PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

HYCAMTIN 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
HYCAMTIN 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

HYCAMTIN 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadržava 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

Ukupni sadržaj djelatne tvari u bočici daje 1 mg/ml djelatne tvari nakon pripreme kako je propisano.

HYCAMTIN 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica sadržava 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

Ukupni sadržaj djelatne tvari u bočici daje 1 mg/ml djelatne tvari nakon pripreme kako je propisano.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Svijetlo žuti do zelenkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Topotekan u monoterapiji indiciran je za liječenje:
- bolesnica s metastatskim karcinomom jajnika nakon neuspjeha prve i naknadnih linija liječenja
- bolesnika s recidivom karcinoma pluća malih stanica (SCLC, od engl. *small cell lung cancer*) koji nisu pogodni za ponovno uvođenje prve linije liječenja (vidjeti dio 5.1).

Topotekan u kombinaciji s cisplatinom indiciran je za liječenje recidiva karcinoma vrata maternice nakon provedene radioterapije i za liječenje bolesnica u stadiju IVB. Kod bolesnica koje su prethodno liječene cisplatinom potrebna je dulja pauza kako bi se navedena kombinacija mogla primijeniti (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Topotekan je potrebno primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksičnih lijekova. Topotekan se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni kemoterapije (vidjeti dio 6.6).

Doziranje

Kad se topotekan koristi u kombinaciji s cisplatinom potrebno je slijediti upute za primjenu cisplatina.

Prije primjene prvog ciklusa topotekana, bolesnici moraju imati početni broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9$/l, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9$/l i vrijednost hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica
Početna doza
Preporučena doza topotekana je 1,5 mg/m^2 tjelesne površine na dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta dnevno tijekom pet uzastopnih dana, s intervalom od tri tjedna između početka svakog ciklusa. Ukoliko bolesnici dobro podnose topotekan, liječenje se može nastaviti sve do progresije osnovne bolesti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Daljnje doze
Topotekan se ne smije ponovno primijeniti ukoliko broj neutrofila nije ≥ 1 x 10^9/l, broj trombocita ≥ 100 x 10^9/l i razina hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka metoda sprječavanja neutropenije je primjena topotekana s drugim lijekovima (npr. G-CSF) ili smanjenje doze s ciljem održavanja primjerenog broja neutrofila.

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila < 0,5 x 10^9/l) koja traje sedam dana ili dulje ili s teškom neutropenijom praćenom vrućicom ili infekcijom, ili u onih kojima je zbog neutropenije liječenje odgođeno izabere smanjenje doze, istu je potrebno smanjiti za 0,25 mg/m^2/dan na 1,25 mg/m^2/dan (ili ukoliko je potrebno nadalje smanjiti dozu na 1,0 mg/m^2/dan).

Dozu je potrebno smanjiti na isti način ako broj trombocita padne ispod 25 x 10^9/l. U kliničkim se ispitivanjima primjena topotekana obustavljala ako je doza smanjena na 1,0 mg/m^2/dan i ukoliko je postojala potreba za daljnjim smanjenjem doze u svrhu kontrole nuspojava lijeka.

Karcinom vrata maternice
Početna doza
Preporučena doza topotekana je 0,75 mg/m^2 tjelesne površine/dan, primijenjena intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta prvog, drugog i trećeg dana ciklusa. Cisplatin se primjenjuje prvog dana u obliku intravenske infuzije u dozi od 50 mg/m^2 tjelesne površine/dan i to nakon doze topotekana. Ovaj protokol ponavlja se tijekom šest ciklusa u intervalima od 21 dan ili do progresije bolesti.

Daljnje doze
Topotekan se ne smije ponovno primijeniti ukoliko broj neutrofila nije ≥ 1,5 x 10^9/l, broj trombocita ≥ 100 x 10^9/l i razina hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Uobičajena onkološka metoda sprječavanja neutropenije je primjena topotekana s drugim lijekovima (npr. G-CSF) ili smanjenje doze s ciljem održanja primjerenog broja neutrofila.

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila < 0,5 x 10^9/l) koja traje sedam dana ili dulje ili s teškom neutropenijom praćenom vrućicom ili infekcijom, ili u onih kojima je zbog neutropenije liječenje odgođeno izabere smanjenje doze, istu je potrebno smanjiti u sljedećim ciklusima za 20%, na 0,60 mg/m^2/dan (ukoliko je potrebno nadalje smanjiti dozu na 0,45 mg/m^2/dan).

Dozu je potrebno smanjiti na isti način ako broj trombocita padne ispod 25 x 10^9/l.

Posebne populacije
Bolesnici s oštećenjem bubrega
Monoterapija (karcinom jajnika i karcinom pluća malih stanica):
Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min). Primjena topotekana u toj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Ograničeni podaci upućuju na to da je potrebno smanjiti dozu u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Preporučena doza topotekana u monoterapiji bolesnica s karcinomom jajnika i bolesnika s karcinomom pluća malih stanica koji imaju klirens kreatinina između 20 i 39 ml/min iznosi 0,75 mg/m^2/dan tijekom pet uzastopnih dana.

Kombinacijska terapija (karcinom vrata maternice):
U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju karcinoma vrata maternice, liječenje je započeto samo u bolesnica s vrijednošću kreatinina u serumu manje ili jednako 1,5 mg/dl. Ako se tijekom liječenja kombinacijom topotekana i cisplatina vrijednost kreatinina poveća iznad 1,5 mg/dl, preporučuje se proučiti detaljne upute o lijeku za cisplatin radi informacije o smanjenju doze ili nastavku liječenja cisplatinom. U slučaju prekida liječenja cisplatinom, nema dovoljno podataka o nastavku liječenja samim topotekanom u bolesnica s karcinomom vrata maternice.

Bolesnici s oštećenjem jetre
Mali broj bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vrijednost bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) primio je topotekan intravenski u dozi od 1,5 mg/m²/dan tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočeno je smanjenje klirensa kreatinina. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka koji su potrebni za preporuku o doziranju u toj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije zbog ciroze (vrijednost bilirubina u serumu ≥ 10 mg/dl). Primjena topotekana u toj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Topotekan se mora prije primjene rekonstituirati i dodatno razrijediti (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Jaka preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Teška depresija koštane srži prije započinjanja prvog ciklusa, na što ukazuje početni broj neutrofila < 1,5 x 10^9/l i/ili broj trombocita < 100 x 10^9/l.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematotoksičnost topotekana je ovisna o dozi, te je stoga potrebno redovito određivanje kompletne krvne slike, uključujući broj trombocita (vidjeti dio 4.2).

Kao i kod ostalih citotoksičnih lijekova, topotekan može uzrokovati tešku mijelosupresiju. U bolesnika liječenih topotekanom prijavljena je mijelosupresija koja je dovela do sepse i smrtnog ishoda uslijed sepse(vidjeti dio 4.8).

Neutropenija izazvana topotekanom može uzrokovati neutropenijski kolitis. U kliničkim ispitivanjima topotekana prijavljeni su slučajevi neutropenijskog kolitisa sa smrtnim ishodom. U bolesnika s vrućicom, neutropenijom i pratećim bolovima u trbuhu, potrebno je posumnjati na neutropenijski kolitis.

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) vezani uz primjenu topotekana, koji su u nekih bolesnika bili fatalni (vidjeti dio 4.8). Rizični čimbenici uključuju anamnezu IBP-a, plućne fibroze, karcinoma pluća, izloženosti prsnog koša zračenju i primjene pneumotoksičnih tvari i/ili čimbenika stimulacije kolonija. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se na vrijeme uočili znakovi i simptomi IBP-a (npr. kašalj, vrućica, dispneja i/ili hipoksija) te prekinuti primjenu topotekana ako se potvrdi dijagnoza.

Primjena topotekana u monoterapiji i u kombinaciji s cisplatinom često je povezana s klinički značajnom trombocitopenijom. To treba uzeti u obzir kod uključivanja HYCAMTIN-a u terapiju, npr. u bolesnika s povećanim rizikom za krvarenje zbog tumora.

Kao što se može očekivati, bolesnici slabijeg općeg stanja (PS > 1, od engl. *performance status*) imaju slabiji odgovor na liječenje i veću incidenciju komplikacija poput vrućice, infekcija i sepse (vidjeti dio 4.8). Važno je točno procijeniti opće stanje bolesnika prije početka terapije kako bi se moglo utvrditi da se ono nije pogoršalo na PS 3.

Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 20 ml/min) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije zbog ciroze (vrijednost bilirubina u serumu 10 mg/dl ili više). Primjena topotekana u toj skupini bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Mali broj bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vrijednosti bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) primio je topotekan intravenski u dozi od 1,5 mg/m²/dan tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočen je smanjeni klirens topotekana. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka na temelju kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Hycamtin sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ako se za razrjeđivanje lijeka Hycamtin prije primjene koristi otopina soli (0,9% w/v otopina natrijevog klorida), primljena doza natrija bit će veća.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija u ljudi *in vivo*.

Topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime (vidjeti dio 5.2). U populacijskom ispitivanju u kojem se koristila intravenska primjena, istovremena primjena granisetrona, ondansetrona, morfija ili kortikosteroida nije pokazala značajan učinak na farmakokinetiku ukupnog topotekana (aktivnog i neaktivnog oblika).

Kad se topotekan primjenjuje istovremeno s drugim kemoterapijskim lijekovima, može biti potrebno smanjiti dozu svakog primijenjenog lijeka u svrhu poboljšanja njihove podnošljivosti. Međutim, kad se topotekan kombinira s derivatima platine, postoji jasna interakcija ovisna o redoslijedu, s obzirom na to je li derivat platine primijenjen prvi ili peti dan primjene topotekana. Ako se cisplatin ili karboplatin primjenjuju prvi dan primjene topotekana, mora se primijeniti manja doza svakog lijeka kako bi se poboljšala njihova podnošljivost u usporedbi s dozom svakog pojedinačnog lijeka ako se platina primjenjuje petog dana primjene topotekana.

Prilikom primjene topotekana (0,75 mg/m²/dan tijekom 5 uzastopnih dana) i cisplatina (60 mg/m²/dan 1. dana) u 13 bolesnica s karcinomom jajnika, 5. dan je zabilježen blagi porast vrijednosti AUC-a (12%, n = 9) i C_{max} (23%, n = 11). Smatra se da taj porast nije klinički značajan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija u žena i muškaraca

Pretklinička ispitivanja su pokazala da topotekan uzrokuje smrt i malformacije embrija i fetusa (vidjeti dio 5.3). Kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan može uzrokovati fetalna oštećenja i stoga je ženama u reproduktivnoj dobi potrebno savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja topotekanom.

Kao i kod svih citotoksičnih lijekova, bolesnicima koji su liječeni topotekanom nužno je savjetovati da oni i njihovi partneri moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije.

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja topotekanom i 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarcima se preporučuje da koriste učinkovite mjere kontracepcije i da ne začnu dijete tijekom primanja topotekana i 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Ukoliko se topotekan primjenjuje tijekom trudnoće ili ukoliko bolesnica zatrudni tijekom liječenja, bolesnicu se mora upozoriti na potencijalne rizike za fetus.

Dojenje

Primjena topotekana je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Iako nije poznato izlučuje li se topotekan u majčino mlijeko, treba prekinuti dojenje na početku liječenja topotekanom.

Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora nije zabilježen utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3). Međutim, kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan je genotoksičan te se učinci na plodnost muškaraca i žena ne mogu isključiti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ukoliko su trajno prisutni umor i astenija, preporučuje se oprez prilikom vožnje i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U ispitivanjima u kojima se utvrđuje doza lijeka, provedenima u 523 bolesnice s recidivom karcinoma jajnika i 631 bolesniku s recidivom karcinoma pluća malih stanica, hematotoksičnost se pokazala čimbenikom ograničenja doze u monoterapiji topotekanom. Toksičnost je bila predvidljiva i reverzibilna. Nema dokaza koji bi upućivali na kumulativnu hematološku ili nehematološku toksičnost.

U kliničkim ispitivanjima kombinacije topotekana i cisplatina u liječenju raka vrata maternice sigurnosni profil topotekana bio je isti kao i pri monoterapiji topotekanom. U bolesnica liječenih kombinacijom topotekana i cisplatina ukupna hematološka toksičnost je manja nego kod monoterapije topotekanom, ali veća nego pri monoterapiji cisplatinom.

Prilikom primjene topotekana u kombinaciji s cisplatinom zabilježene su dodatne nuspojave; međutim one su bile zabilježene i u monoterapiji cisplatinom i nisu bile povezane s topotekanom. Za cjeloviti popis nuspojava povezanih s liječenjem cisplatinom potrebno je proučiti Sažetak opisa svojstava tog lijeka.

U daljnjem tekstu su navedeni cjelokupni podaci o sigurnosti primjene topotekana u monoterapiji.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti (sve prijavljene nuspojave). Učestalost je definirana kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave unutar iste skupine učestalosti navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija
Često	sepsa[1]

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	febrilna neutropenija, neutropenija (vidjeti „Poremećaji probavnog sustava"), trombocitopenija, anemija, leukopenija
Često	pancitopenija
Nepoznato	jako krvarenje (povezano s trombocitopenijom)
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	reakcije preosjetljivosti, uključujući osip
Rijetko	anafilaktička reakcija, angioedem, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	anoreksija (koja može biti teška)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Rijetko	intersticijska bolest pluća (neki slučajevi su bili fatalni)
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	mučnina, povraćanje i proljev (svi mogu biti teški), konstipacija, bolovi u abdomenu[2], mukozitis
Nepoznato	gastrointestinalna perforacija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	alopecija
Često	svrbež
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	pireksija, astenija, umor
Često	opća slabost
Vrlo rijetko	ekstravazacija[3]
Nepoznato	upala sluznice

[1] Smrtni ishodi zbog sepse prijavljeni su u bolesnika koji su liječeni topotekanom (vidjeti dio 4.4).
[2] Kao komplikacija neutropenije izazvane topotekanom prijavljen je neutropenijski kolitis, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).
[3] Reakcije su bile blage i općenito nisu zahtijevale specifičnu terapiju.

Iznad navedene nuspojave imaju veći potencijal pojavljivanja u bolesnika slabog općeg stanja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost dolje opisanih hematoloških i nehematoloških nuspojava dobivena je iz prijava nuspojava koje su ocijenjene kao povezane/moguće povezane s terapijom topotekanom.

Hematološke nuspojave

Neutropenija
Teška neutropenija (broj neutrofila < 0,5 x 10^9/l) tijekom prvog ciklusa zabilježena je u 55% bolesnika, od kojih je 20% bolesnika imalo neutropeniju u trajanju od sedam dana ili dulje. Tešku neutropeniju razvilo je ukupno 77% pacijenata (39% ciklusa). Tijekom prvog ciklusa vrućica ili infekcija povezana s teškom neutropenijom javila se u 16% bolesnika, a tijekom čitavog liječenja u 23% bolesnika (6% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške neutropenije iznosio je devet dana, s medijanom vremena trajanja od sedam dana. Teška neutropenija, koja traje dulje od sedam dana javila se u ukupno 11% ciklusa. Među svim bolesnicima u kliničkim ispitivanjima (uključujući one s teškom neutropenijom i bez nje), 11% (4% ciklusa) je razvilo vrućicu, a 26% bolesnika (9% ciklusa) infekciju. Nadalje, 5% svih liječenih bolesnika (1% ciklusa) je razvilo sepsu (vidjeti dio 4.4).

Trombocitopenija
Teška trombocitopenija (broj trombocita < 25,0 x 10^9/l) zabilježena je u 25% bolesnika (8% ciklusa), a umjerena (broj trombocita između 25,0 i 50,0 x 10^9/l) u 25% bolesnika (15% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške trombocitopenije bio je 15. dan liječenja, a medijan vremena trajanja iznosio je pet dana. Transfuzije trombocita davane su u 4% ciklusa. Rijetko su prijavljene značajne posljedice povezane s trombocitopenijom, uključujući smrtne slučajeve zbog krvarenja povezanog s tumorom.

Anemija
Umjerena do teška anemija (Hb ≤ 8,0 g/dl) javila se u 37% bolesnika (14% ciklusa). Transfuziju eritrocita primilo je 52% bolesnika (21% ciklusa).

Nehematološke nuspojave

Često prijavljene nehematološke nuspojave bile su gastrointestinalne poput mučnine (52%), povraćanja (32%), proljeva (18%), konstipacije (9%) i mukozitisa (14%). Incidencija teških oblika (stupanj 3 ili 4) mučnine bila je 4%, povraćanja 3%, proljeva 2% i mukozitisa 1%.

Prijavljena je pojava blage abdominalne boli u 4% bolesnika.

Umor je primijećen u otprilike 25%, a astenija u 16% bolesnika koji su primali topotekan. Incidencija pojave teškog (stupanj 3 ili 4) umora i astenije iznosila je 3%.

Potpuni ili izraziti gubitak kose zabilježen je u 30%, a djelomičan u 15% bolesnika.

Ostale teške nuspojave koje su povezane ili se mogu povezati s liječenjem topotekanom bile su anoreksija (12%), opća slabost (3%) i hiperbilirubinemija (1%).

Reakcije preosjetljivosti, koje uključuju osip, urtikariju, angioedem i anafilaktične reakcije su rijetko prijavljivane. U kliničkim ispitivanjima osip je prijavljen u 4% bolesnika, a svrbež u 1,5% bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranja su prijavljena u bolesnika liječenih intravenskom formulacijom topotekana (dozama do 10 puta većima od preporučene) i kapsulama topotekana (dozama do 5 puta većima od preporučene). Znakovi i simptomi primijećeni nakon predoziranja bili su u skladu s poznatim nuspojavama povezanima s primjenom topotekana (vidjeti dio 4.8). Osnovne komplikacije predoziranja topotekanom su supresija koštane srži i mukozitis. Osim toga, pri predoziranju intravenskom formulacijom topotekana prijavljene su povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Nema poznatog protulijeka za predoziranje topotekanom. Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, biljni alkaloidi i drugi prirodne tvari, ATK oznaka: L01CE01.

Mehanizam djelovanja

Antitumorska aktivnost topotekana uključuje inhibiciju topoizomeraze-I, enzima neposredno uključenog u replikaciju DNK koji opušta torzijsku napetost, što dovodi do razdvajanja DNK uzvojnice. Topotekan inhibira topoizomerazu-I na način da stabilizira kovalentni kompleks enzima i jednostrukog lanca DNK koji je međuproizvod katalitičkog mehanizma. Posljedica inhibicije

topoizomeraze-I topotekanom na staničnoj razini je indukcija cijepanja jednog lanca DNK povezanih s proteinom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Recidiv karcinoma jajnika
U komparativnom ispitivanju topotekana i paklitaksela u bolesnica s karcinomom jajnika prethodno liječenih platinom (n = 112 i n = 114 po istom redoslijedu), stopa odgovora na lijek (95% CI) iznosila je 20,5% (13%, 28%) naspram 14% (8%, 20%), a medijan vremena do progresije iznosio je 19 tjedana naspram 15 tjedana (omjer hazarda 0,7 [0,6; 1,0]) za topotekan i paklitaksel. Medijan vremena preživljenja bio je 62 tjedna za topotekan naspram 53 tjedna za paklitaksel (omjer hazarda 0,9 [0,6; 1,3]).

Stopa odgovora na liječenje u skupini bolesnica s karcinomom jajnika (n = 392, koje su sve prethodno liječene cisplatinom ili cisplatinom i paklitakselom) bila je 16%. Medijan vremena do odgovora u kliničkim ispitivanjima iznosio je 7,6 do 11,6 tjedana. U bolesnica čija je bolest rezistentna na liječenje ili koje dožive recidiv unutar 3 mjeseca od liječenja cisplatinom (n = 186), stopa odgovora na liječenje iznosila je 10%.

Ove podatke potrebno je promatrati u kontekstu cjelokupnog sigurnosnog profila lijeka, posebice s aspekta njegove značajne hematotoksičnosti (vidjeti dio 4.8).

Provedena je i dodatna retrospektivna analiza podataka dobivenih od 523 bolesnice s recidivom karcinoma jajnika. Sveukupno je zabilježeno 87 cjelokupnih i djelomičnih odgovora, od kojih se 13 javilo tijekom 5. i 6. ciklusa, a 3 nakon toga. Od bolesnica koje su primile više od 6 ciklusa liječenja, 91% je završilo sa sudjelovanjem u ispitivanju kako je i predviđeno, ili su liječene do progresije bolesti, uz samo 3% povučenih iz ispitivanja zbog pojave štetnih događaja.

Recidiv karcinoma pluća malih stanica (SCLC)
U ispitivanju faze III (ispitivanje 478), uspoređivana je kombinacija topotekana primijenjenog peroralno i najboljeg potpornog liječenja (BSC; engl. *best supportive care*) (n = 71), sa samim BSC-om (n = 70) u bolesnika s recidivom karcinoma nakon prve linije liječenja (medijan vremena do progresije od prve linije liječenja [TTP] iznosio je 84 dana za oralni topotekan plus BSC, a 90 dana za sam BSC) i u bolesnika koji nisu bili pogodni za ponovno liječenje intravenski primijenjenom kemoterapijom. U skupini koja je primala oralni topotekan uz BSC bilo je statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u odnosu na skupinu koja je liječena samo BSC-om (log-rang p = 0,0104). Neprilagođeni omjer hazarda za skupinu liječenu oralnim topotekanom uz BSC, u odnosu na skupinu koja je liječena samo BSC-om, iznosio je 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Medijan vremena preživljenja bolesnika liječenih oralnim topotekanom plus BSC-om iznosio je 25,9 tjedana (95% CI: 18,3; 31,6) u usporedbi s 13,9 tjedana (95% CI: 11,1; 18,6) u bolesnika liječenih samo BSC–om (p = 0,0104).

Standardizirani upitnici o simptomima koje su ispunjavali sami bolesnici, nakon otvorene (engl. *unblinded*) procjene pokazali su konzistentan trend u poboljšanju simptoma za oralni topotekan plus BSC.

Jedno ispitivanje faze II (ispitivanje 065) i jedno faze III (ispitivanje 396) provedeno je radi procjene djelotvornosti peroralno i intravenski primijenjenog topotekana u bolesnika koji su imali recidiv nakon 90 ili više dana po završetku prethodnog kemoterapijskog protokola (vidjeti Tablicu 1). Peroralno i intravenski primijenjen topotekan pokazali su slično ublažavanje simptoma u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica osjetljivim na liječenje, standardiziranim upitnicima samih bolesnika na otvorenoj (engl. *unblinded*) skali procjene simptoma u svakoj od ove dvije studije.

