

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HYCANTIN 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
HYCANTIN 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

HYCANTIN 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat).

Conținutul total de substanță activă din flacon asigură 1 mg per ml de substanță activă când este reconstituită conform recomandărilor.

HYCANTIN 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon conține topotecan 4 mg (sub formă de clorhidrat).

Conținutul total de substanță activă din flacon asigură 1 mg per ml de substanță activă când este reconstituită conform recomandărilor.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere galben-pal până la verzui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Topotecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul:

- pacienților cu carcinom ovarian metastatic după eșecul terapiei de primă linie sau a celei ulterioare.
- pacienților cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) la care reînceperea tratamentului cu terapie de primă linie nu este considerată adecvată (vezi pct. 5.1).

Topotecan în asociere cu cisplatina este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom de col uterin recidivant după radioterapie și al pacienților cu stadiul IVB de boală. Pacientele tratate anterior cu cisplatină, necesită un interval prelungit fără tratament, pentru a justifica tratamentul în asociere (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea topotecan trebuie restrânsă la unitățile specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice. Topotecan trebuie administrat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei (vezi pct. 6.6).

Doze

Când topotecan se utilizează în asociere cu cisplatina, trebuie consultate toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei.

Înainte de administrarea primei cure de topotecan, pacienții trebuie să aibă un număr de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și o valoare a hemoglobinei ≥ 9 g/dl (după transfuzie dacă este necesar).

Cancer ovarian și cancer pulmonar cu celule mici

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de suprafață corporală și zi, administrată zilnic, sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de cinci zile consecutiv, cu un interval de trei săptămâni între cure, luând ca reper momentul începerii curelor. Dacă este bine tolerat, tratamentul poate fi continuat până la apariția progresiei bolii (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este ≥ 9 g/dl (după transfuzii, dacă este necesar).

Practica standard în oncologie cu privire la abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan împreună cu alte medicamente (cum ar fi FSC-G), fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții la care apare neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de șapte zile sau peste sau neutropenie severă asociată cu febră sau infecții sau la care tratamentul a fost amânat din cauza neutropeniei, doza trebuie redusă cu $0,25 \text{ mg/m}^2$ și zi până la $1,25 \text{ mg/m}^2$ și zi (sau scăzută ulterior până la $1,0 \text{ mg/m}^2$ și zi, dacă este necesar).

De asemenea, dozele trebuie reduse în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$. În studiile clinice, administrarea de topotecan a fost întreruptă dacă doza a fost redusă la $1,0 \text{ mg/m}^2$ și zi a fost necesară o reducere în continuare a dozei ca urmare a reacțiilor adverse.

Cancer de col uterin

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de $0,75 \text{ mg/m}^2$ de suprafață corporală și zi, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, în zilele 1, 2 și 3 ale curei. Cisplatina este administrată în ziua 1, sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză de 50 mg/m^2 de suprafață corporală și zi, și ulterior dozei de topotecan. Această schemă de tratament se repetă la fiecare 21 de zile, în șase cure, sau până la apariția progresiei bolii.

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este ≥ 9 g/dl (după transfuzii, dacă este necesar).

Practica standard în oncologie cu privire la abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan împreună cu alte medicamente (cum ar fi FSC-G), fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege reducerea dozelor la pacientele la care apare neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de șapte zile sau peste sau neutropenie severă asociată cu febră sau infecții sau

la care tratamentul a fost amânat din cauza neutropeniei, doza trebuie redusă cu 20%, la 0,60 mg/m² și zi pentru curele următoare (sau ulterior până la 0,45 mg/m² și zi dacă este necesar).

Dozele trebuie în mod similar reduse dacă numărul de trombocite scade sub 25 x 10⁹/l.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Monoterapie (cancer ovarian sau cancer pulmonar cu celule mici):

Experiența privind utilizarea topotecan la pacienții cu funcție renală afectată sever (clearance al creatininei <20 ml/minut) este insuficientă. Nu este recomandată utilizarea topotecan la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Date limitate indică faptul că trebuie redusă doza la pacienții cu insuficiență renală moderată. Doza de topotecan recomandată în monoterapie la pacienții cu cancer ovarian sau cancer pulmonar cu celule mici, și având un clearance al creatininei între 20 și 39 ml/minut este de 0,75 mg/m² și zi, cinci zile consecutive.

Terapie asociată (cancer de col uterin)

În studiile clinice în care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină pentru tratamentul cancerului cervical, terapia s-a inițiat doar la pacienții cu creatinină serică ≤ 1,5 mg/dl. Dacă, în timpul tratamentului asociat cu topotecan/cisplatină, creatinina serică depășește 1,5 mg/dl, se recomandă să se consulte toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei, privind recomandările pentru reducerea dozei de cisplatină/continuarea tratamentului. Dacă tratamentul cu cisplatină se întrerupe, nu există suficiente date cu privire la continuarea monoterapiei cu topotecan la paciențele cu cancer cervical.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La un număr mic de pacienți cu afectare hepatică (bilirubinemie plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) s-a administrat topotecan intravenos la o doză de 1,5 mg/m² și zi, timp de cinci zile, la interval de trei săptămâni. S-a observat o scădere a clearance-ului topotecan. Totuși, sunt disponibile date insuficiente pentru a face o recomandare privind doza la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Experiența privind utilizarea topotecan la pacienții cu funcție hepatică afectată sever (bilirubinemie plasmatică ≥ 10 mg/dl) din cauza cirozei este insuficientă. Nu este recomandată utilizarea topotecan la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Înainte de utilizare topotecanul trebuie reconstituit și diluat suplimentar (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Mielosupresie severă înainte de începerea primei cure, evidențiată printr-un număr de neutrofile < 1,5 x 10⁹/l și/sau de trombocite < 100 x 10⁹/l la momentul inițial.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitatea hematologică este dependentă de doză și este necesară determinarea periodică a hemogramei complete, incluzând și numărul de trombocite (vezi pct. 4.2).

