bolnikov, ki so bili zdravljeni s peroralnim topotekanom v kombinaciji z NPO, je bila 25,9 tedna (95-odstotni IZ: 18,3, 31,6), pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z NPO samo, pa 13,9 tedna (95-odstotni IZ: 11,1, 18,6) (p = 0,0104).

Neslepljeno ocenjene navedbe bolnikov samih o simptomih so pokazale dosleden trend k boljšemu simptomatskemu stanju v skupini, zdravljeni s peroralnim topotekanom in NPO.

Za oceno učinkovitosti peroralnega topotekana v primerjavi z intravenskim topotekanom pri bolnikih, pri katerih je prišlo do ponovitve ≥ 90 dni po koncu ene predhodne sheme kemoterapije, so izvedli eno študijo faze II (Študija 065) in eno študijo faze III (Študija 396) (glejte preglednico 1). Na podlagi neslepljene ocene lestvice simptomov po navedbi bolnikov samih sta peroralni in intravenski topotekan v obeh navedenih študijah pri bolnikih s ponovitvijo dovzetnega drobnoceličnega pljučnega raka dosegla podobno ublažitev simptomov.

Preglednica 1 Povzetek preživetja, deleža odziva in časa do napredovanja pri bolnikih z drobnoceličnim pljučnim rakom, zdravljenih s peroralnim oziroma intravenskim topotekanom

	Študija 065		Študija 396	
	peroralni topotekan	intravenski topotekan	peroralni topotekan	intravenski topotekan
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Mediano preživetje (tedni) (95-odstotni IZ)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Delež odziva (%) (95-odstotni IZ)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Razlika v deležu odziva (95-odstotni IZ)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediani čas do napredovanja (tedni) (95-odstotni IZ)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

n = celotno število zdravljenih bolnikov

IZ = interval zaupanja

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost peroralnega topotekana pri pediatričnih bolnikih nista ugotovljeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Farmakokinetiko peroralnega topotekana so ocenili pri bolnikih z rakom po odmerkih od 1,2 do 3,1 mg/m²/dan in 4 mg/m²/dan, uporabljenih vsak dan pet dni. Biološka uporabnost peroralnega topotekana (celotnega in laktona) je pri človeku približno 40 %. Plazemska koncentracija celotnega topotekana (tj. laktona in karboksilata) doseže vrh po približno 2,0 urah, topotekanovega laktona (aktivne skupine) pa po približno 1,5 ure. Koncentraciji nato upadeta bieksponentno s povprečnim terminalnim razpolovnim časom približno 3,0 ure (celotni topotekan) oz. 6,0 ure (lakton). Celotna

izpostavljenost (AUC) se povečuje približno sorazmerno odmerku. Med vsakodnevno uporabo se topotekan kopiči le malo ali sploh ne. Prav tako ni znakov, da bi se farmakokinetika spremenila po večkratnem odmerjanju. Predklinične študije kažejo, da se topotekan le malo veže na beljakovine v plazmi (35 %), precej enakomerno pa se porazdeli med krvnimi celicami in plazmo.

Biotransformacija

Glavna pot razgradnje topotekana je hidroliza laktonskega obroča, s katero nastane karboksilat z odprtim obročem. Poleg hidrolize se topotekan odstrani predvsem skozi ledvice, manjši del pa se ga presnovi v N-desmetilni presnovek (SB-209780), ki se pojavi v plazmi, urinu in blatu.

Izločanje

Celokupno izločanje s topotekanom povezanih snovi po uporabi petih dnevnih odmerkov topotekana je znašalo od 49 do 72 % (povprečje 57 %) uporabljenega peroralnega odmerka. Z urinom se izloči približno 20 % celotnega topotekana in 2 % N-desmetil topotekana. Z blatom se izloči 33 % celotnega topotekana in 1,5 % N-desmetil topotekana. V celoti je predstavljal N-desmetilni presnovek povprečno manj kot 6 % (od 4 do 8 %) vseh s topotekanom povezanih snovi v urinu in blatu. V urinu so odkrili O-glukuronida topotekana in N-desmetil topotekana. Povprečno razmerje med AUC presnovka in matične snovi v plazmi je bilo manjše od 10 % tako za celotni topotekan kot za topotekanov lakton.