Tablica 1 Sažeti prikaz preživljenja, stope odgovora i vremena do progresije bolesti u bolesnika s karcinomom pluća malih stanica liječenih peroralnim ili intravenskim topotekanom

	Studija 065		Studija 396	
	Oralni topotekan	**Intravenski topotekan**	**Oralni topotekan**	**Intravenski topotekan**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Medijan preživljenja (tjedni) (95% CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Stopa odgovora (%) (95% CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Razlika u stopi odgovora (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Medijan do progresije (tjedni) (95% CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = ukupan broj liječenih bolesnika
CI = interval pouzdanosti

U randomiziranom ispitivanju faze III u kojem se topotekan primijenjen intravenski (i.v.) uspoređivao s ciklofosfamidom, doksorubicinom i vinkristinom (CAV protokol) u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica osjetljivim na liječenje, ukupna stopa odgovora na topotekan iznosila je 24,3%, u usporedbi s 18,3% za skupinu koja je primala CAV protokol. Medijan vremena do progresije bio je sličan u obje skupine (13,3 tjedana za topotekan i 12,3 tjedana za CAV protokol). Medijan vremena preživljenja iznosio je 25,0 za topotekan, odnosno 24,7 tjedana za CAV protokol. Omjer hazarda za preživljenje kod intravenski primijenjenog topotekana u odnosu na CAV protokol bio je 1,04 (95% CI: 0,78; 1,40).

Stopa odgovora na topotekan u kombinacijskom liječenju karcinoma pluća malih stanica (n = 480) za bolesnike s recidivirajućom bolešću osjetljivom na prvu liniju liječenja iznosila je 20,2%. Medijan vremena preživljenja bio je 30,3 tjedana (95% CI: 27,6; 33,4).

U bolesnika s refraktornim karcinomom pluća malih stanica (onih koji nisu odgovorili na prvu liniju liječenja) stopa odgovora na topotekan iznosila je 4,0%.

Karcinom vrata maternice
U randomiziranom komparativnom ispitivanju faze III Ginekološke onkološke grupe istraživača (ispitivanje GOG 0179), uspoređivana je kombinacija topotekana i cisplatina (n = 147) s monoterapijom cisplatinom (n = 146) u liječenju histološki potvrđenog perzistentnog recidivirajućeg karcinoma vrata maternice ili karcinoma vrata maternice stadija IVB koji nije bio pogodan za kurativno kirurško liječenje i/ili radioterapiju. Kombinacija topotekana i cisplatina pokazala je statistički značajnu korist u ukupnom preživljenju u odnosu na monoterapiju cisplatinom nakon prilagodbe rezultata za međuanalizu (log-rang p = 0,033).

Tablica 2 Rezultati ispitivanja GOG-0179

Uključene bolesnice (ITT populacija)		
	cisplatin 50 mg/m^2 1. dana, svakih 21 dan	**cisplatin 50 mg/m^2 1. dana + topotekan 0,75 mg/m^2 1.-3. dana, svakih 21 dan**
Preživljenje (mjeseci)	**(n = 146)**	**(n = 147)**
Medijan (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log-rang p-vrijednost	0,033	
Bolesnice bez prethodne kemoradioterapije cisplatinom		
	cisplatin	**topotekan/cisplatin**
Preživljenje (mjeseci)	**(n = 46)**	**(n = 44)**
Medijan (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Bolesnice s prethodnom kemoradioterapijom cisplatinom		
	cisplatin	**topotekan/cisplatin**
Preživljenje (mjeseci)	**(n = 72)**	**(n = 69)**
Medijan (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

U bolesnica (n = 39) s recidivom unutar 180 dana nakon kemoradioterapije, medijan preživljenja u skupini liječenoj kombinacijom topotekana i cisplatina iznosio je 4,6 mjeseci (95% CI: 2,6; 6,1), u usporedbi s 4,5 mjeseca (95% CI: 2,9; 9,6) u skupini liječenoj cisplatinom, uz omjer hazarda od 1,15 (0,59; 2,23). U bolesnica (n = 102) s recidivom nakon 180 dana, medijan preživljenja u skupini liječenoj kombinacijom topotekana i cisplatina iznosio je 9,9 mjeseci (95% CI: 7; 12,6), naspram 6,3 mjeseca (95% CI: 4,9; 9,5) u skupini liječenoj cisplatinom, uz omjer hazarda od 0,75 (0,49; 1,16).

Pedijatrijska populacija
Topotekan je ispitivan i u dječjoj populaciji; međutim, dostupni su samo ograničeni podaci o njegovoj djelotvornosti i sigurnosti primjene.

U otvorenom ispitivanju u koje su bila uključena djeca (n = 108, raspon dobi: od dojenačke dobi do 16 godina) s recidivirajućim ili progresivnim solidnim tumorima, topotekan se primjenjivao u početnoj dozi od 2,0 mg/m^2 u obliku 30-minutne infuzije tijekom 5 dana ponavljano svaka 3 tjedna, u trajanju do godine dana, ovisno o terapijskom odgovoru. Uključene su bile sljedeće vrste tumora: Ewingov sarkom/primitivni neuroektodermalni tumor, neuroblastom, osteoblastom i rabdomiosarkom. Antitumorsko djelovanje dokazano je prvenstveno u bolesnika s neuroblastomom. Toksičnost topotekana u djece s recidivirajućim i refraktornim solidnim tumorima slična je onoj već zabilježenoj u odraslih bolesnika. U ovom je ispitivanju 46 bolesnika (43%) nakon 192 (42,1%) ciklusa primilo filgrastim (G-CSF); 65 bolesnika (60%) je nakon 139 (30,5%) ciklusa primilo transfuziju eritrocita, a 50 njih (46%) nakon 159 (34,9%) ciklusa transfuziju trombocita. U farmakokinetičkom ispitivanju kod djece s refraktornim solidnim tumorima, ustanovljena maksimalna podnošljiva doza od 2,0 mg/m^2/dan uz primjenu G-CSF, odnosno 1,4 mg/m^2/dan bez primjene G-CSF (vidjeti dio 5.2) na temelju toksičnosti ovisne o dozi u obliku mijelosupresije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene topotekana u dozi od 0,5 do 1,5 mg/m^2 u obliku 30-minutne infuzije dnevno tijekom 5 dana, topotekan je pokazao visoki klirens iz plazme u vrijednosti od 62 l/h (SD 22),

koji odgovara približno 2/3 protoka krvi kroz jetru. Topotekan je također imao veliki volumen distribucije, oko 132 l (SD 57), te relativno kratak poluvijek od 2-3 sata. Usporedba farmakokinetičkih parametara nije ukazivala na promjene u farmakokinetici tijekom 5 dana doziranja. Područje ispod krivulje koncentracije povećavalo se proporcionalno povećanju doze. Postoji malo ili ništa nakupljanja topotekana pri ponovljenom dnevnom doziranju i nema dokaza o promjeni farmakokinetike nakon višestrukih doza. Pretklinička ispitivanja ukazuju na nisko vezanje topotekana na proteine plazme (35%) i prilično homogenu distribuciju između krvnih stanica i plazme.

Biotransformacija

Eliminacija topotekana iz ljudskog organizma je samo djelomično istražena. Glavni put klirensa topotekana je hidroliza laktonskog prstena koja stvara karboksilat otvorenog prstena.

Metaboliziranjem se eliminira < 10% topotekana. U urinu, plazmi i fecesu pronađen je jedan N-desmetil metabolit koji je pokazao sličnu ili manju aktivnost od roditeljskog spoja u staničnoj kulturi. Prosječan omjer AUC metabolita i roditeljskog spoja bio je < 10% i za topotekan i za topotekan lakton. U urinu su pronađeni i metabolit O-glukuronidacije topotekana i N-desmetiltopotekan.

Eliminacija

Ukupni nalaz materijala povezanog s topotekanom nakon pet dnevnih doza topotekana iznosio je 71 do 76% intravenski primijenjene doze. Oko 51% bilo je izlučeno urinom kao ukupni topotekan, a 3% kao N-desmetiltopotekan. Fecesom se eliminiralo 18% ukupnog topotekana i 1,7% N-desmetiltopotekana. Sveukupno, doprinos N-desmetil metabolita ukupnom materijalu povezanom s topotekanom u urinu i fecesu je bio prosječno manji od 7% (u rasponu od 4 - 9%). O-glukuronida topotekana i N-desmetil O-glukuronida topotekana u urinu bilo je manje od 2,0%.

In vitro podaci, dobiveni primjenom mikrosomalnih enzima ljudske jetre, upućuju na stvaranje male količine N-demetiliranog topotekana. *In vitro* topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ili CYP4A, niti inhibira citosolne enzime dihidropirimidin ili ksantin oksidazu.

Kad se primjenjuje u kombinaciji s cisplatinom (cisplatin 1. dan, topotekan 1. do 5. dan), klirens topotekana 5. dan smanjen je u odnosu na 1. dan (19,1 l/h/m^2 u odnosu na 21,3 l/h/m^2 [n = 9]) (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje jetre
Klirens plazme u bolesnika s oštećenjem jetre (vrijednosti bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) smanjen je na oko 67% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Poluvijek topotekana povećao se oko 30% bez opaženih jasnih promjena u volumenu distribucije. Ukupni klirens plazme za topotekan (aktivni i neaktivni oblik) kod bolesnika s oštećenjem jetre smanjio se samo oko 10% u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Oštećenje bubrega
Klirens plazme u bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 41-60 ml/min) smanjio se na približno 67% u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Volumen distribucije je lagano smanjen i zbog toga je poluvijek povećan samo 14%. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega klirens plazme za topotekan je smanjen na 34% vrijednosti kontrolne skupine. Srednji poluvijek se povećao s 1,9 sati na 4,9 sati.

Dob/tjelesna težina
U populacijskim ispitivanjima, razni čimbenici uključujući dob, tjelesnu težinu i ascites, nisu imali značajan učinak na klirens ukupnog topotekana (aktivnog i neaktivnog oblika).

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika topotekana primijenjenog u obliku 30-minutne infuzije tijekom 5 dana procjenjivana je u dva ispitivanja. U prvom ispitivanju raspon doza bio je od 1,4 do 2,4 mg/m^2 u djece (u dobi od 2-12 godina, n = 18), adolescenata (u dobi od 12-16 godina, n = 9) i mlađih odraslih osoba (u dobi od 16-21 godine, n = 9) s refraktornim solidnim tumorima. U drugom ispitivanju raspon doza bio je 2,0 do 5,2 mg/m^2 u djece (n = 8), adolescenata (n = 3) i mlađih odraslih osoba (n = 3) s leukemijom. U tim ispitivanjima nije bilo očigledne razlike u farmakokinetici topotekana u djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba sa solidnim tumorima ili leukemijom, ali podataka je premalo da bi se mogli izvesti konačni zaključci.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zbog mehanizma djelovanja, topotekan je genotoksičan za stanice sisavaca (stanice mišjeg limfoma i ljudske limfocite) *in vitro* i za stanice mišje koštane srži *in vivo.* Pokazalo se da je topotekan uzrokovao smrt embrija i fetusa kada se davao štakorima i kunićima.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti topotekana u štakora nije zabilježen učinak na mušku ili žensku plodnost; međutim, u ženki je primijećena super-ovulacija i blagi porast predimplementacijskog gubitka.

Nisu provedena klinička ispitivanja karcinogenog potencijala topotekana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

tartaratna kiselina (E334)
manitol (E421)
kloridna kiselina (E507)
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

Bočice
3 godine.