Similar altor medicamente citotoxice, topotecan poate determina apariția mielosupresiei severe. La pacienții tratați cu topotecan, s-a raportat apariția mielosupresiei care duce la sepsis și decese datorate sepsisului (vezi pct. 4.8).

Neutropenia indusă de topotecan poate determina apariția colitei neutropenice. În studiile clinice care au evaluat topotecan au fost raportate decese datorită colitei neutropenice. Trebuie luată în considerare posibilitatea apariției colitei neutropenice la pacienții care prezintă febră, neutropenie și durere abdominală compatibilă cu acest diagnostic.

Administrarea de topotecan a fost asociată cu raportări de boli pulmonare interstițiale (BPI), din care câteva s-au finalizat cu deces (vezi pct. 4.8). Factorii de risc preexistenți includ un istoric de boală pulmonară interstițială (BPI), fibroză pulmonară, cancer pulmonar, expunere toracică la radiații și utilizarea medicamentelor pneumotoxice și/sau a factorilor de stimulare a coloniilor. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare ce pot indica prezența unei BPI (de exemplu, tuse, febră, dispnee și/sau hipoxie), iar administrarea topotecanului trebuie întreruptă dacă se confirmă un nou diagnostic de BPI.

Topotecan în monoterapie și topotecan în asociere cu cisplatina sunt în mod frecvent asociați cu trombocitopenie relevantă clinic. Acest fapt trebuie luat în considerare când se prescrie HYCAMTIN, de exemplu, dacă pacienții cu risc crescut de sângerare tumorală devin posibili subiecți ai terapiei.

Așa cum era de așteptat, pacienții cu scor al stării generale alterat ($SG > 1$) au o rată mai scăzută de răspuns și o incidență mai mare a complicațiilor cum ar fi febră, infecție și sepsis (vezi pct. 4.8). Evaluarea exactă a stării generale la momentul administrării terapiei este importantă, pentru a fi siguri că starea pacienților nu s-a alterat până la un scor al stării generale (SG) de 3.

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește utilizarea topotecanului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 20 ml/minut) sau cu insuficiență hepatică severă (bilirubină plasmatică ≥ 10 mg/dl) datorată cirozei. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la aceste categorii de pacienți (vezi pct. 4.2).

Unui număr mic de pacienți cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) li s-a administrat topotecan intravenos în doze de $1,5 \text{ mg/m}^2$ și zi timp de cinci zile, o dată la trei săptămâni. S-a observat reducerea clearance-ului topotecanului. Totuși, nu sunt disponibile suficiente date pentru a face recomandări la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Hycamtin conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Totuși, dacă înainte de administrare se utilizează o soluție salină obișnuită (soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v) pentru diluarea Hycamtin, atunci doza de sodiu primită este mai mare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice *in vivo* la om.

Topotecanul nu inhibă enzimele P450 la om (vezi pct. 5.2). La populația de pacienți dintr-un studiu cu administrare intravenoasă, administrarea concomitentă de granisetron, ondansetron, morfină sau corticosteroizi nu a părut să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii topotecanului total (forma activă și inactivă).

În cazul asocierii topotecanului cu alte medicamente chimioterapice, ar putea fi necesară reducerea dozelor fiecărui medicament pentru a ameliora toleranța. Totuși, în cazul tratamentului asociat cu derivați de platină, există o interacțiune diferită în funcție de succesiunea administrării, adică de

administrarea derivatului de platină în ziua 1 sau în ziua 5 a curei cu topotecan. Dacă cisplatina sau carboplatina se administrează în ziua 1 a curei cu topotecan, trebuie administrată o doză mai scăzută din fiecare medicament, pentru ameliorarea toleranței comparativ cu doza din fiecare medicament care poate fi administrată dacă derivatul de platină se administrează în ziua 5 a curei cu topotecan.

Când la 13 pacienți cu cancer ovarian li s-a administrat topotecan ($0,75 \text{ mg/m}^2$ de suprafață corporală și zi, timp de 5 zile) și cisplatină (60 mg/m^2 și zi în ziua 1), în ziua 5 a fost observată o ușoară creștere a ASC (12%, $n = 9$) și C_{max} (23%, $n = 11$). Se consideră că această creștere este puțin probabil să aibă relevanță clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

În studiile preclinice s-a demonstrat că topotecanul determină letalitate embrio-fetală și malformații (vezi pct. 5.3). Similar altor medicamente citotoxice, topotecan poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, de aceea femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe parcursul terapiei cu topotecan.

Similar altor medicamente chimioterapice citotoxice, pacienții tratați cu topotecan trebuie sfătuiți că ei/ele sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă eficace de contracepție.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri eficace de contracepție în timpul tratamentului cu topotecan și timp de 6 luni după finalizarea tratamentului.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficace și să nu conceapă un copil în timp ce li se administrează topotecan și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului.

Sarcina

Pacienții trebuie atenționați asupra potențialului risc asupra fătului, dacă topotecan este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu topotecan.

Alăptarea

Topotecan este contraindicat în perioada de alăptare (vezi pct. 4.3). Deși nu se știe dacă topotecanul este excretat în laptele uman, alăptarea trebuie întreruptă în momentul inițierii terapiei.

Fertilitatea

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolani, nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, similar altor medicamente citotoxice, topotecan este genotoxic, iar efectele asupra fertilității, inclusiv a celei masculine, nu pot fi excluse.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este necesară precauție în cazul conducerii vehiculelor și al folosirii utilajelor dacă fatigabilitatea și astenia persistă.

4.8 Reacții adverse

În studii de stabilire a dozei care au inclus 523 de pacienți cu recidivă de cancer ovarian și 631 de pacienți cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici, toxicitatea care limitează doza de topotecan

administrat în monoterapie a fost cea hematologică. Toxicitatea a fost predictibilă și reversibilă. Nu au existat semne de toxicitate cumulativă hematologică sau non-hematologică.