Topotekan *in vitro* pri človeku ni zaviral delovanja encimov P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ali CYP4A). Prav tako ni zaviral citosolskih encimov dihidropirimidin- in ksantin-oksidade pri človeku.

Po sočasni uporabi elakridarja (GF120918) (zaviralca ABCB1 (P-gp) in ABCG2 (BCRP)) v odmerku 100 in 1.000 mg skupaj s peroralnim topotekanom sta se $AUC_{0-\infty}$ topotekanovega laktona in celotnega topotekana povečali približno 2,5-krat (glejte poglavje 4.5 za pojasnila).

Peroralno uporabljeni ciklosporin A (15 mg/kg), zaviralec transportnih beljakovin ABCB1 (P-gp) in ABCC1 (MRP-1) ter presnovnega encima CYP3A4, je v 4 urah po peroralnem odmerjanju topotekana povečal za odmere normalizirano AUC_{0-24h} topotekanovega laktona za približno 2,0-krat in celotnega topotekana za približno 2,5-krat (glejte poglavje 4.5).

Izpostavljenost učinkovini je bila po mastnem obroku in na tešče podobna, t_{max} pa se je podaljšal z 1,5 na 3 ure (topotekanov lakton) oz. s 3 na 4 ure (celotni topotekan).

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Farmakokinetika peroralnega topotekana ni raziskana pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Rezultati analize navzkrižne študije so pokazali, da se izpostavljenost topotekan laktonu, aktivni komponenti topotekana, poveča ob zmanjšani ledvični funkciji. Geometrične srednje vrednosti $AUC_{(0-\infty)}$ za topotekan lakton, normalizirane glede na odmere, so bile 9,4, 11,1 oziroma 12,0 ng*h/ml pri posameznikih z očistkom kreatinina >80 ml/min, 50 – 80 ml/min oziroma 30 – 49 ml/min. V tej analizi so očistek kreatinina izračunali s Cockcroft-Gaultovo enačbo. Rezultati so bili podobni tudi v primerih, ko so hitrost glomerulne filtracije (ml/min) izračunali na osnovi enačbe MDRD s prilagoditvijo na telesno maso bolnika. Bolniki z očistkom kreatinina >60 ml/min so bili vključeni v študijo o učinkovitosti/varnosti topotekana. Zato velja, da je uporaba normalnega začetnega odmerka pri bolnikih z blago ledvično okvaro ustrezno utemeljena (glejte poglavje 4.2).

Pri korejskih bolnikih z ledvično okvaro je bila izpostavljenost na splošno večja kot pri neazijskih bolnikih z enako stopnjo ledvične okvare. Klinični pomen tega izsledka ni jasen. Pri korejskih bolnikih so bile geometrične srednje vrednosti $AUC_{(0-\infty)}$ za topotekan lakton, normalizirane glede na odmere,

7,9, 12,9 oziroma 19,7 ng*h/ml pri posameznikih z očistkom kreatinina >80 ml/min, 50-80 ml/min oziroma 30–49 ml/min (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Podatki za azijske bolnike z ledvično okvaro so na voljo le za Korejce.

Spol

Analiza navzkrižne študije 217 bolnikov z napredujočimi čvrstimi tumorji je pokazala, da spol ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko zdravila HYCAMTIN v kapsulah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Topotekan je zaradi svojega mehanizma delovanja genotoksičen za celice sesalcev (celice limfoma pri miših in človeške limfocite) *in vitro* in za celice kostnega mozga pri miših *in vivo*. Raziskave na kuncih in podganah so pokazale, da topotekan povzroča smrt zarodka oziroma ploda.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah topotekan ni vplival na plodnost samcev ali samic, so pa pri samicah opazili superovulacijo in rahel porast predimplantacijskih izgub.