Rekonstituirane i razrijeđene otopine
Preporučuje se primjena neposredno nakon rekonstitucije s obzirom da ne sadrži antibakterijske konzervanse. Ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni pod strogim aseptičkim uvjetima (npr. klupa s laminarnim strujanjem zraka), lijek treba upotrijebiti (završiti s infuzijom) unutar 12 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi ili unutar 24 sata ukoliko se, nakon prvog otvaranja bočice, čuva pri temperaturi od 2°C – 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HYCAMTIN 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od kremenog stakla tipa I, zatvorena sivim čepom od butilne gume i aluminijskim pokrovom te pokrivena plastičnom *flip off* kapicom, koja sadrži 1 mg topotekana.

HYCAMTIN 1 mg je dostupan u pakiranjima od 1 bočice i 5 bočica.

HYCAMTIN 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od kremenog stakla tipa I, zatvorena sivim čepom od butilne gume i aluminijskim pokrovom te pokrivena plastičnom *flip off* kapicom, koja sadrži 4 mg topotekana.

HYCAMTIN 4 mg je dostupan u pakiranjima od 1 bočice i 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

HYCAMTIN 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Sadržaj bočice lijeka HYCAMTIN 1 mg mora se rekonstituirati s 1,1 ml vode za injekcije. Kako bočica sadrži 10% suviška, rekonstituirana otopina je prozirna, žute do žuto-zelene boje i sadrži 1 mg topotekana u 1 ml otopine. Kako bismo dobili konačnu koncentraciju topotekana od 25 do 50 µg/ml, potrebno je dodatno razrijediti odgovarajući volumen rekonstituirane otopine ili pomoću fiziološke otopine (9 mg/ml, odnosno 0,9% otopina natrijevog klorida) ili pomoću 5% otopine glukoze.

HYCAMTIN 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Sadržaj bočice lijeka HYCAMTIN 4 mg mora se rekonstituirati s 4 ml vode za injekcije. Rekonstituirana otopina je prozirna, žute do žuto-zelene boje i sadrži 1 mg topotekana u 1 ml otopine. Kako bismo dobili konačnu koncentraciju topotekana od 25 do 50 µg/ml, potrebno je dodatno razrijediti odgovarajući volumen rekonstituirane otopine ili pomoću fiziološke otopine (9 mg/ml, odnosno 0,9% otopina natrijevog klorida) ili pomoću 5% otopine glukoze.

Potrebno je slijediti sljedeća pravila za ispravno rukovanje i odlaganje lijekova za liječenje karcinoma:
- Osoblje mora biti educirano za rekonstituciju lijeka.
- Trudne djelatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje lijekom tijekom rekonstitucije lijeka mora nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima, odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode.
- Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za odlaganje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HYCAMTIN 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

HYCAMTIN 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. studenog 1996.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. studenog 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu/.

1. NAZIV LIJEKA

HYCAMTIN 0,25 mg tvrde kapsule
HYCAMTIN 1 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

HYCAMTIN 0,25 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadržava 0,25 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

HYCAMTIN 1 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadržava 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule.

HYCAMTIN 0,25 mg tvrde kapsule

Kapsule su neprozirne, bijele do žućkasto bijele boje s otisnutim „HYCAMTIN“ i „0,25 mg“.

HYCAMTIN 1 mg tvrde kapsule

Kapsule su neprozirne, ružičaste boje s otisnutim „HYCAMTIN“ i „1 mg“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

HYCAMTIN kapsule su indicirane u monoterapiji odraslih bolesnika s recidivom karcinoma pluća malih stanica (SCLC, od engl. *small cell lung cancer*) koji nisu pogodni za ponovno uvođenje prve linije liječenja (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

HYCAMTIN kapsule trebao bi propisati i liječenje nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u primjeni kemoterapije.

Doziranje

Prije primjene prvog ciklusa topotekana, bolesnici moraju imati početni broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9$/l, broj trombocita $\geq 100 \times 10^9$/l i vrijednost hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ukoliko je potrebna).

Početna doza
Preporučena doza HYCAMTIN kapsula je 2,3 mg/m^2 tjelesne površine na dan, primijenjena tijekom pet uzastopnih dana, s intervalom od tri tjedna između početka svakog ciklusa. Ukoliko bolesnici dobro podnose HYCAMTIN, liječenje se može nastaviti sve do progresije osnovne bolesti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Kapsule se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati niti lomiti.
Hycamtin kapsule se mogu uzeti s ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Daljnje doze
Topotekan se ne smije ponovno primijeniti ukoliko broj neutrofila nije ≥ 1 x 10^9/l, broj trombocita ≥ 100 x 10^9/l i razina hemoglobina ≥ 9 g/dl (nakon transfuzije, ako je potrebna).

Uobičajena onkološka metoda sprečavanja neutropenije je primjena topotekana s drugim lijekovima (npr. G-CSF) ili smanjenje doze s ciljem održanja primjerenog broja neutrofila.

Ukoliko se u bolesnika s teškom neutropenijom (broj neutrofila < 0,5 x 10^9/l) koja traje sedam dana ili dulje ili s teškom neutropenijom praćenom vrućicom ili infekcijom, ili u onih kojima je zbog neutropenije liječenje odgođeno izabere smanjenje doze, istu je potrebno smanjiti za 0,4 mg/m^2/dan na 1,9 mg/m^2/dan (ili ukoliko je potrebno nadalje smanjiti dozu na 1,5 mg/m^2/dan).

Dozu je potrebno smanjiti na isti način ako broj trombocita padne ispod 25 x 10^9/l. U kliničkim se ispitivanjima primjena topotekana obustavljala ako je doza smanjena ispod 1,5 mg/m^2/dan.

Za bolesnike s proljevom stupnja 3 ili 4 dozu lijeka potrebno je smanjiti u sljedećim ciklusima za 0,4 mg/m^2/dan (vidjeti dio 4.4). Bolesnici s proljevom stupnja 2 također mogu zatrebati sličnu modifikaciju doze lijeka.

Važno je proaktivno zbrinjavati proljev antidijaroicima. U slučaju teških proljeva može biti potrebna primjena elektrolita i tekućine, oralno ili intravenskim putem te prekid terapije topotekanom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Posebne populacije
Bolesnici s oštećenjem bubrega
Preporučena doza kod monoterapije oralnim topotekanom u bolesnika s karcinomom pluća malih stanica koji imaju klirens kreatinina između 30 i 49 ml/min iznosi 1,9 mg/m^2/dan tijekom pet uzastopnih dana. Ako se ta doza dobro podnosi, može se u sljedećim ciklusima povećati na 2,3 mg/m^2/dan (vidjeti dio 5.2).

Malobrojni podaci prikupljeni u bolesnika korejskog podrijetla s klirensom kreatinina manjim od 50 ml/min ukazuju na to da bi moglo biti potrebno daljnje smanjenje doze (vidjeti dio 5.2).

Nema dovoljno raspoloživih podataka na temelju kojih bi se mogle dati preporuke za bolesnike s klirensom kreatinina < 30 ml/min.

Bolesnici s oštećenjem jetre
Farmakokinetika HYCAMTIN kapsula nije ciljano ispitivana u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Nema dovoljno podataka o HYCAMTIN kapsulama koji bi omogućili preporuku doze za ovu grupu bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Starije osobe
Sveukupno nije primijećena razlika u učinkovitosti između bolesnika starijih od 65 godina i mlađih odraslih bolesnika. Međutim, u dva ispitivanja u kojima je primjenjivan i oralni i intravenski topotekan, bolesnici stariji od 65 godina koji su dobivali oralni topotekan imali su više lijekom izazvanih proljeva u usporedbi s onima mlađima od 65 godina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.3 Kontraindikacije

– Jaka preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

– Dojenje (vidjeti dio 4.6).
– Teška depresija koštane srži prije započinjanja prvog ciklusa, na što ukazuje početni broj neutrofila < 1,5 x 10^9/l i/ili broj trombocita < 100 x 10^9/l.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematotoksičnost topotekana je ovisna o dozi, te je stoga potrebno redovito određivanje kompletne krvne slike, uključujući broj trombocita (vidjeti dio 4.2).

Kao i kod ostalih citotoksičnih lijekova, topotekan može uzrokovati tešku mijelosupresiju. U bolesnika liječenih topotekanom prijavljena je mijelosupresija koja je dovela do sepse i smrtnog ishoda uslijed sepse (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija izazvana topotekanom može uzrokovati neutropenijski kolitis. U kliničkim ispitivanjima topotekana prijavljeni su slučajevi neutropenijskog kolitisa sa smrtnim ishodom. U bolesnika s vrućicom, neutropenijom i pratećim bolovima u trbuhu, potrebno je posumnjati na neutropenijski kolitis.

Prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) vezani uz primjenu topotekana, koji su u nekih bolesnika bili fatalni (vidjeti dio 4.8). Rizični čimbenici uključuju anamnezu IBP-a, plućne fibroze, karcinoma pluća, izloženosti prsnog koša zračenju i primjene pneumotoksičnih tvari i/ili čimbenika stimulacije kolonija. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se na vrijeme uočili znakovi i simptomi IBP-a (npr. kašalj, vrućica, dispneja i/ili hipoksija) te prekinuti primjenu topotekana ako se potvrdi dijagnoza.

Primjena topotekana u monoterapiji i u kombinaciji s cisplatinom često je povezana s klinički značajnom trombocitopenijom. To treba uzeti u obzir kod uključivanja HYCAMTIN-a u terapiju, npr. u bolesnika s povećanim rizikom za krvarenje zbog tumora.

Kao što se može očekivati, bolesnici slabijeg općeg stanja (PS > 1, od engl. *performance status*) imaju slabiji odgovor na liječenje i veću incidenciju komplikacija poput vrućice, infekcija i sepse (vidjeti dio 4.8). Važno je točno procijeniti opće stanje bolesnika prije početka terapije kako bi se moglo utvrditi da se ono nije pogoršalo na PS 3.

Topotekan se djelomično eliminira renalnom ekskrecijom i oštećenje bubrega može dovesti do povećane izloženosti topotekanu. Nisu ustanovljene preporučene doze za bolesnike koji uzimaju oralni topotekan s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min. Primjena topotekana u ovih bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Mali broj bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vrijednosti bilirubina u serumu između 1,5 i 10 mg/dl) primio je topotekan intravenski u dozi od 1,5 mg/m²/dan tijekom pet dana svaka tri tjedna. Uočen je smanjeni klirens topotekana. Međutim, nema dovoljno dostupnih podataka na temelju kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj skupini bolesnika. Nema dovoljno iskustva s primjenom topotekana u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vrijednosti bilirubina u serumu od 10 mg/dl ili više). Primjena topotekana u ovih bolesnika se ne preporučuje (vidjeti dio 4.2).