Profilul de siguranță pentru topotecan administrat în asociere cu cisplatina în studii clinice efectuate la pacienți cu cancer cervical este similar cu cel observat pentru monoterapia cu topotecan. Toxicitatea hematologică cumulativă a fost mai mică la pacienții tratați cu topotecan în asociere cu cisplatină, în comparație cu monoterapia cu topotecan, dar mai mare decât în cazul tratamentului cu cisplatină.

Evenimente adverse suplimentare s-au observat când topotecanul a fost administrat în asociere cu cisplatina; în orice caz, aceste evenimente au fost observate în monoterapia cu cisplatină și nu au fost atribuibile topotecanului. Pentru lista completă a evenimentelor adverse asociate utilizării cisplatinei, trebuie consultate informațiile referitoare la prescrierea acesteia.

Datele complete referitoare la siguranța topotecan administrat în monoterapie sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută (toate evenimentele raportate). Frecvența evenimentelor este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), și cele cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție
Frecvente	Sepsis ¹
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Neutropenie febrilă, neutropenie (vezi Tulburări gastro-intestinale), trombocitopenie, anemie, leucopenie
Frecvente	Pancitopenie
Cu frecvență necunoscută	Sângerări severe (asociate cu trombocitopenie)
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii
Rare	Reacție anafilactică, angioedem, urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Anorexie (care poate fi severă)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare	Boală pulmonară interstițială (unele cazuri au fost fatale)
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață, vărsături și diaree (toate pot fi severe), constipație, durere abdominală ² și mucozită
Cu frecvență necunoscută	Perforație gastro-intestinală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Alopecie
Frecvente	Prurit

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie, astenie, fatigabilitate
Frecvente	Stare generală de rău
Foarte rare	Extravazare ³
Cu frecvență necunoscută	Inflamație a mucoaselor
¹ Au fost raportate decese cauzate de sepsis la pacienții tratați cu topotecan (vezi pct. 4.4). ² Colita neutropenică, inclusiv colita neutropenică fatală, a fost raportată ca o complicație a neutropeniei induse de topotecan (vezi pct. 4.4). ³ Reacțiile au fost ușoare și, în general, nu au necesitat tratament specific.	

Incidența evenimentelor adverse enumerate mai sus poate fi mai mare la pacienții cu scor al stării generale alterat (vezi pct. 4.4).

Frecvențele asociate cu evenimentele adverse hematologice și non-hematologice enumerate mai jos reprezintă evenimentele adverse raportate, considerate ca fiind legate/posibil legate de tratamentul cu topotecan.

Hematologice

Neutropenie

Severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) în timpul primei cure la 55% dintre pacienți, cu durată $\geq$ șapte zile la 20%, iar per ansamblu a fost observată la 77% dintre pacienți (39% dintre cure). Asociat cu neutropenia severă, a apărut febra sau infecția la 16% dintre pacienți în timpul primei cure, iar per ansamblu la 23% dintre pacienți (6% dintre cure). Valoarea mediană a timpului până la apariția neutropeniei severe a fost de nouă zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de șapte zile. Neutropenia severă a avut o durată mai mare de șapte zile în 11% dintre cure, per ansamblu. Dintre toți pacienții care au fost tratați în cadrul studiilor clinice (incluzându-i atât pe cei cu neutropenie severă cât și pe cei la care nu a apărut neutropenia severă), la 11% (4% dintre cure) a apărut febră și la 26% (9% dintre cure) au apărut infecții. În plus, la 5% dintre toți pacienții tratați (1% dintre cure) a apărut sepsisul (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie

Severă (număr de trombocite $< 25 \times 10^9/l$) la 25% dintre pacienți (8% dintre cure); moderată (număr de trombocite între $25,0$ și $50,0 \times 10^9/l$) la 25% dintre pacienți (15% dintre cure). Valoarea mediană a timpului până la apariția trombocitopeniei severe a fost de 15 zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de cinci zile. S-a administrat masă trombocitară la 4% dintre cure. Au fost raportate mai puțin frecvent complicații semnificative ale trombocitopeniei, inclusiv decese datorate sângerărilor tumorale.

Anemie

Moderată spre severă ($Hb \leq 8,0$ g/dl) la 37% dintre pacienți (14% dintre cure). S-au administrat transfuzii cu masă eritrocitară la 52% dintre pacienți (21% dintre cure).

Non- hematologice

Reacții adverse non - hematologice raportate frecvent au fost cele gastro-intestinale, cum ar fi greața (52%), vărsăturile (32%), diareea (18%), constipația (9%) și mucozita (14%). Incidența grețurilor, vărsăturilor, diareei și mucozitei severe (de grad 3 sau 4) a fost de 4%, 3%, 2% și, respectiv, 1%.

De asemenea, a fost raportată durere abdominală ușoară la 4% dintre pacienți.

În timpul tratamentului cu topotecan fatigabilitatea a fost observată la aproximativ 25% dintre pacienți, iar astenia la 16%. Incidența fatigabilității și asteniei severe (de grad 3 sau 4) a fost de 3% pentru ambele.

Alopecia totală sau accentuată a fost observată la 30% dintre pacienți, iar alopecie parțială la 15% dintre pacienți.

Alte evenimente severe care au fost înregistrate ca legate sau posibil legate de tratamentul cu topotecan au fost anorexia (12%), starea generală de rău (3%) și hiperbilirubinemia (1%).

Reacțiile de hipersensibilitate incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem și reacții anafilactice au fost raportate rar. În studiile clinice, erupțiile au fost raportate la 4% dintre pacienți, iar pruritul la 1,5% dintre pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj la pacienții la care se administrează topotecan intravenos (până la 10 ori doza recomandată) și topotecan capsule (până la 5 ori doza recomandată). Semnele și simptomele observate după supradozaj au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute asociate cu administrarea de topotecan (vezi pct. 4.8). Principalele complicații ale supradozajului sunt supresia medulară și mucozita. În plus, au fost raportate valori ridicate ale enzimelor hepatice în cazul supradozajului cu topotecan intravenos.