Kancerogeni potencial topotekana ni raziskan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

HYCAMTIN 0,25 mg trde kapsule

Vsebina kapsule

hidrogenirano rastlinsko olje
glicerilmonostearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

Zaporni trak

želatina

Črno barvilo

črni železov oksid (E172)
šelak
brezvodni etanol – za dodatne informacije glejte navodilo
propilenglikol
izopropilalkohol
butanol
koncentrirana raztopina amoniaka
kalijev hidroksid

HYCAMTIN 1 mg trde kapsule

Vsebina kapsule

hidrogenirano rastlinsko olje
glicerilmonostearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Zaporni trak
želatina

Črno barvilo

črni železov oksid (E172)

šelak

brezvodni etanol – za dodatne informacije glejte navodilo

propilenglikol

izopropilalkohol

butanol

koncentrirana raztopina amoniaka

kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bel pretisni omot iz polivinilklorida/poliklorotrifluoretilena z zaporno folijo iz aluminija/polietilentereftalata (PET)/papirja. Pretisni omoti so zaprti z za otroke varnim sistemom, ki za odpiranje zahteva odstranitev zaporne folije in iztiskanje kapsule (peel-push sistem).

Vsak pretisni omot vsebuje 10 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kapsul HYCAMTIN se ne sme odpirati ali drobiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HYCAMTIN 0,25 mg trde kapsule

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg trde kapsule

EU/1/96/027/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. november 1996

Datum zadnjega podaljšanja: 20. november 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Nemčija

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Italija

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Nemčija

Trde kapsule

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Nemčija

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Italija

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1,

39179 Barleben,

Nemčija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

HYCAMTIN 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Celotna količina učinkovine v viali zagotavlja koncentracijo 1 mg učinkovine na 1 ml, če zdravilo rekonstituiramo v skladu s priporočili (glejte Navodilo za uporabo).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: vinsko kislino (E334), manitol (E421), klorovodikovo kislino (E507) in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo
Pred uporabo rekonstituirajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

OPOZORILO: citotoksično zdravilo, posebna navodila za ravnanje (glejte Navodilo za uporabo).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

1 x 1 mg viala
5 x 1 mg viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

HYCANTIN 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 mg viala

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

HYCAMTIN 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Celotna količina učinkovine v viali zagotavlja koncentracijo 1 mg učinkovine na 1 ml, če zdravilo rekonstituiramo v skladu s priporočili (glejte Navodilo za uporabo).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: vinsko kislino (E334), manitol (E421), klorovodikovo kislino (E507) in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 x 4 mg

5 x 4 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo

Pred uporabo rekonstituirajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

OPOZORILO: citotoksično zdravilo, posebna navodila za ravnanje (glejte Navodilo za uporabo).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

1 x 4 mg viala
5 x 4 mg viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

HYCANTIN 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
topotekan
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

4 mg viala

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

HYCAMTIN 0,25 mg trde kapsule
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje topotekanijev klorid, ki ustreza 0,25 mg topotekana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trde kapsule

10 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsul HYCAMTIN ne smete odpirati ali drobiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

OPOZORILO: Citotoksično zdravilo, posebna navodila za ravnanje (glejte Navodilo za uporabo).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/027/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

hycamtin 0,25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

HYCANTIN 0,25 mg trde kapsule
topotekan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

HYCANTIN 1 mg trde kapsule
topotekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje topotekanijev klorid, ki ustreza 1 mg topotekana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trde kapsule

10 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Kapsul HYCANTIN ne smete odpirati ali drobiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

OPOZORILO: Citotoksično zdravilo, posebna navodila za ravnanje (glejte Navodilo za uporabo).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/96/027/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

hycamtin 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

HYCAMTIN 1 mg trde kapsule
topotekan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Hycamtin 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje Hycamtin 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje topotekan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hycamtin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Hycamtin
3. Kako uporabljati zdravilo Hycamtin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hycamtin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hycamtin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hycamtin pomaga uničevati tumorje. Zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki infuzije v žilo v bolnišnici.

Zdravilo Hycamtin uporabljamo za zdravljenje:

- **raka na jajčniku ali drobnoceličnega pljučnega raka**, ki se je ponovil po kemoterapiji.
- **napredovalega raka materničnega vratu**, če zdravljenje z operacijo ali obsevanjem ni možno. Pri zdravljenju raka materničnega vratu zdravilo Hycamtin uporabljamo skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje cisplatin.