Proljev, uključujući i teški proljev koji zahtjeva hospitalizaciju, prijavljen je tijekom liječenja oralnim topotekanom. Proljev povezan s oralnim topotekanom može se pojaviti u isto vrijeme kad i uz terapiju povezana neutropenija i njene posljedice. Važna je komunikacija s bolesnicima vezana za ove nuspojave prije primjene lijeka kao i proaktivno zbrinjavanje ranih i svih znakova i simptoma proljeva. Proljev uzrokovan liječenjem karcinoma (CTID od engl. *cancer treatment-induced diarrhoea*) povezan je sa značajnim morbiditetom i može biti opasan po život. Ukoliko se pojavi proljev tijekom liječenja oralnim topotekanom, liječnicima se savjetuje agresivno zbrinjavanje. Kliničke smjernice koje propisuju agresivno zbrinjavanje CTID uključuju specifične preporuke o komunikaciji i osviještenosti bolesnika, prepoznavanju ranih znakova upozorenja, korištenju antidijaroika i antibiotika, promjenama u uzimanju tekućine i prehrani te o potrebi za hospitalizacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Primjenu intravenskog topotekana treba razmotriti u sljedećim kliničkim situacijama: nekontrolirano povraćanje, poremećaji gutanja, nekontrolirani proljev, klinička stanja i liječenje koji mogu promijeniti gastrointestinalni motilitet i apsorpciju lijeka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija u ljudi *in vivo.*

Topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime (vidjeti dio 5.2). U populacijskom ispitivanju u kojem se koristila intravenska primjena, istovremena primjena granisetrona, ondansetrona, morfija ili kortikosteroida nije pokazala značajan učinak na farmakokinetiku ukupnog topotekana (aktivnog i neaktivnog oblika).

Topotekan je supstrat i za ABCB1 (P-glikoprotein) i ABCG2 (BCRP). Inhibitori ABCB i ABCG2 primijenjeni istovremeno s oralnim topotekanom povećavaju izloženost topotekanu.

Ciklosporin A (inhibitor ABCB1, ABCC1 [MRP-1] i CYP3A4), primijenjen istovremeno s oralnim topotekanom povećava AUC topotekana prosječno 2 - 2,5 puta u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Potrebno je pažljivo pratiti nuspojave u bolesnika u kojih se oralni topotekan primjenjuje istovremeno s tvari za koju se zna da inhibira ABCB1 ili ABCG2 (vidjeti dio 5.2).

Kad se topotekan primjenjuje istovremeno s drugim kemoterapijskim lijekovima, može biti potrebno smanjiti dozu svakog primijenjenog lijeka u svrhu poboljšanja njihove podnošljivosti. Međutim, kad se topotekan kombinira s derivatima platine, postoji jasna interakcija ovisna o redoslijedu, s obzirom na to je li derivat platine primijenjen prvi ili peti dan primjene topotekana. Ako se cisplatin ili karboplatin primjenjuju prvi dan primjene topotekana, mora se primijeniti manja doza svakog lijeka kako bi se poboljšala njihova podnošljivost u usporedbi s dozom svakog pojedinačnog lijeka ako se platina primjenjuje petog dana primjene topotekana. Trenutno iskustvo u primjeni oralnog topotekana s drugim kemoterapijskim lijekovima je ograničeno.

Farmakokinetika topotekana općenito je nepromijenjena pri istovremenoj primjeni s ranitidinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija u žena i muškaraca

Pretklinička ispitivanja su pokazala da topotekan uzrokuje smrt i malformacije embrija i fetusa (vidjeti dio 5.3). Kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan može uzrokovati fetalna oštećenja i stoga je ženama u reproduktivnoj dobi potrebno savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja topotekanom.

Kao i kod svih citotoksičnih lijekova, bolesnicima koji su liječeni topotekanom nužno je savjetovati da oni i njihovi partneri moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije.

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja topotekanom i 6 mjeseci nakon završetka liječenja.
Muškarcima se preporučuje da koriste učinkovite mjere kontracepcije i da ne začnu dijete tijekom primanja topotekana i 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Ukoliko se topotekan primjenjuje tijekom trudnoće ili ukoliko bolesnica zatrudni tijekom liječenja, bolesnicu se mora upozoriti na potencijalne rizike za fetus.

Dojenje

Primjena topotekana je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Iako nije poznato izlučuje li se topotekan u majčino mlijeko, treba prekinuti dojenje na početku liječenja topotekanom.

Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u štakora nije zabilježen utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3). Međutim, kao i ostali citotoksični lijekovi, topotekan je genotoksičan te se učinci na plodnost muškaraca i žena ne mogu isključiti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ukoliko su trajno prisutni umor i astenija, preporučuje se oprez prilikom vožnje i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike s recidivom karcinoma pluća malih stanica, hematotoksičnost se pokazala čimbenikom ograničenja doze u monoterapiji oralnim topotekanom. Toksičnost je bila predvidljiva i reverzibilna. Nema dokaza koji bi upućivali na kumulativnu hematološku i nehematološku toksičnost.

Navedene su učestalosti hematoloških i nehematoloških nuspojava za koje se smatra da su povezane/vjerojatno povezane s liječenjem oralnim topotekanom.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti (sve prijavljene nuspojave). Učestalost je definirana kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave unutar iste skupine učestalosti navedene su u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija
Često	sepsa[1]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	febrilna neutropenija, neutropenija (vidjeti „Poremećaji probavnog sustava"), trombocitopenija, anemija, leukopenija
Često	pancitopenija
Nepoznato	jako krvarenje (povezano s trombocitopenijom)
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	reakcije preosjetljivosti, uključujući osip
Rijetko	anafilaktička reakcija, angioedem, urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	anoreksija (koja može biti teška)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Rijetko	intersticijska bolest pluća (neki slučajevi su bili fatalni)
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	mučnina, povraćanje i proljev (svi mogu biti teški) koji mogu dovesti do dehidracije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)
Često	bolovi u abdomenu[2], konstipacija, mukozitis, dispepsija
Nepoznato	gastrointestinalna perforacija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	hiperbilirubinemija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	alopecija
Često	svrbež
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor
Često	astenija, pireksija, opća slabost
Nepoznato	upala sluznice
[1] Smrtni ishodi zbog sepse prijavljeni su u bolesnika koji su liječeni topotekanom (vidjeti dio 4.4). [2] Kao komplikacija neutropenije izazvane topotekanom prijavljen je neutropenijski kolitis, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).	

Iznad navedene nuspojave imaju veći potencijal pojavljivanja u bolesnika slabog općeg stanja (vidjeti dio 4.4).

Podaci o sigurnosti primjene temelje se na integriranim podacima o 682 bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća u kojih je primijenjeno 2536 ciklusa monoterapije oralnim topotekanom (275 bolesnika s recidivirajućim SCLC-om i 407 bolesnika s recidivirajućim ne-SCLC-om).

Hematološke nuspojave

Neutropenija
Teška neutropenija (Stupanj 4 - broj neutrofila < 0,5 x 10^9/l) zabilježena je u 3% bolesnika u 13% ciklusa liječenja. Medijan vremena do pojave teške neutropenije je 12. dan s medijanom vremena trajanja od 7 dana. U 34% ciklusa s teškom neutropenijom trajanje je bilo > 7 dana. Tijekom prvog ciklusa incidencija je bila 20%, a do četvrtog ciklusa incidencija je bila 8%. Infekcija se razvila u 17% bolesnika, sepsa u 2% bolesnika, a neutropenija s vrućicom javila se u 4% bolesnika. Smrt uslijed sepse nastupila je u 1% bolesnika. Prijavljena je pancitopenija. Čimbenici rasta primijenjeni su u 19% bolesnika, u 8% ciklusa liječenja.

Trombocitopenija
Teška trombocitopenija (Stupanj 4 - trombociti < 10 x 10^9/l) zabilježena je u 6% bolesnika, u 2% ciklusa. Medijan vremena do pojave teške trombocitopenije bio je 15. dan liječenja, s medijanom vremena trajanja od 2,5 dana. U 18% ciklusa teška trombocitopenija je trajala > 7 dana. Umjerena trombocitopenija (Stupanj 3 - trombociti između 10 i 50 x 10^9/l) zabilježena je u 29% bolesnika, u 14% ciklusa. Transfuzije trombocita primijenjene su u 10% bolesnika u 4% ciklusa. Rijetko su prijavljene značajne posljedice povezane s trombocitopenijom, uključujući smrtne slučajeve zbog krvarenja povezanog s tumorom.

Anemija
Umjerena do teška anemija (Stupanj 3 i 4 - Hb ≤ 8 g/dl) zabilježena je u 25% bolesnika (12% ciklusa). Medijan vremena do pojave teške anemije bio je 12. dan s medijanom vremena trajanja od 7 dana. U 46% ciklusa s umjerenom do teškom anemijom, trajanje je bilo > 7 dana. Transfuziju eritrocita primilo je 30% bolesnika (13% ciklusa). Eritropoetin je bio primijenjen u 10% bolesnika u 8% ciklusa.

Nehematološke nuspojave

Najčešće prijavljene nehematološke nuspojave bile su mučnina (37%), proljev (29%), umor (26%), povraćanje (24%), alopecija (21%) i anoreksija (18%). Nije bilo povezane uzročnosti u svim slučajevima. Teške nuspojave (CTC stupanj 3/4), prijavljene kao povezane/vjerojatno povezane uz primjenu topotekana, javile su se sljedećom incidencijom: proljev 5% (vidjeti dio 4.4), umor 4%, povraćanje 3%, mučnina 3% i anoreksija 2%.

Ukupna incidencija proljeva povezanog s uzimanjem lijeka bila je 22%, uključujući 4% sa stupnjem 3, i 0,4% sa stupnjem 4. Proljev povezan s uzimanjem lijeka bio je češći u bolesnika starosne dobi ≥ 65 godina (28%) u usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina (19%).

Potpuni gubitak kose povezan/vjerojatno povezan s primjenom topotekana zabilježen je u 9% bolesnika, a djelomičan gubitak kose povezan/vjerojatno povezan s primjenom topotekana u 11% bolesnika.

Intervencije u liječenju zbog pojave nehematoloških učinaka uključivale su lijekove protiv mučnine koji su primijenjeni u 47% bolesnika u 38% ciklusa, i lijekove protiv proljeva koji su primijenjeni u 15% bolesnika u 6% ciklusa. 5-HT3 antagonisti primijenjeni su u 30% bolesnika, u 24% ciklusa liječenja. Loperamid je primijenjen u 13% bolesnika, u 5% ciklusa. Medijan vremena do pojave proljeva stupnja 2 ili većeg bio je 9 dana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranja su prijavljena u bolesnika liječenih kapsulama topotekana (dozama do 5 puta većima od preporučene) i intravenskom formulacijom topotekana (dozama do 10 puta većima od preporučene). Znakovi i simptomi primijećeni nakon predoziranja bili su u skladu s poznatim nuspojavama povezanima s primjenom topotekana (vidjeti dio 4.8). Osnovne komplikacije predoziranja topotekanom su supresija koštane srži i mukozitis. Osim toga, pri predoziranju intravenskom formulacijom topotekana prijavljene su povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Nema poznatog protulijeka za predoziranje topotekanom. Daljnje zbrinjavanje mora biti sukladno kliničkoj indikaciji ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, ako on postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, biljni alkaloidi i drugi prirodne tvari, ATK oznaka: L01CE01.