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu topotecan. Tratamentul ulterior trebuie efectuat conform indicațiilor clinice sau așa cum este recomandat de centrul național de toxicologie, acolo unde acesta există.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alcaloizi din plante și alte produse naturale, codul ATC: L01CE01.

Mecanism de acțiune

Activitatea antitumorală a topotecanului implică inhibarea topoizomerazei-I, o enzimă cu acțiune importantă în replicarea ADN-ului, care diminuează tensiunea de răsucire indusă în fața furcii mobile de replicare. Topotecan inhibă topoizomeraza-I prin stabilizarea complexului covalent format de enzimă și ADN-ul monocatenar, care reprezintă un mediator al mecanismului catalitic. Rezultatele la nivel celular ale inhibării topoizomerazei-I de către topotecan sunt reprezentate de inducerea de rupturi ale ADN-ului monocatenar asociat cu proteine.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer ovarian recidivat

Într-un studiu comparativ cu topotecan și paclitaxel la paciente tratate anterior pentru carcinom ovarian cu chimioterapie cu derivați de platină (n = 112 și, respectiv, 114), rata de răspuns (ÎÎ 95%) a fost de 20,5% (13%, 28%) comparativ cu 14% (8%, 20%) iar valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 19 săptămâni, comparativ cu 15 săptămâni (risc relativ 0,7 [0,6; 1,0]) pentru topotecan și, respectiv, paclitaxel. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 62 de săptămâni pentru topotecan comparativ cu 53 de săptămâni pentru paclitaxel (risc relativ 0,9 [0,6; 1,3]).

Rata de răspuns la nivelul întregului program referitor la cancerul ovarian (n=392, toate pacientele tratate anterior cu cisplatină sau cu cisplatină și paclitaxel) a fost de 16%. Valoarea mediană a timpului până la apariția răspunsului în studiile clinice a fost de 7,6-11,6 săptămâni. La pacientele refractare la cisplatină sau cu recidivă în primele 3 luni după terapia cu cisplatină (n=186), rata de răspuns a fost de 10%.

Aceste date trebuie evaluate în contextul profilului de siguranță global al medicamentului, în special al toxicității hematologice semnificative (vezi pct. 4.8).

O analiză retrospectivă suplimentară a fost efectuată pe datele obținute de la 523 de paciente cu recidivă de cancer ovarian. În total, au fost înregistrate 87 de răspunsuri complete sau parțiale, 13 dintre acestea survenind în timpul curelor 5 și 6, iar 3 după aceea. Dintre pacientele la care s-au administrat mai mult de 6 cure de terapie, 91% au terminat studiul conform planului sau au fost tratate până la apariția progresiei bolii, la doar 3% din paciente înregistrându-se întreruperea studiului datorită evenimentelor adverse.

Cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) recidivat

Un studiu de fază III (Studiul 478) a comparat topotecan administrat pe cale orală plus utilizarea celor mai bune măsuri de susținere (BMS) (n=71) cu utilizarea doar de BMS (n=70) la pacienți cu recidivă după terapia de primă linie (valoarea mediană a timpului până la apariția progresiei bolii [TAP] după terapia de primă linie: 84 de zile în cazul administrării de topotecan pe cale orală plus BMS, 90 de zile în cazul aplicării exclusive a BMS) și la care reînceperea tratamentului cu chimioterapie intravenos nu a fost considerată adecvată. În grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS a existat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic în ce privește supraviețuirea globală, în comparație cu grupul BMS (p=0,0104). Valoarea neajustată a riscului relativ pentru grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS, comparativ cu grupul care a beneficiat doar de BMS a fost de 0,64 (ÎÎ 95%: 0,45; 0,90). Valoarea mediană a supraviețuirii la pacienții tratați cu topotecan pe cale orală plus BMS a fost de 25,9 săptămâni (ÎÎ 95%: 18,3; 31,6), comparativ cu 13,9 săptămâni (ÎÎ 95%: 11,1; 18,6) la pacienții care au primit doar BMS (p=0,0104).

Rapoartele asupra propriilor simptome, efectuate de către pacienți cu ajutorul unei metode deschise de evaluare, au arătat o tendință constantă de ameliorare a simptomelor sub tratamentul cu topotecan administrat pe cale orală plus BMS.

Un studiu de fază II (Studiul 065) și un studiu de fază III (Studiul 396) au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea topotecanului administrat pe cale orală, comparativ cu cea a topotecanului administrat pe cale intravenoasă, în rândul pacienților care suferiseră o recidivă după mai mult de 90 zile de la terminarea unui regim anterior de chimioterapie (vezi Tabelul 1). În rapoartele asupra propriilor simptome efectuate de către pacienți cu ajutorul unei scale de evaluare deschise a simptomelor în fiecare dintre aceste două studii, administrarea orală și cea intravenoasă a topotecan au fost asociate cu o ameliorare similară a simptomelor la pacienții cu CPCM sensibil, recidivant.

Tabelul 1 Rezumat al supraviețuirii, ratei de răspuns și timpului scurs până la apariția progresiei bolii înregistrate în rândul pacienților cu CPCPM la care s-a administrat topotecan pe cale orală, respectiv topotecan pe cale intravenoasă

	Studiul 065		Studiul 396	
	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos
	(N=52)	(N=54)	(N=153)	(N=151)
Supraviețuirea mediană (săptămâni) (ÎI 95%)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Rata de răspuns (%) (ÎI 95%)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Diferența în rata de răspuns (ÎI 95%)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Supraviețuirea mediană (săptămâni) (ÎI 95%)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Risc relativ (%) (ÎI 95%)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = numărul total de pacienți tratați

ÎI = interval de încredere

Într-un alt studiu randomizat de fază III care a comparat topotecanul administrat pe cale intravenoasă (i.v.) cu ciclofosamidă, doxorubicină și vincristină (CAV) la pacienți cu recidivă a CPCPM sensibil, rata de răspuns global a fost de 24,3% în cazul topotecanului comparativ cu 18,3% în lotul cu CAV. Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost similară între cele două loturi (13,3 săptămâni și, respectiv, 12,3 săptămâni). Valorile mediane ale supraviețuirii pentru cele două loturi au fost de 25,0 și, respectiv, 24,7 săptămâni. Riscul relativ în cazul supraviețuirii la administrarea topotecan i.v comparativ cu CAV a fost de 1,04 (ÎI 95%: 0,78 - 1,40).