Zdravnik bo skupaj z vami presodil, ali je zdravljenje z zdravilom Hycamtin za vas boljše kot nadaljevanje zdravljenja s predhodno obliko kemoterapije.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Hycamtin

Zdravila Hycamtin ne smete prejeti

- če ste alergični na topotekan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite,
- če imate prenizko število krvnih celic. To vam bo povedal zdravnik na podlagi izvida vaše zadnje preiskave krvi.

Zdravniku morate povedati, če kaj od tega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli to zdravilo, morate zdravniku povedati:

- če imate kakršne koli težave z ledvicami ali jetri. Odmerek zdravila Hycamtin bo morda treba prilagoditi.
- če ste noseči ali nameravate zanositi. Glejte poglavje "Nosečnost in dojenje" v nadaljevanju.
- če nameravate zapolniti otroka. Glejte poglavje "Nosečnost in dojenje" v nadaljevanju.

Zdravniku morate povedati, če kaj od tega velja za vas.

Druga zdravila in zdravilo Hycamtin

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, kar velja tudi za vse zeliščne izdelke in za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Ne pozabite zdravniku povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Hycamtin začnete jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Hycamtin ni priporočljivo za nosečnice. Škoduje lahko otroku, spočetu pred zdravljenjem, med zdravljenjem ali kmalu po njem. Med zdravljenjem z zdravilom Hycamtin in še 6 mesecev po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Prosite zdravnika za nasvet. Ne poskušajte zanositi, dokler vam zdravnik ne pove, da je to varno.

Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo in med zdravljenjem z zdravilom Hycamtin ter še 3 mesece po zaključku zdravljenja ne smejo spočeti otroka. Bolniki, ki bi želeli spočeti otroka, se morajo z zdravnikom posvetovati glede načrtovanja družine oziroma zdravljenja. Če med zdravljenjem zanosi vaša partnerka, o tem takoj obvestite zdravnika.

Če se zdravite z zdravilom Hycamtin, ne smete dojiti. Ne začnite dojiti, dokler vam zdravnik ne pove, da lahko z dojenjem varno pričnete.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hycamtin lahko povzroča utrujenost. Če se počutite utrujeno ali slabotno, ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo Hycamtin vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Če zdravnik za razredčitev zdravila Hycamtin uporabi fiziološko raztopino, bo odmerek natrija, ki ga boste prejeli, večji.

3. Kako uporabljati zdravilo Hycamtin

Odmerek zdravila Hycamtin, ki ga boste prejeli, bo zdravnik določil glede na:

- velikost vašega telesa (telesno površino, izraženo v kvadratnih metrih),
- izvide krvnih preiskav, opravljenih pred začetkom zdravljenja,
- bolezen, zaradi katere se zdravite.

Običajni odmerek

- **rak jajčnika in drobnocelični pljučni rak:** 1,5 mg na kvadratni meter telesne površine na dan. Zdravilo boste prejemali enkrat na dan pet dni. Tak režim zdravljenja boste praviloma prejemali vsake 3 tedne.
- **rak materničnega vratu:** 0,75 mg na kvadratni meter telesne površine na dan. Zdravilo boste prejemali enkrat na dan tri dni. Tak režim zdravljenja boste praviloma prejemali vsake 3 tedne. **Pri zdravljenju raka materničnega vratu** se zdravilo Hycamtin uporablja skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje cisplatin. Ustrezni odmerek cisplatina vam bo predpisal zdravnik.

Zdravljenje je lahko tudi drugačno, odvisno od izvidov vaših rednih krvnih preiskav.