Mehanizam djelovanja

Antitumorska aktivnost topotekana uključuje inhibiciju topoizomeraze-I, enzima neposredno uključenog u replikaciju DNK koji opušta torzijsku napetost, što dovodi do razdvajanja DNK uzvojnice. Topotekan inhibira topoizomerazu-I na način da stabilizira kovalentni kompleks enzima i jednostrukog lanca DNK koji je međuproizvod katalitičkog mehanizma. Posljedica inhibicije topoizomeraze-I topotekanom na staničnoj razini je indukcija cijepanja jednog lanca DNK povezanih s proteinom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Recidiv karcinoma pluća malih stanica (SCLC)
U ispitivanju faze III (ispitivanje 478), uspoređivana je kombinacija topotekana primijenjenog peroralno i najboljeg potpornog liječenja (BSC, engl. *best supportive care*) (n = 71), sa samim BSC-om (n = 70) u bolesnika s recidivom karcinoma nakon prve linije liječenja (medijan vremena do progresije od prve linije liječenja [TTP] iznosio je 84 dana za oralni topotekan plus BSC, a 90 dana za sam BSC) i u bolesnika koji nisu bili pogodni za ponovno liječenje intravenski primijenjenom kemoterapijom. U skupini koja je primala oralni topotekan uz BSC bilo je statistički značajno poboljšanje u ukupnom preživljenju u odnosu na skupinu koja je liječena samo BSC-om (log-rang p = 0,0104). Neprilagođeni omjer hazarda za skupinu liječenu oralnim topotekanom uz BSC, u odnosu

na skupinu koja je liječena samo BSC-om, iznosio je 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Medijan vremena preživljenja bolesnika liječenih oralnim topotekanom plus BSC-om iznosio je 25,9 tjedana (95% CI: 18,3; 31,6) u usporedbi s 13,9 tjedana (95% CI :11,1;18,6), za bolesnike liječene samo BSC-om (p = 0,0104).

Standardizirani upitnici o simptomima koje su ispunjavali sami bolesnici , nakon otvorene (engl. *unblinded*) procjene pokazali su konzistentan trend u poboljšanju simptoma za oralni topotekan plus BSC.

Jedno ispitivanje faze II (ispitivanje 065) i jedno faze III (ispitivanje 396), provedeno je radi procjene djelotvornosti peroralno i intravenski primijenjenog topotekana u bolesnika koji su imali recidiv nakon 90 ili više dana po završetku prethodno primijenjenog kemoterapijskog protokola (vidjeti Tablicu 1). Peroralno i intravenski primijenjen topotekan pokazali su slično ublažavanje simptoma u bolesnika s recidivirajućim karcinomom pluća malih stanica osjetljivim na liječenje, u standardiziranim upitnicima samih bolesnika na otvorenoj (engl. *unblinded*) skali procjene simptoma u obje ove studije.

Tablica 1 Sažeti prikaz preživljenja, stope odgovora i vremena do progresije bolesti u bolesnika s karcinomom pluća malih stanica liječenih peroralnim ili intravenskim topotekanom

	Studija 065		**Studija 396**	
	Oralni topotekan	**Intravenski topotekan**	**Oralni topotekan**	**Intravenski topotekan**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Medijan preživljenja (tjedni) (95% CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Stopa odgovora (%) (95% CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Razlika u stopi odgovora (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Medijan do progresije (tjedni) (95% CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Omjer hazarda (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = ukupan broj liječenih bolesnika.
CI = interval pouzdanosti.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i učinkovitost oralnog topotekana nisu ustanovljene u dječjoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Farmakokinetika topotekana ispitivana je u bolesnika s karcinomom nakon peroralne primjene topotekana u dozi od 1,2 do 3,1 mg/m^2/dan i 4 mg/m^2/dan tijekom 5 dana. Bioraspoloživost peroralnog topotekana u ljudi (ukupni i lakton) je približno 40%. Vršne koncentracije ukupnog topotekana u plazmi (tj. laktonski i karboksilni oblici) postižu se približno nakon 2,0 sata, a topotekan laktona (aktivna tvar) nakon 1,5 sat i opadaju biekspon encijalno sa srednjim poluvijekom od približno 3,0 do 6,0 sati. Ukupna izloženost (AUC) raste približno proporcionalno dozi. Postoji malo ili ništa nakupljanja topotekana pri ponovljenom dnevnom doziranju i nema dokaza o promjeni farmakokinetike nakon višestrukih doza. Pretklinička ispitivanja ukazuju na nisko vezanje topotekana na proteine plazme (35%) i prilično homogenu distribuciju između krvnih stanica i plazme.

Biotransformacija

Glavni put klirensa topotekana je hidroliza laktonskog prstena koja stvara karboksilat otvorenog prstena. Osim hidrolizom, topotekan se uklanja uglavnom putem bubrega s manjom komponentom metaboliziranom u N-desmetil metabolit (SB-209780) koji je identificiran u plazmi, urinu i fecesu.

Eliminacija

Ukupni nalaz materijala povezanog s topotekanom nakon pet dnevnih doza topotekana iznosio je 49% do 72% (srednja vrijednost 57%) primijenjene peroralne doze. Oko 20% bilo je izlučeno urinom kao ukupni topotekan, a 2% kao N-desmetiltopotekan. Fecesom se eliminiralo 33% ukupnog topotekana i 1,5% N-desmetiltopotekana. Sveukupno, doprinos N-desmetil metabolita ukupnom materijalu povezanom s topotekanom u urinu i fecesu je bio prosječno manji od 6% (u rasponu od 4-8%). U urinu su pronađeni O-glukuronid topotekana i N-desmetiltopotekana. Prosječan AUC omjer metabolita i roditeljskog spoja bio je manji od 10% i za topotekan i za topotekan lakton.

In vitro topotekan ne inhibira ljudske P450 enzime CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ili CYP4A, niti inhibira citosolne enzime dihidropirimidin ili ksantin oksidazu.

Nakon istodobne primjene inhibitora ABCB1 (P-gp) i ABCG2 (BCRP), elakridara (GF120918), u dozi od 100 do 1000 mg s oralnim topotekanom, $AUC_{0-\infty}$ topotekan laktona i ukupnog topotekana narasla je približno 2,5 puta (vidjeti dio 4.5).

Primjena peroralnog ciklosporina A (15 mg/kg), inhibitora transportnih ABCB1 (P-gp) i ABCC1 (MRP-1), kao i metabolizirajućeg enzima CYP3A4, unutar 4 sata od oralnog topotekana povećala je dozu normalizirane AUC 0-24 h topotekan laktona približno 2,0 i ukupnog topotekana približno 2,5 puta (vidjeti dio 4.5).

Razina izloženosti bila je slična nakon obroka bogatog mastima i natašte, dok je t_{max} bio odgođen s 1,5 na 3 sata (topotekan lakton) i s 3 na 4 sata (ukupni topotekan).

Posebne populacije

Oštećenje jetre
Farmakokinetika oralnog topotekana nije bila proučavana u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrega
Rezultati analize većeg broja ispitivanja pokazuju da se izloženost topotekan laktonu, djelatnoj tvari nakon primjene topotekana, povećava sa smanjenjem bubrežne funkcije. Geometrijska srednja vrijednost $AUC_{(0-\infty)}$ topotekan laktona normalizirana prema dozi iznosila je 9,4 ng*h/ml u ispitanika s klirensom kreatinina većim od 80 ml/min, 11,1 ng*h/ml u ispitanika s klirensom kreatinina od 50-80 ml/min i 12,0 ng*h/ml u ispitanika s klirensom kreatinina od 30-49 ml/min. U toj se analizi klirens kreatinina izračunavao na temelju Cockcroft-Gaultove metode. Slični rezultati dobiveni su i kada se brzina glomerularne filtracije (ml/min) procjenjivala na temelju MDRD formule korigirane za tjelesnu težinu. Bolesnici s klirensom kreatinina > 60 ml/min uključeni su u ispitivanja djelotvornosti/sigurnosti topotekana. Stoga se smatra utemeljenim primijeniti uobičajenu početnu dozu u bolesnika s blagim smanjenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika korejskog podrijetla s oštećenjem bubrežne funkcije izloženost je u načelu bila viša nego u bolesnika koji nisu azijskog podrijetla, a imaju isti stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Klinički značaj tog nalaza nije jasan. Geometrijska srednja vrijednost $AUC_{(0-\infty)}$ topotekan laktona normalizirana prema dozi u bolesnika korejskog podrijetla iznosila je 7,9 ng*h/ml u ispitanika s klirensom kreatinina većim od 80 ml/min, 12,9 ng*h/ml u ispitanika s klirensom kreatinina od 50-80 ml/min i 19,7 ng*h/ml u ispitanika s klirensom kreatinina od 30-49 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Podaci o oštećenju bubrežne funkcije u bolesnika azijskog podrijetla prikupljeni su samo u Korejaca.

Spol
Ukrižena analiza ispitivanja na 217 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima ukazala je da spol ne utječe na farmakokinetiku HYCAMTIN kapsula u klinički značajnoj mjeri.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zbog mehanizma djelovanja, topotekan je genotoksičan za stanice sisavaca (stanice mišjeg limfoma i ljudske limfocite) *in vitro* i za stanice mišje koštane srži *in vivo.* Pokazalo se da je topotekan uzrokovao smrt embrija i fetusa kada se davao štakorima i kunićima.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti topotekana u štakora nije primijećen učinak na mušku ili žensku plodnost; međutim, u ženki je primijećena super-ovulacija i blagi porast predimplantacijskog gubitka.

Nisu provedena klinička ispitivanja karcinogenog potencijala topotekana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

HYCAMTIN 0,25 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule
hidrogenirano biljno ulje
glicerolmonostearat

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)

Vrpca za pečaćenje
želatina

Crna tinta
željezov oksid, crni (E172)
šelak
etanol bezvodni – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku
propilenglikol
izopropilni alkohol
butanol
amonijak, koncentrirana otopina
kalijev hidroksid

HYCAMTIN 1 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule
hidrogenirano biljno ulje
glicerolmonostearat

Ovojnica kapsule
želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

Vrpca za pečaćenje
želatina

Crna tinta
željezov oksid, crni (E172)
šelak
etanol bezvodni – za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku
propilenglikol
izopropilni alkohol
butanol
amonijak, koncentrirana otopina
kalijev hidroksid

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli blister od polivinilklorida/poliklorotrifluoretilena s pokrovnom folijom od aluminija/polietilentereftalata (PET)/papira. Blister je načinjen tako da ga djeca ne mogu otvoriti niti protisnuti kapsulu.

Jedan blister sadrži 10 kapsula.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

HYCAMTIN kapsule ne smiju se otvarati niti drobiti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HYCAMTIN 0,25 mg tvrde kapsule

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg tvrde kapsule

EU/1/96/027/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. studenog 1996.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. studenog 2006.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu/

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španjolska

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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
Njemačka

Tvrde kapsule
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španjolska

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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,
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

HYCAMTIN 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ukupni sadržaj djelatne tvari u bočici iznosi 1 mg/ml djelatne tvari nakon pripreme kako je propisano (vidjeti uputu o lijeku).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: tartaratnu kiselinu (E334),manitol (E421), kloridnu kiselinu (E507), natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.
Pripremiti prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Citotoksičan lijek, posebne upute za rukovanje (vidjeti uputu o lijeku).

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/027/005	1 x 1 mg bočica
EU/1/96/027/004	5 x 1 mg bočica

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

HYCAMTIN 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 mg bočica

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

HYCAMTIN 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ukupni sadržaj djelatne tvari u bočici iznosi 1 mg/ml djelatne tvari nakon pripreme kako je propisano (vidjeti uputu o lijeku).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: tartaratnu kiselinu (E334), manitol (E421), kloridnu kiselinu (E507), natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 x 4 mg
5 x 4 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.
Pripremiti prije uporabe.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Citotoksičan lijek, posebne upute za rukovanje (vidjeti uputu o lijeku).

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/027/003	1 x 4 mg bočica
EU/1/96/027/001	5 x 4 mg bočica

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

HYCAMTIN 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

4 mg bočica

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

HYCAMTIN 0,25 mg tvrde kapsule
topotekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadržava topotekanklorid u količini koja odgovara 0,25 mg topotekana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrde kapsule

10 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

HYCAMTIN kapsule se ne smiju lomiti ili drobiti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Citotoksičan lijek, posebne upute za rukovanje (vidjeti uputu o lijeku).