Rata de răspuns la topotecan în cadrul programului combinat referitor la cancerul pulmonar cu celule mici (n=480) la pacienții cu recidivă, sensibili la terapia de primă linie a fost de 20,2%. Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 30,3 săptămâni (ÎI 95%: 27,6; 33,4).

La o populație de pacienți cu CPCPM refractar (care nu răspunde la terapia de primă linie), rata de răspuns la topotecan a fost de 4,0%.

Cancer de col uterin

Într-un studiu randomizat, comparativ, de fază III, condus de Grupul de Oncologie Ginecologică (GOG 0179), administrarea de topotecan și cisplatină (n=147) a fost comparată cu administrarea de cisplatină în monoterapie (n=146), în tratamentul carcinomului de col uterin confirmat histologic, persistent, recurent sau în fază IVB, acolo unde tratamentul curativ chirurgical și/sau iradierea nu au fost considerate potrivite. Asocierea de topotecan și cisplatină a oferit un beneficiu semnificativ statistic în supraviețuirea globală în comparație cu monoterapia cu cisplatină, după ajustarea analizelor intermediare (Log-rank p=0,033).

Tabelul 2 Studiul rezultatelor din Studiul GOG-0179

Populația ITT		
	Cisplatină 50 mg/m ² în ziua 1, la interval de 21 zile.	Cisplatină 50 mg/m ² în ziua 1 + Topotecan 0,75 mg/m ² în zilele 1-3, la interval de 21 zile
Supraviețuire (luni)	(n=146)	(n=147)
Valoare mediană (Î 95%)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Risc relativ (Î 95%)	0,76 (0,59, 0,98)	
Valoarea Log rank p	0,033	
Paciente care nu au făcut anterior chimioradioterapie cu cisplatină		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Supraviețuire (luni)	(n= 46)	(n = 44)
Valoare mediană (Î 95%)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Risc relativ (Î 95%)	0,51 (0,31, 0,82)	
Paciente care au facut anterior chimioradioterapie cu cisplatină		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Supraviețuire (luni)	(n= 72)	(n = 69)
Valoare mediană (Î 95%)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Risc relativ (Î 95%)	0,85 (0,59, 1,21)	

La pacientele (n=39) cu recidivă apărută în interval de 180 de zile după chimioradioterapie cu cisplatină, valoarea mediană a supraviețuirii la brațul la care s-a administrat topotecan plus cisplatină a fost de 4,6 luni (Î 95%: 2,6; 6,1) comparativ cu 4,5 luni (Î 95%: 2,9; 9,6) la brațul la care s-a administrat cisplatină, cu un risc relativ de 1,15 (0,59; 2,23). La pacientele (n=102) cu recidivă după 180 de zile, valoarea mediană a supraviețuirii la brațul la care s-a administrat topotecan plus cisplatină a fost de 9,9 luni (Î 95%: 7; 12,6) comparativ cu 6,3 luni (Î 95%: 4,9; 9,5) la brațul la care s-a administrat cisplatină, cu un risc relativ de 0,75 (0,49; 1,16)

Copii și adolescenți

Administrarea topotecanului a fost de asemenea evaluată la copii și adolescenți; totuși, există doar date limitate cu privire la eficacitate și siguranță.

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la copii (n=108, vârste cuprinse între câteva luni până la 16 ani) cu tumori solide recidivante sau progresive, a fost administrat topotecan într-o doză inițială de 2,0 mg/m² de suprafață corporală și zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv, cură repetată la fiecare 3 săptămâni timp de până la un an, depinzând de răspunsul la terapie. Tipurile de tumori au inclus sarcom Ewing/ tumoră primitivă neuroectodermală, neuroblastom, osteoblastom și rabdomiosarcom. Activitatea antitumorală a fost demonstrată în principal la pacienți cu neuroblastom. Toxicitatea topotecanului la pacienții copii și adolescenți cu tumori solide recidivante și refractare a fost similară cu cea observată retrospectiv la pacienții adulți. În acest studiu, la patruzeci și șase de pacienți (43%) s-a administrat FSC-G în până la 192 (42,1%) din cure; șaiszeci și cinci de pacienți (60%) au primit transfuzie de masă eritrocitară și cincizeci (46%) transfuzie de masă trombocitară, în 139 și respectiv 159 din cure (30,5% și respectiv 34,9%). Într-un studiu de farmacocinetică la copii și adolescenți cu tumori solide refractare, doza maximă tolerată (DMT), bazată pe mielosupresie ca toxicitate care limitează doza, a fost stabilită la 2,0 mg/m² și zi asociat cu FSC-G și 1,4 mg/m² și zi fără FSC-G (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

După administrarea intravenoasă zilnică de topotecan în doze de 0,5–1,5 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 30 de minute timp de cinci zile, s-a observat un clearance plasmatic crescut al topotecanului de 62 l/oră (DS 22), corespunzător cu aproximativ 2/3 din fluxul sanguin hepatic. De asemenea, topotecan a prezentat și un volum mare de distribuție, de aproximativ 132 l (DS 57) și un timp de înjumătățire plasmatică relativ scurt de 2-3 ore. Compararea parametrilor farmacocinetici nu a indicat modificarea proprietăților farmacocinetice pe parcursul celor 5 zile de administrare. Aria de sub curbă a crescut aproximativ proporțional cu creșterea dozei. Acumularea de topotecan este scăzută sau absentă în urma administrărilor zilnice repetate și nu s-a dovedit că ar exista modificări ale profilului farmacocinetic după administrarea de doze multiple. Studiile preclinice arată că legarea topotecanului de proteinele plasmatice este scăzută (35%), iar distribuția între celulele sanguine și plasmă a fost relativ omogenă.