Kako dajati zdravilo Hycamtin

Zdravilo Hycamtin vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki infuzije v roko, ki običajno teče približno 30 minut.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki: obvestite zdravnika

Ti **zelo pogosti** neželeni učinki se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- **znaki okužbe:** zdravilo Hycamtin lahko zmanjša število belih krvnih celic in vašo odpornost proti okužbam. To je lahko tudi smrtno nevarno. Med znaki so:
 - zvišana telesna temperatura,
 - resno poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja,
 - lokalni simptomi, npr. vnetje žrela ali težave s sečili (npr. pekoč občutek pri uriniranju, ki je lahko znak okužbe sečil).
- občasne hude bolečine v želodcu, zvišana telesna temperatura, lahko tudi driska (redko krvava), kar so lahko znaki vnetja črevesja (*kolitisa*).

Ti **redki** neželeni učinki se lahko pojavijo pri **največ 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- **vnetje pljuč** (*intersticijska bolezen pljuč*): tveganje je največje, če že imate bolezen pljuč, če so vam pljuča obsevali ali če ste predhodno jemali zdravila, ki so povzročila okvaro pljuč. Med znaki so:
 - težko dihanje,
 - kašelj,
 - zvišana telesna temperatura.

Če opazite katerega koli od simptomov navedenih stanj, o tem **nemudoma obvestite svojega zdravnika**, saj bo morda potrebno zdravljenje v bolnišnici.

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- občutek splošne oslabelosti in utrujenosti (prehodna *anemija*). V nekaterih primerih je v primeru anemije potrebna transfuzija krvi;
- neobičajne modrice ali krvavitve, ki so posledica zmanjšanja števila trombocitov, ki zagotavljajo strjevanje krvi. Če pri relativno blagi poškodbi, npr. manjši vreznini, se lahko pojavi obilna krvavitev. V redkih primerih lahko pride tudi do hujših krvavitev. Posvetujte se z zdravnikom, kako lahko zmanjšate tveganje za pojav krvavitev;
- hujšanje in neješčnost (*anoreksija*), utrujenost, šibkost;
- siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, zaprtje;
- vnetje in razjede na jeziku ali dlesnih;
- zvišana telesna temperatura;
- izpadanje las.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- alergijske ali *preobčutljivostne* reakcije (vključno s pojavom izpuščaja);
- rumeno obarvanje kože;
- slabo počutje;
- srbenje.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- hude alergijske reakcije ali *anafila*tične reakcije;
- otekanje zaradi kopičenja tekočine (*angioedem*);
- blaga bolečina in vnetje na mestu injiciranja zdravila;
- srbeč izpuščaj (ali *koprivnica*).

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo

Za nekatere neželene učinke pogostnost ni znana (podatki o njih izhajajo iz spontanih poročil, tako da njihove pogostnosti ni mogoče ugotoviti iz razpoložljivih podatkov).

- hude bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje krvi, črno ali krvavo blato (to so lahko simptomi gastrointestinalne perforacije ali predrtja stene prebavil);
- razjede v ustih, oteženo požiranje, bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje, driska, kri v blatu (to so lahko znaki in simptomi vnetja sluznice v ustih, želodcu in/ali črevesu [vnetje sluznic])

Če se zdravite zaradi raka materničnega vratu, se lahko pojavijo neželeni učinki drugega zdravila (cisplatina), ki ga boste prejeli skupaj z zdravilom Hycamtin. Ti neželeni učinki so navedeni v navodilu za uporabo cisplatina.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hycamtin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Po odprtju je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo zdravila odgovoren uporabnik sam. Če priprava in redčenje potekata v strogo aseptičnih pogojih, na primer v napravi z laminarnim tokom zraka (LAF), je treba zdravilo porabiti (dokončati infuzijo) v 24 urah, če ga takoj po prvem odprtju vialo hranimo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične snovi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hycamtin

- **Učinkovina** je topotekan. Ena viala vsebuje 1 mg ali 4 mg topotekana (v obliki klorida).
- **Druge sestavine zdravila so:** vinska kislina (E334), manitol (E421), klorovodikova kislina (E507) in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Hycamtin in vsebina pakiranja

Zdravilo Hycamtin je v obliki praška za koncentrat za raztopino za intravensko infundiranje. Na voljo je v škatlah, ki vsebujejo 1 ali 5 steklenih vial. Vsaka viala vsebuje 1 mg ali 4 mg topotekana. Pred infuzijo je treba prašek rekonstituirati in razredčiti. Prašek v viali zagotavlja koncentracijo 1 mg učinkovine na 1 ml, če se zdravilo rekonstituirava v skladu s priporočili.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za rekonstitucijo, shranjevanje in odstranjevanje zdravila Hycamtin

Rekonstitucija

Hycamtin 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje morate rekonstituirati z 1,1 ml vode za injekcije, da dobite raztopino s koncentracijo 1 mg topotekana na ml.