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/027/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

hycamtin 0,25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

HYCAMTIN 0,25 mg tvrde kapsule
topotekan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

HYCAMTIN 1 mg tvrde kapsule
topotekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadržava topotekanklorid u količini koja odgovara 1 mg topotekana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tvrde kapsule

10 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

HYCAMTIN kapsule se ne smiju lomiti ili drobiti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Citotoksičan lijek; posebne upute za rukovanje (vidjeti uputu o lijeku).

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/96/027/007

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

hycamtin 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

HYCAMTIN 1 mg tvrde kapsule
topotekan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Hycamtin 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Hycamtin 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
topotekan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Hycamtin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Hycamtin
3. Kako se primjenjuje Hycamtin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Hycamtin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Hycamtin i za što se koristi

Hycamtin pomaže pri uništavanju tumora. Lijek će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra u obliku intravenske infuzije u bolnici.

Hycamtin se primjenjuje u liječenju:
- **raka jajnika ili raka pluća malih stanica** koji su se ponovno pojavili nakon prethodne kemoterapije.
- **uznapredovalog raka vrata maternice** ako kirurško liječenje ili zračenje nije moguće provesti. U liječenju raka vrata maternice Hycamtin se kombinira s drugim lijekom koji se zove cisplatin.

Vaš liječnik će u dogovoru s Vama odlučiti je li liječenje lijekom Hycamtin za Vas bolje od nastavka liječenja dosadašnjom terapijom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Hycamtin

Ne smije Vam se dati Hycamtin
- ako ste alergični na topotekan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako dojite.
- ako imate prenizak broj krvnih stanica. Liječnik će zaključiti da li je to slučaj na temelju posljednjih nalaza krvnih pretraga.

Obavijestite liječnika ukoliko se nešto od gore navedenog odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza
Prije nego što dobijete ovaj lijek, Vaš liječnik mora znati:
- ako imate bilo kakvih problema s bubrezima ili s jetrom. Možda će Vam biti potrebna prilagodba doze lijeka Hycamtin.
- ako ste trudni ili planirate ostati trudni. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.
- ako planirate postati ocem. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.

Obavijestite liječnika ukoliko se nešto od gore navedenog odnosi na Vas.

Drugi lijekovi i Hycamtin
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne pripravke, kao i lijekove koji se nabavljaju bez recepta.

Nemojte zaboraviti obavijestiti liječnika ako započinjete uzimati bilo koje druge lijekove dok traje liječenje lijekom Hycamtin.

Trudnoća i dojenje
Hycamtin se ne preporučuje trudnicama. Može naškoditi djetetu koje je začeto prije, tijekom ili ubrzo nakon liječenja. Trebate koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja lijekom Hycamtin i 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Posavjetujte se s liječnikom. Nemojte pokušavati zatrudnjeti dok Vas liječnik ne savjetuje da je to sigurno.

Muškarcima se preporučuje da koriste učinkovite mjere kontracepcije i da ne začnu dijete tijekom primanja lijeka Hycamtin i 3 mjeseca nakon završetka liječenja. Bolesnici muškoga spola koji žele postati očevi moraju se savjetovati sa svojim liječnikom o planiranju obitelji ili liječenju. Ukoliko Vaša partnerica zatrudni tijekom Vašeg liječenja, odmah obavijestite liječnika.

Ne dojite tijekom primjene lijeka Hycamtin. Ne započinjite dojenje ponovno dok Vam liječnik ne kaže da je to sigurno.

Upravljanje vozilima i strojevima
Hycamtin izaziva osjećaj umora. Ukoliko se osjećate umornim ili slabim, nemojte upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

Hycamtin sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Ako Vaš liječnik za razrjeđivanje lijeka Hycamtin koristi otopinu soli, primljena doza natrija bit će veća.

3. Kako se primjenjuje Hycamtin

Dozu lijeka Hycamtin će Vam propisati liječnik na temelju:
- veličine Vašeg tijela (površina mjerena u kvadratnim metrima)
- rezultata krvnih pretraga koje se provode prije liječenja
- bolesti koja se liječi.

Uobičajena doza
- **Rak jajnika i rak pluća malih stanica:** 1,5 mg/m² tjelesne površine na dan. Liječenje ćete primati jednom dnevno tijekom 5 dana. Obično se ovakav ciklus liječenja ponavlja svaka 3 tjedna.
- **Rak vrata maternice:** 0,75 mg/m² tjelesne površine na dan. Liječenje ćete primati jednom dnevno tijekom 3 dana. Obično se ovakav ciklus liječenja ponavlja svaka 3 tjedna.
  U liječenju raka vrata maternice Hycamtin se kombinira s drugim lijekom koji se zove cisplatin. Liječnik će odrediti odgovarajuću dozu cisplatina.

Način liječenja može se mijenjati ovisno o nalazima redovitih krvnih pretraga.

Kako se primjenjuje Hycamtin
Liječnik ili medicinska sestra će Vam dati Hycamtin u obliku infuzije u ruku u trajanju od 30 minuta.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave: obavijestite liječnika
Ove **vrlo česte** nuspojave mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba** liječenih lijekom Hycamtin:
- **Znakovi infekcije:** Hycamtin može smanjiti broj bijelih krvnih stanica i Vašu otpornost na infekciju. To može biti čak opasno po život. Znakovi uključuju:
  - vrućicu
  - ozbiljno pogoršanje općeg stanja
  - lokalne simptome kao što su grlobolja ili problemi s mokrenjem (npr. osjećaj pečenja pri mokrenju, što može biti simptom infekcije mokraćnih putova).
- Ponekad jaka bol u trbuhu, vrućica i proljev (rijetko krvavi) mogu biti znakovi upale crijeva *(kolitisa*).

Ova **rijetka** nuspojava može se javiti u **do 1 na 1000 osoba** liječenih lijekom Hycamtin:
- **Upala pluća** *(intersticijska bolest pluća)*: Pod povišenim ste rizikom ukoliko već imate bolest pluća, bili ste liječeni zračenjem pluća, ili ako ste prije uzimali lijekove koji mogu oštetiti pluća. Znakovi uključuju:
  - otežano disanje
  - kašalj
  - vrućicu.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo što od navedenog jer ćete možda morati biti liječeni u bolnici.

Vrlo česte nuspojave
Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba** koje se liječe lijekom Hycamtin:
- osjećaj opće slabosti i umora (privremena *anemija*). U nekim slučajevima možda će biti potrebna transfuzija krvi.
- smanjenje broja krvnih stanica koje omogućavaju zgrušavanje krvi (trombocita). To može dovesti do povećane sklonosti pojavi modrica ili krvarenja. Može se javiti ozbiljno krvarenje iz manjih ozljeda, kao što je posjekotina. Rijetko to može uzrokovati jače krvarenje (*hemoragija*). Upitajte liječnika za savjet kako smanjiti rizik od krvarenja
- gubitak na težini i gubitak teka (*anoreksija*); umor; slabost
- mučnina, povraćanje; proljev; bolovi u trbuhu; zatvor (konstipacija)
- upala sluznice i stvaranje rana (ulceracija) usne šupljine, jezika ili desni
- visoka tjelesna temperatura (vrućica)
- ispadanje kose

Česte nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba** liječenih lijekom Hycamtin:
- alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući osip)
- žutilo kože
- opće loše osjećanje
- svrbež

Rijetke nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 1000 osoba** liječenih lijekom Hycamtin:
- teške alergijske ili anafilaktičke reakcije
- oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine (*angioedem*)
- blaga bol i upala na mjestu primjene injekcije
- urtikarija (ili *koprivnjača*)

Nuspojave nepoznate učestalosti
Učestalost nekih nuspojava nije poznata (događaji iz spontanih prijava te učestalost ne može biti utvrđena iz dostupnih podataka):
- jaka bol u trbuhu, mučnina, povraćanje krvi, crne ili krvave stolice (mogući simptomi puknuća stijenke u probavnom traktu)

- ranice u ustima, otežano gutanje, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev, krvave stolice (mogući znakovi i simptomi upale sluznice usta, želuca i/ili crijeva [upala sluznice])

Ako se liječite zbog raka vrata maternice, mogu se pojaviti i nuspojave zbog drugog lijeka, cisplatina, koji primate zajedno s lijekom Hycamtin. Te nuspojave opisane su u uputi o lijeku za cisplatin.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti **liječnika ili ljekarnika**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Hycamtin

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek je samo za jednokratnu upotrebu. Lijek treba primijeniti odmah nakon otvaranja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika. Ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni pod strogim aseptičkim uvjetima (npr. klupa s laminarnim strujanjem zraka), lijek treba upotrijebiti (završiti s infuzijom) unutar 24 sata ukoliko se, nakon prvog otvaranja bočice, čuva pri temperaturi od 2°C – 8°C.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične tvari.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Hycamtin sadrži
- **Djelatna tvar** je topotekan. Jedna bočica sadržava 1 mg ili 4 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).
- **Drugi sastojci su**: tartaratna kiselina (E334), manitol (E421), kloridna kiselina (E507) i natrijev hidroksid.

Kako Hycamtin izgleda i sadržaj pakiranja
Hycamtin je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u venu.
Dostupan je u kutiji s 1 ili 5 staklenih bočica; jedna bočica sadrži 1 mg ili 4 mg topotekana.
Prije primjene u obliku infuzije, prašak treba pripremiti i razrijediti.
Nakon propisane pripreme, 1 ml otopine sadrži 1 mg djelatne tvari.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

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

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

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

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

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 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.
(Slovenia)
Tel: +35699644126

Nederland
Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

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
Tél: +33 1 49 64 48 00

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

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

Ísland
Sandoz A/S
Sími: +45 63 95 10 00

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 812 806 96

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

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

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

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

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

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

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Sverige
Sandoz A/S
Tel: +45 63 95 10 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu/.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za rekonstituciju, čuvanje i odlaganje lijeka Hycamtin

Rekonstitucija
Hycamtin 1 mg prašak za otopinu za infuziju potrebno je rekonstituirati primjenom 1,1 ml vode za injekcije kako biste dobili 1 mg topotekana u 1 ml otopine.
Hycamtin 4 mg prašak za otopinu za infuziju potrebno je rekonstituirati primjenom 4 ml vode za injekcije kako biste dobili 1 mg topotekana u 1 ml otopine.

Potrebno je daljnje razrjeđivanje. Kako biste dobili konačnu koncentraciju topotekana od 25 do 50 mikrograma po ml, potrebno je dodatno razrijediti odgovarajući volumen rekonstituirane otopine **ili** pomoću fiziološke otopine **(**0,9% w/v otopina natrijevog klorida) **ili** pomoću 5% w/v otopine glukoze za intravensku infuziju.

Čuvanje pripremljene otopine
Preporučuje se primjena neposredno nakon pripreme otopine za infuziju. Ako je rekonstitucija provedena pod strogim aseptičkim uvjetima, Hycamtin infuziju treba završiti unutar 12 sati na sobnoj temperaturi (ili unutar 24 sata ako se čuva pri temperaturi od 2°C - 8°C).