Metabolizare

Eliminarea topotecanului a fost investigată doar parțial la om. O cale importantă de eliminare a topotecanului este reprezentată de hidroliza inelului lactonic cu formarea carboxilatului cu inel deschis.

Metabolizarea este responsabilă de mai puțin de 10% din eliminarea topotecanului. Un metabolit N-demetilat, care s-a demonstrat că are activitate similară sau mai redusă față de compusul nemodificat într-un test pe celule, a fost identificat în urină, plasmă și fecale. Raportul mediu dintre ASC a metabolitului și a compusului inițial a fost < 10% atât pentru topotecanul total, cât și pentru topotecanul sub formă de lactonă. În urină, a fost identificat un metabolit O-glucuronidat al topotecanului și topotecanului N-demetilat.

Eliminare

Recuperarea globală a substanțelor care provin din topotecan după administrarea a cinci doze zilnice de topotecan a fost între 71 și 76% din doza administrată i.v.. Aproximativ 51% a fost eliminată urinar sub formă de topotecan și 3% sub formă de topotecan N-demetilat. Eliminarea fecală a topotecanului total este de 18%, iar eliminarea fecală a topotecanului N-demetilat este de 1,7%. Global, metabolitul N-demetilat reprezintă mai puțin de 7% (între 4-9%) din totalul substanțelor care provin din topotecan întâlnite în urină și fecale. Topotecan-O-glucuronid și N-demetil-topotecan-O-glucuronid din urină au reprezentat mai puțin de 2%.

Datele obținute *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică formarea în cantități mici a topotecan N-demetilat. *In vitro*, topotecanul nu a inhibat enzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A sau CYP4A și nici nu a inhibat enzimele citosolice umane dihidropirimidina sau xantin-oxidaza.

Când se administrează în asociere cu cisplatină (cisplatină ziua 1, topotecan zilele 1-5), clearance-ul topotecanului a fost mai mic în ziua 5 comparativ cu ziua 1 (19,1 l/h și m² comparativ cu 21,3 l/h și m² [n=9]) (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu un lot de pacienți de control. Timpul de înjumătățire plasmatică al topotecanului a crescut cu aproximativ 30%, dar nu s-a înregistrat vreo modificare evidentă a volumului de distribuție. Clearance-ul plasmatic al topotecanului total (forma

activă și inactivă) la pacienții cu insuficiență hepatică a scăzut doar cu aproximativ 10% comparativ cu lotul de pacienți de control.

Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei între 41 și 60 ml/minut) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu lotul de control. Volumul de distribuție a scăzut puțin și, astfel, timpul de înjumătățire plasmatică a crescut cu doar 14%. La pacienții cu insuficiență renală moderată, clearance-ul plasmatic a scăzut la 34% din valoarea de la pacienții din lotul de control. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu a crescut de la 1,9 ore la 4,9 ore.

Vârstă/masă corporală

În cadrul populației unui studiu, mai mulți factori, incluzând vârsta, greutatea și prezența ascitei nu au avut nici un efect semnificativ asupra clearance-ului total al topotecanului (forma activă și inactivă).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica topotecanului administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv a fost evaluată în două studii. Într-unul din studii s-a administrat o doză ce a variat între 1,4 până la 2,4 mg/m² la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, n=18), adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, n=9) și adulți tineri (vârsta cuprinsă între 16 și 21 de ani, n=9) cu tumori solide refractare. Al doilea studiu a inclus doze cuprinse între 2,0 până la 5,2 mg/m² la copii (n=8), adolescenți (n=3) și adulți tineri (n=3) cu leucemie. În aceste studii nu au existat diferențe aparente între farmacocinetica topotecanului la copii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide sau cu leucemie, dar datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii finale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ca urmare a mecanismului său de acțiune, topotecanul este genotoxic pentru celulele de mamifere (celulele limfomului de șoarece și limfocitele umane) *in vitro* și pentru celulele din măduva osoasă de șoarece *in vivo*. A fost evidențiat, de asemenea, faptul că topotecanul determină letalitate embrio-fetală în cazul administrării la șobolani și iepuri.

În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate pentru topotecan la șobolani, nu au fost raportate efecte asupra fertilității masculine sau feminine; cu toate acestea, la femele au fost observate fenomene de super-ovulație și o ușoară creștere a incidenței pierderii sarcinii în perioada de pre-implantare.

Nu a fost studiat potențialul carcinogen al topotecanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid tartric (E334)
Manitol (E421)
Acid clorhidric (E507)
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane

3 ani.

Soluțiile reconstituite și diluate

Medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire, deoarece nu conține conservanți antibacterieni. Dacă reconstituirea și diluarea soluției se efectuează în condiții stricte de asepsie (de exemplu boxă cu flux laminar de aer), după prima introducere a acului în flacon medicamentul trebuie utilizat (perfuzia trebuie administrată complet) în următoarele 12 ore, în cazul păstrării la temperatura camerei sau în 24 de ore, în cazul păstrării la 2-8 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flaconul trebuie păstrat în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

HYCAMPIN 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I, prevăzut cu dop din cauciuc butilic gri și sigiliu de aluminiu, cu capac din plastic, conținând topotecan 1 mg.

HYCAMPIN 1 mg este disponibil în ambalaje conținând 1 și 5 flacoane.

HYCAMPIN 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă de tip I, prevăzut cu dop din cauciuc butilic gri și sigiliu de aluminiu, cu capac din plastic, conținând topotecan 4 mg.