Hycamtin 4 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje morate rekonstituirati s 4 ml vode za injekcije, da dobite raztopino s koncentracijo 1 mg topotekana na ml.

Potrebno je še dodatno redčenje. Ustrezni volumen rekonstituirane raztopine morate razredčiti še **bodisi** z 0,9-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida za intravensko uporabo **bodisi** s 5-odstotno (m/v) raztopino glukoze za intravensko uporabo, da dobite končno raztopino s koncentracijo med 25 in 50 mikrogrami/ml.

Shranjevanje pripravljene raztopine

Zdravilo morate uporabiti takoj, ko ga pripravite za infundiranje. Če je priprava potekala v strogo aseptičnih pogojih, lahko infundiranje zdravila Hycamtin končate v 12 urah, če raztopino hranite pri sobni temperaturi (ali v 24 urah, če jo hranite pri temperaturi od 2 do 8 °C).

Ravnanje z zdravilom in odstranjevanje

Upoštevati morate običajne postopke za ustrezno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje, in sicer:

- Osebje mora biti ustrezno izurjeno za rekonstitucijo zdravila.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebje, ki pripravlja zdravilo, mora med rekonstitucijo nositi zaščitna oblačila, masko, zaščitna očala in rokavice.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri dajanju zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za shranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi jih morate takoj sprati z veliko količino vode.

Navodilo za uporabo

Hycamtin 0,25 mg trde kapsule Hycamtin 1 mg trde kapsule topotekan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hycamtin in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Hycamtin
3. Kako jemati zdravilo Hycamtin
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hycamtin
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hycamtin in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hycamtin pomaga uničevati tumorje.

Zdravilo Hycamtin uporabljamo za zdravljenje drobnoceličnega pljučnega raka, ki se je ponovil po kemoterapiji.

Zdravnik bo skupaj z vami presodil, ali je zdravljenje z zdravilom Hycamtin za vas boljše kot nadaljevanje zdravljenja s predhodno obliko kemoterapije.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Hycamtin

Ne jemljite zdravila Hycamtin

- če ste alergični na topotekan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če dojite,
- če imate prenizko število krvnih celic. To vam bo povedal zdravnik na podlagi izvida vaše zadnje preiskave krvi.

Zdravniku morate povedati, če kaj od tega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli to zdravilo, morate zdravniku povedati:

- če imate kakršne koli težave z ledvicami ali jetri. Odmerek zdravila Hycamtin bo morda treba prilagoditi,
- če ste noseči ali nameravate zanositi. Glejte poglavje "Nosečnost in dojenje" v nadaljevanju,
- če nameravate zaploditi otroka. Glejte poglavje "Nosečnost in dojenje" v nadaljevanju.

Zdravniku morate povedati, če kaj od tega velja za vas.

Druga zdravila in zdravilo Hycamtin

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, kar velja tudi za vse zeliščne izdelke in za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Verjetnost neželenih učinkov je lahko večja kot sicer, če dobivate tudi zdravilo ciklosporin A. Med uporabo teh dveh zdravil vas bodo natančno nadzirali.

Ne pozabite zdravniku povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Hycamtin začnete jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Hycamtin ni priporočljivo za nosečnice. Škoduje lahko otroku, spočetu pred zdravljenjem, med zdravljenjem ali kmalu po njem. Med zdravljenjem z zdravilom Hycamtin in še 6 mesecev po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Prosite zdravnika za nasvet. Ne poskušajte zanositi, dokler vam zdravnik ne pove, da je to varno.

Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo in med zdravljenjem z zdravilom Hycamtin ter še 3 mesece po zaključku zdravljenja ne smejo spočeti otroka. Bolniki, ki bi želeli spočeti otroka, se morajo z zdravnikom posvetovati glede načrtovanja družine oziroma zdravljenja. Če med zdravljenjem zanosi vaša partnerka, o tem takoj obvestite zdravnika.

Če se zdravite z zdravilom Hycamtin, ne smete dojiti. Ne začnite dojiti, dokler vam zdravnik ne pove, da lahko z dojenjem varno pričnete.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hycamtin lahko povzroča utrujenost. Če se počutite utrujeno ali slabotno, ne upravljajte vozil in strojev.

Zdravilo Hycamtin vsebuje alkohol

Zdravilo vsebuje majhno količino etanola (alkohola).

3. Kako jemati zdravilo Hycamtin

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kapsule morate pogoltniti cele in jih ne smete žvečiti, drobiti ali deliti.

Odmerek (in število kapsul) zdravila Hycamtin, ki ga boste dobili, bo zdravnik določil glede na:

- velikost vašega telesa (telesno površino, izraženo v kvadratnih metrih),
- izvide krvnih preiskav, opravljenih pred začetkom zdravljenja.

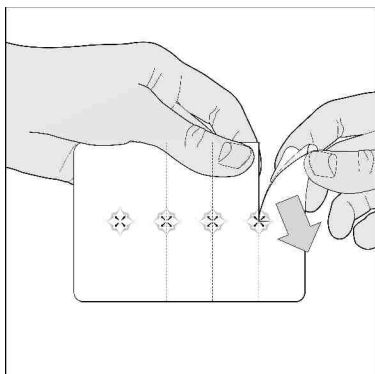
Predpisano število kapsul morate jemati enkrat na dan 5 dni. Kapsule morate zaužiti cele.

Kapsul Hycamtin ne smete odpirati ali drobiti. Če so preluknjane ali puščajo, si roke nemudoma temeljito umijte z milom in vodo. Če zdravilo pride v oči, morate oči takoj vsaj 15 minut izpirati z vodo, ki ne teče premočno. Če je zdravilo prišlo v oko ali če se vam pojavi reakcija na koži, se posvetujte z zdravnikom.

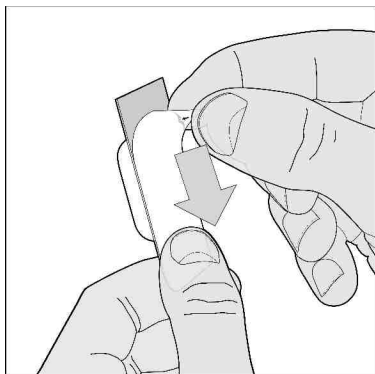
Kako vzamete kapsulo iz pakiranja

Kapsule so zaprte v posebnem pakiranju, ki preprečuje, da bi jih iz njega vzeli otroci.

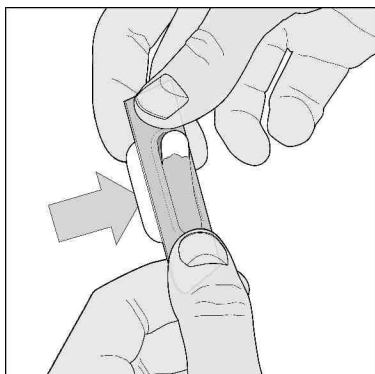
1. **Ločite eno kapsulo:** odtrgajte vzdolž perforiranih črt, da boste en "žep" s kapsulo ločili od traku.



2. **Odlepите zadnjo plast:** začnite na obarvanem vogalu ter jo dvignite in odlepите s celotnega žepa.



3. **Potisnite kapsulo ven:** previdno potisnite en konec kapsule skozi plast folije.