Upute za rukovanje lijekom i odlaganje otpada
Potrebno je slijediti uobičajena pravila za ispravno rukovanje i odlaganje lijekova za liječenje karcinoma:
- Osoblje mora biti educirano za rekonstituciju lijeka.
- Trudne djelatnice ne smiju rukovati ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje lijekom tijekom rekonstitucije lijeka mora nositi zaštitnu odjeću koja uključuje masku, zaštitne naočale i rukavice.
- Svi predmeti za primjenu lijeka ili čišćenje, uključujući rukavice, moraju se odložiti u vreće za odlaganje otpada visokog rizika koji se spaljuje na visokim temperaturama.
- U slučaju kontakta topotekana s kožom ili očima, odmah je potrebno ispiranje obilnim količinama vode.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Hycamtin i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Hycamtin
3. Kako uzimati Hycamtin
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Hycamtin
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Hycamtin i za što se koristi

Hycamtin pomaže pri uništavanju tumora.

Hycamtin se primjenjuje u liječenju raka pluća malih stanica koji se ponovno pojavio nakon prethodne kemoterapije.

Vaš liječnik će u dogovoru s Vama odlučiti je li liječenje lijekom Hycamtin za Vas bolje od nastavka liječenja dosadašnjom terapijom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Hycamtin

Nemojte uzimati Hycamtin
- ako ste alergični na topotekan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako dojite.
- ako imate prenizak broj krvnih stanica. Liječnik će zaključiti da li je to slučaj na temelju posljednjih nalaza krvnih pretraga.

Obavijestite liječnika ukoliko se nešto od gore navedenog odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza
Prije nego što dobijete ovaj lijek, Vaš liječnik mora znati:
- ako imate bilo kakvih problema s bubrezima ili s jetrom. Možda će za Vam biti potrebna prilagodba doze lijeka Hycamtin.
- ako ste trudni ili planirate ostati trudni. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.
- ako planirate postati ocem. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.

Obavijestite liječnika ukoliko se nešto od gore navedenog odnosi na Vas.

Drugi lijekovi i Hycamtin
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne pripravke, kao i lijekove koji se nabavljaju bez recepta.

Veća je vjerojatnost nuspojava ukoliko se liječite i ciklosporinom A. Pažljivo će Vas se pratiti ako uzimate ova dva lijeka.

Nemojte zaboraviti obavijestiti liječnika ako započinjete uzimati bilo koje druge lijekove dok traje liječenje lijekom Hycamtin.

Trudnoća i dojenje
Hycamtin se ne preporučuje trudnicama. Može naškoditi djetetu koje je začeto prije, tijekom ili ubrzo nakon liječenja. Trebate koristiti učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja lijekom Hycamtin i 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Posavjetujte se s liječnikom. Nemojte pokušavati zatrudnjeti dok Vas liječnik ne savjetuje da je to sigurno.

Muškarcima se preporučuje da koriste učinkovite mjere kontracepcije i da ne začnu dijete tijekom primanja lijeka Hycamtin i 3 mjeseca nakon završetka liječenja. Bolesnici muškoga spola koji žele postati očevi moraju se savjetovati sa svojim liječnikom o planiranju obitelji ili liječenju. Ukoliko Vaša partnerica zatrudni tijekom Vašeg liječenja, odmah obavijestite liječnika.

Ne dojite tijekom primjene lijeka Hycamtin. Ne započinjite dojenje ponovno dok Vam liječnik ne kaže da je to sigurno.

Upravljanje vozilima i strojevima
Hycamtin izaziva osjećaj umora. Ukoliko se osjećate umornim ili slabim, nemojte upravljati vozilom ili raditi sa strojevima.

Hycamtin sadrži etanol
Ovaj lijek sadrži malu količinu etanola (alkohola).

3. Kako uzimati Hycamtin

Uvijek uzimajte Hycamtin točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kapsule se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti.

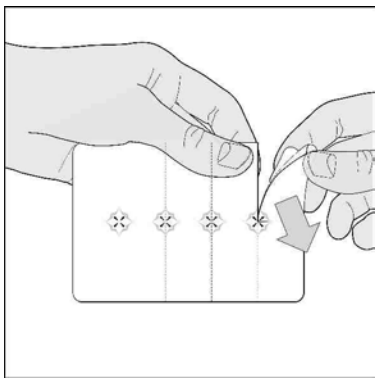
Dozu lijeka Hycamtin (broj kapsula) će Vam propisati liječnik na temelju:
- veličine Vašeg tijela (površina mjerena u kvadratnim metrima)
- rezultata krvnih pretraga koje se provode prije liječenja

Kapsule (propisani broj) je potrebno progutati cijele, jednom na dan tijekom 5 dana.

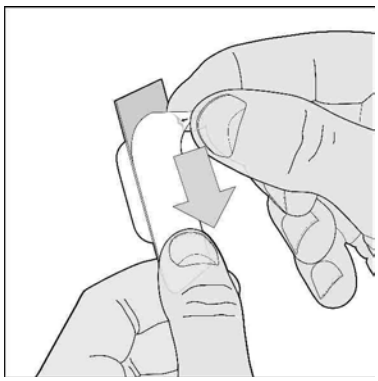
Hycamtin kapsule se ne smiju otvarati ili drobiti. Ako su kapsule napuknute ili propuštaju, morate odmah dobro oprati ruke sapunom i vodom. Ukoliko Vam sadržaj kapsule dospije u oči, odmah ih nježno isperite tekućom vodom kroz najmanje 15 minuta. Posavjetujte se s liječnikom ako je došlo do kontakta s očima ili ako ste dobili kakvu kožnu reakciju.

Vađenje kapsule
Kapsule dolaze u posebnom pakiranju koje onemogućuje da ih djeca izvade.

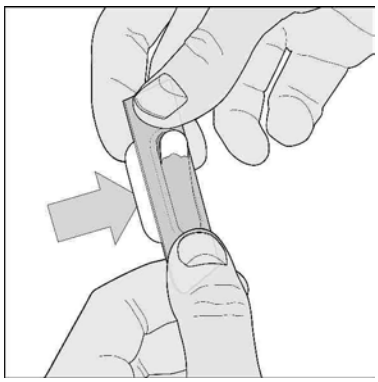
1. **Odvojite jednu kapsulu:** otrgnite duž perforirane linije kako biste odvojili jedan „džepić“ s kapsulom od ostalih.



2. **Ogulite vanjski ovoj:** počevši od obojenog ugla, podignite i povucite ovoj.



3. **Istisnite kapsulu van:** nježno gurnite jedan kraj kapsule kroz foliju.



Ako uzmete više lijeka Hycamtin nego što ste trebali
Odmah se obratite liječniku ili ljekarniku radi savjeta ukoliko ste uzeli previše kapsula ili ako je dijete slučajno uzelo lijek.

Ako ste zaboravili uzeti Hycamtin
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo uzmite sljedeću dozu prema rasporedu doziranja.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave: obavijestite liječnika
Ove **vrlo česte** nuspojave mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba** liječenih lijekom Hycamtin**:**

- **Znakovi infekcije:** Hycamtin može smanjiti broj bijelih krvnih stanica i Vašu otpornost na infekciju. To može biti čak opasno po život. Znakovi uključuju:
  - vrućicu
  - ozbiljno pogoršanje općeg stanja
  - lokalne simptome kao što su grlobolja ili problemi s mokrenjem (npr. osjećaj pečenja pri mokrenju, što može biti simptom infekcije mokraćnih putova).
- **Proljev:** ovo može biti ozbiljno. Ako imate više od 3 proljevaste stolice na dan odmah kontaktirajte svog liječnika.
- Ponekad jaka bol u trbuhu, vrućica i proljev (rijetko krvavi), mogu biti znakovi upale crijeva (*kolitisa*).

Ova **rijetka** nuspojava može se javiti u **do 1 na 1000 osoba** liječenih lijekom Hycamtin:

- **Upala pluća** (intersticijska bolest pluća): Pod povišenim ste rizikom ukoliko već imate bolest pluća, bili ste liječeni zračenjem pluća, ili ako ste prije uzimali lijekove koji mogu oštetiti pluća. Znakovi uključuju:
  - otežano disanje
  - kašalj
  - vrućicu.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo što od navedenog jer ćete možda morati biti liječeni u bolnici.

Vrlo česte nuspojave
Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba** koje se liječe lijekom Hycamtin:

- osjećaj opće slabosti i umora (privremena *anemija*). U nekim slučajevima možda će biti potrebna transfuzija krvi.
- smanjenje broja krvnih stanica koje omogućavaju zgrušavanje krvi (trombocita). To može dovesti do povećane sklonosti pojavi modrica ili krvarenja. Može se javiti ozbiljno krvarenje iz manjih ozljeda, kao što je posjekotina. Rijetko to može uzrokovati jače krvarenje (*hemoragija*). Upitajte liječnika za savjet kako smanjiti rizik od krvarenja
- gubitak na težini i gubitak teka (*anoreksija*); umor; slabost
- mučnina, povraćanje
- ispadanje kose

Česte nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba** liječenih lijekom Hycamtin:

- alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući osip)
- upala sluznice i stvaranje rana (ulceracija) usne šupljine, jezika ili desni
- visoka tjelesna temperatura (vrućica)
- bolovi u trbuhu, zatvor (konstipacija), probavne tegobe
- opće loše osjećanje
- svrbež

Manje česte nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 100 osoba** liječenih lijekom Hycamtin:

- žutilo kože

Rijetke nuspojave
Mogu se javiti u **do 1 na 1000 osoba** liječenih lijekom Hycamtin:

- teške alergijske ili anafilaktičke reakcije
- oticanje uzrokovano nakupljanjem tekućine (*angioedem*)
- urtikarija (ili *koprivnjača*)

Nuspojave nepoznate učestalosti
Učestalost nekih nuspojava nije poznata (događaji iz spontanih prijava te učestalost ne može biti utvrđena iz dostupnih podataka):
- jaka bol u trbuhu, mučnina, povraćanje krvi, crne ili krvave stolice (mogući simptomi puknuća stijenke u probavnom traktu)
- ranice u ustima, otežano gutanje, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev, krvave stolice (mogući znakovi i simptomi upale sluznice usta, želuca i/ili crijeva [upala sluznice])

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti **liječnika ili ljekarnika**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Hycamtin

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Hycamtin sadrži
- **Djelatna tvar** je topotekan. Jedna kapsula sadrži 0,25 ili 1 mg topotekana (u obliku topotekanklorida).
- **Drugi sastojci su:** hidrogenirano biljno ulje, glicerolmonostearat, želatina, titanijev dioksid (E171), a samo 1 mg kapsule sadrže i željezov oksid, crveni (E172). Kapsule su označene crnom tintom koja sadrži: željezov oksid, crni (E172), šelak, etanol bezvodni, propilenglikol, izopropilni alkohol, butanol, koncentriranu otopinu amonijaka i kalijev hidroksid.

Kako Hycamtin izgleda i sadržaj pakiranja
Hycamtin 0,25 mg kapsule su bijele do žućkasto bijele, s oznakom „Hycamtin“ i „0,25mg“.

Hycamtin 1 mg kapsule su ružičaste, s oznakom „Hycamtin“ i „1 mg“.

Hycamtin 0,25 mg i 1 mg kapsule su dostupne u pakiranju koje sadrži 10 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

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,
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

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

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

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

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

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 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.
(Slovenia)
Tel: +35699644126

Nederland
Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

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
Tél: +33 1 49 64 48 00

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

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

Ísland
Sandoz A/S
Sími: +45 63 95 10 00

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 812 806 96

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

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

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.
Tel: +351 21 196 40 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL.
Tel: +40 21 407 51 60

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

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

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Sverige
Sandoz A/S
Tel: +45 63 95 10 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu/.