HYCAMPIN 4 mg este disponibil în ambalaje conținând 1 și 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

HYCAMPIN 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conținutul flacoanelor conținând HYCAMPIN 1 mg trebuie reconstituite cu 1,1 ml apă pentru preparate injectabile. HYCAMPIN conține substanță supradozată cu 10%, iar soluția clară, reconstituită, este de culoare galben până la galben-verzui și conține topotecan 1 mg pe ml. Este necesară diluarea suplimentară a volumului respectiv de soluție fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% m/v până la o concentrație finală între 25 și 50 micrograme/ml.

HYCAMPIN 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conținutul flacoanelor conținând HYCAMPIN 4 mg trebuie reconstituite cu 4 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția limpede, reconstituită, este de culoare galben până la galben-verzui și conține topotecan 1 mg pe ml. Este necesară diluarea suplimentară a volumului respectiv de soluție fie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% m/v până la o concentrație finală între 25 și 50 micrograme/ml.

Trebuie aplicate procedurile obișnuite pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase, și anume:

- Personalul trebuie instruit în ceea ce privește reconstituirea soluției.
- Femeile gravide din cadrul personalului nu vor manipula acest medicament.
- Personalul care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul preparării soluției îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.
- Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie strânse în saci de deșeuri cu risc crescut pentru a fi incinerate la temperatură mare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HYCANTIN 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

HYCANTIN 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 noiembrie 1996
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 noiembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HYCAMTIN 0,25 mg capsule
HYCAMTIN 1 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

HYCAMTIN 0,25 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de topotecan echivalent cu topotecan 0,25 mg.

HYCAMTIN 1 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de topotecan echivalent cu topotecan 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

HYCAMTIN 0,25 mg capsule

Capsulele sunt opace, de culoare albă până la alb-gălbui și au inscripțiile „HYCAMTIN” și „0,25 mg”.

HYCAMTIN 1 mg capsule

Capsulele sunt opace, de culoare roz și au inscripțiile „HYCAMTIN” și „1 mg”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

HYCAMTIN capsule este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) la care reînceperea tratamentului cu terapia de primă linie nu este considerată adecvată (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

HYCAMTIN capsule trebuie prescris și tratamentul trebuie supravegheat numai de către un medic cu experiență în utilizarea chimioterapicelor.

Doze

Înainte de administrarea primei cure de topotecan, pacienții trebuie să aibă un număr de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și o valoare a hemoglobinei ≥ 9 g/dl (după transfuzie dacă este necesar).

Doza inițială

Doza recomandată de HYCAMTIN capsule este de $2,3 \text{ mg/m}^2$ de suprafață corporală și zi, administrată zilnic timp de cinci zile consecutiv, cu un interval de trei săptămâni între cure. Dacă este bine tolerat, tratamentul poate fi continuat până la apariția progresiei bolii (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate. Hycamtin capsule poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este $\geq 9g/dl$ (după transfuzii, dacă este necesar).

Practica standard în oncologie cu privire la abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan împreună cu alte medicamente (cum ar fi FSC-G), fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții la care apare neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de șapte zile sau peste sau neutropenie severă asociată cu febră sau infecții sau la care tratamentul a fost amânat din cauza neutropeniei, doza trebuie scăzută cu $0,4 \text{ mg/m}^2$ și zi până la $1,9 \text{ mg/m}^2$ și zi (sau scăzută ulterior până la $1,5 \text{ mg/m}^2$ și zi, dacă este necesar).

De asemenea, dozele trebuie reduse în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$. În studiile clinice, administrarea de topotecan a fost întreruptă dacă a fost necesară o reducere a dozei sub $1,5 \text{ mg/m}^2$ și zi.

Pentru pacienții care au diaree de grad 3 sau 4, doza trebuie redusă cu $0,4 \text{ mg/m}^2$ și zi pentru tratamentele ulterioare (vezi pct. 4.4). Pacienții cu diaree de grad 2 ar putea avea nevoie să urmeze aceleași recomandări de modificare a dozelor.

Tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice este important. Cazurile severe de diaree pot necesita administrarea orală sau intravenoasă de lichide și electroliți și întreruperea tratamentului cu topotecan (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Doza recomandată în monoterapia cu topotecan administrat pe cale orală la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici, cu un clearance al creatininei cuprins între 30 și 49 ml/minut, este de $1,9 \text{ mg/m}^2$ și zi pentru cinci zile consecutive. Dacă doza este bine tolerată, aceasta poate fi crescută la $2,3 \text{ mg/m}^2$ și zi în următoarele cure (vezi pct. 5.2).

Datele limitate în cazul pacienților de origine coreeană, cu un clearance al creatininei mai mic de 50 ml/minut, sugerează faptul că o reducere suplimentară a dozei ar putea fi necesară (vezi pct. 5.2).

În cazul pacienților cu un clearance al creatininei $< 30 \text{ ml/minut}$, nu sunt disponibile suficiente date pentru a face o recomandare.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Farmacocinetica HYCAMTIN capsule nu a fost studiată în mod specific pe pacienți cu insuficiență hepatică. Datele disponibile despre HYCAMTIN capsule sunt insuficiente pentru a face recomandări în ce privește dozarea în cadrul acestui grup de pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici

Nu s-au observat diferențe globale în ce privește eficacitatea între pacienții cu vârsta peste 65 ani și pacienții mai tineri. Cu toate acestea, în cadrul celor două studii în care topotecan a fost administrat

atât pe cale orală, cât și pe cale intravenoasă, pacienții cu vârsta peste 65 ani la care s-a administrat topotecan pe cale orală au înregistrat o creștere a incidenței episoadelor de diaree datorate medicamentului, comparativ cu cei mai tineri de 65 ani (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Mielosupresie severă înainte de începerea primei cure, evidențiată printr-un număr de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ și / sau de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ la momentul inițial.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitatea hematologică este dependentă de doză, fiind necesară determinarea periodică a hemogramei complete, inclusiv numărul de trombocite (vezi pct. 4.2).