Če ste vzeli večji odmerek zdravila Hycamtin, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč kapsul ali če je otrok po nesreči vzal vaše zdravilo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Hycamtin

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Preprosto vzemite naslednji odmerek ob predvidenem času.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki: obvestite zdravnika

Ti **zelo pogosti** neželeni učinki se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- **znaki okužbe:** zdravilo Hycamtin lahko zmanjša število belih krvnih celic in vašo odpornost proti okužbam. To je lahko tudi smrtno nevarno. Med znaki so:
 - zvišana telesna temperatura,
 - resno poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja,
 - lokalni simptomi, npr. vnetje žrela ali težave s sečili (npr. pekoč občutek pri uriniranju, ki je lahko znak okužbe sečil);
- **driska:** ta je lahko resna. Če imate drisko več kot 3-krat na dan, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom.
- Občasne hude bolečine v želodcu, zvišana telesna temperatura, lahko tudi driska (redko krvava) so lahko znaki vnetja črevesja (*kolitisa*).

Ti **redki** neželeni učinki se lahko pojavijo pri **največ 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- **vnetje pljuč** (*intersticijska bolezen pljuč*): tveganje je največje, če že imate bolezen pljuč, če so vam pljuča obsevali ali če ste predhodno jemali zdravila, ki so povzročila okvaro pljuč. Med znaki so:
 - težko dihanje,
 - kašelj,
 - zvišana telesna temperatura.

Če opazite katerega koli od simptomov navedenih stanj, o tem **nemudoma obvestite svojega zdravnika**, saj bo morda potrebno zdravljenje v bolnišnici.

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- občutek splošne oslabelosti in utrujenosti (prehodna *anemija*). V nekaterih primerih je v primeru anemije potrebna transfuzija krvi;
- neobičajne modrice ali krvavitve, ki so posledica zmanjšane števila trombocitov, ki zagotavljajo strjevanje krvi. Že pri relativno blagi poškodbi, npr. manjši vreznini, se lahko pojavi obilna krvavitev. V redkih primerih lahko pride tudi do hujših krvavitev. Posvetujte se z zdravnikom, kako lahko zmanjšate tveganje za pojav krvavitev;
- hujšanje in neješčnost (*anoreksija*), utrujenost, šibkost;
- siljenje na bruhanje, bruhanje;
- izpadanje las.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- alergijske ali *preobčutljivostne* reakcije (vključno s pojavom izpuščaja);
- vnetje in razjede v ustih, na jeziku ali dlesnih;
- zvišana telesna temperatura (vročina);
- bolečine v trebuhu, zaprtje, prebavne motnje;
- slabo počutje;
- srbenje.

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 100 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- rumena koža.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Hycamtin:

- hude alergijske ali *anafilaktične* reakcije;
- otekanje zaradi kopičenja tekočine (*angioedem*);
- srbeč izpuščaj (ali *koprivnica*).

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo

Za nekatere neželene učinke pogostnost ni znana (podatki o njih izhajajo iz spontanah poročil, tako da njihove pogostnosti ni mogoče ugotoviti iz razpoložljivih podatkov).

- hude bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje krvi, črno ali krvavo blato (to so lahko simptomi gastrointestinalne perforacije ali predrtja stene prebavil);
- razjede v ustih, oteženo požiranje, bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje, driska, kri v blatu (to so lahko znaki in simptomi vnetja sluznice v ustih, želodcu in/ali črevesu [vnetje sluznic])

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hycamtin

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hycamtin

- **Učinkovina** je topotekan. Ena kapsula vsebuje 0,25 mg oz. 1 mg topotekana (v obliki klorida).
- **Druge sestavine zdravila so:** hidrogenirano rastlinsko olje, glicerilmonostearat, želatina, titanov dioksid (E171), samo v 1-miligramskih kapsulah tudi rdeči železov oksid (E172). Kapsule so označene s črnim barvilom, ki vsebuje črni železov oksid (E172), šelak, brezvodni etanol, propilenglikol, izopropilalkohol, butanol, koncentrirano raztopino amoniaka in kalijev hidroksid.

Izgled zdravila Hycamtin in vsebina pakiranja

0,25-miligramske kapsule Hycamtin so bele do rumenkasto bele in označene s 'Hycamtin' in '0.25 mg'.

1-miligramske kapsule Hycamtin so rožnate barve in označene s 'Hycamtin' in '1 mg'.

0,25-miligramske in 1-miligramske kapsule zdravila Hycamtin so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 10 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com
Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žitkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.