Similar altor medicamente citotoxice, topotecan poate determina apariția mielosupresiei severe. La pacienții tratați cu topotecan, s-a raportat apariția mielosupresiei care duce la sepsis și decese datorate sepsisului (vezi pct. 4.8).

Neutropenia indusă de topotecan poate determina apariția colitei neutropenice. În studiile clinice care au evaluat topotecan au fost raportate decese datorită colitei neutropenice. Trebuie luată în considerare posibilitatea apariției colitei neutropenice la pacienții care prezintă febră, neutropenie și durere abdominală compatibilă cu acest diagnostic.

Administrarea de topotecan a fost asociată cu raportări de boli pulmonare interstițiale (BPI), din care câteva s-au finalizat cu deces (vezi pct. 4.8). Factorii de risc preexistenți includ un istoric de boală pulmonară interstițială (BPI), fibroză pulmonară, cancer pulmonar, expunere toracică la radiații și utilizarea medicamentelor pneumotoxice și/sau a factorilor de stimulare a coloniilor. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare ce pot indica prezența unei BPI (de exemplu, tuse, febră, dispnee și/sau hipoxie), iar administrarea topotecanului trebuie întreruptă dacă se confirmă un nou diagnostic de BPI.

Topotecan în monoterapie și topotecan în asociere cu cisplatina sunt în mod frecvent asociați cu trombocitopenie relevantă clinic. Acest fapt trebuie luat în considerare când se prescrie HYCAMTIN, de exemplu, dacă pacienții cu risc crescut de sângerare tumorală devin posibili subiecți ai terapiei.

Așa cum era de așteptat, pacienții cu scor al stării generale alterat ($SG > 1$) au o rată mai scăzută de răspuns și o incidență mai mare a complicațiilor cum ar fi febră, infecție și sepsis (vezi pct. 4.8). Evaluarea exactă a stării generale la momentul administrării terapiei este importantă, pentru a fi siguri că starea pacienților nu s-a alterat până la un scor al stării generale (SG) de 3.

Topotecan este parțial eliminat prin excreție renală și prezența insuficienței renale poate conduce la creșterea expunerii la topotecan. Nu au fost stabilite recomandări în ceea ce privește dozele la pacienții la care se administrează topotecan pe cale orală și au un clearance al creatininei sub 30 ml/minut. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Unui număr mic de pacienți cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) li s-a administrat topotecan intravenos în doze de 1,5 mg/m² și zi timp de cinci zile, o dată la trei săptămâni. S-a observat reducerea clearance-ului topotecanului. Totuși, nu sunt disponibile suficiente date pentru a face recomandări la această grupă de pacienți. Nu există experiență suficientă în ceea ce privește utilizarea topotecanului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină plasmatică ≥ 10 mg/dl). Nu este recomandată utilizarea topotecanului la aceste categorii de pacienți (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate cazuri de diaree, inclusiv de diaree severă care au necesitat spitalizare, pe parcursul tratamentului cu topotecan pe cale orală. Diareea apărută în relație cu administrarea pe cale orală a topotecan poate apare în același timp cu neutropenia și sechelele sale datorate medicamentului. Este importantă comunicarea cu pacienții înainte de administrarea medicamentului privitor la aceste reacții adverse, cât și o gestionare activă a semnelor precoce, dar și a tuturor semnelor și simptomelor diareei. Diareea indusă de tratamentul anticanceros (DITAC) este asociată cu o morbiditate semnificativă și poate pune viața în pericol. Dacă diareea apare pe parcursul tratamentului cu topotecan pe cale orală, medicii sunt sfătuiți să trateze în mod agresiv diareea. Ghidurile clinice care descriu tratamentul agresiv al DITAC includ recomandări specifice asupra comunicării cu pacientul și a atenționării acestuia asupra recunoașterii semnelor precoce de avertisment, a utilizării preparatelor antidiareice și a antibioticelor, a modificării cantității de fluide ingerate și a dietei, cât și a necesității spitalizării (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Trebuie luată în considerare utilizarea topotecan intravenos în următoarele situații clinice: emeză necontrolată, tulburări de deglutiție, diaree necontrolată, situații clinice și medicație ce pot altera motilitatea gastro-intestinală și absorbția medicamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii *in vivo* de interacțiune farmacocinetică la om.

Topotecan nu inhibă enzimele P450 la om (vezi pct. 5.2). La populația de pacienți dintr-un studiu cu administrare intravenoasă, administrarea concomitentă de granisetron, ondansetron, morfină sau corticosteroizi nu a părut să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii topotecanului total (forma activă și inactivă).

Topotecan este un substrat atât pentru ABCB1 (glicoproteină-P), cât și pentru ABCG2 (BCRP). Inhibitorii ABCB1 și ABCG2 administrați împreună cu topotecan pe cale orală au determinat o creștere a expunerii la topotecan.

Ciclosporina A (un inhibitor al ABCB1, ABCC1 [MRP-1] și CYP3A4) administrată împreună cu topotecan pe cale orală a determinat creșterea ASC pentru topotecan de aproximativ 2 - 2,5 ori, comparativ cu grupul de control.

La pacienții la care topotecan oral se administrează concomitent cu un inhibitor de ABCB1 sau ABCG2, trebuie urmărită cu atenție apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 5.2).

În cazul asocierii topotecanului cu alte medicamente chimioterapice, ar putea fi necesară reducerea dozelor fiecărui medicament pentru a ameliora toleranța. Totuși, în cazul tratamentului asociat cu derivați de platină, există o interacțiune diferită în funcție de succesiunea administrării, adică de administrarea derivatului de platină în ziua 1 sau în ziua 5 a curei cu topotecan. Dacă cisplatina sau carboplatina se administrează în ziua 1 a curei cu topotecan, trebuie administrată o doză mai scăzută din fiecare medicament, pentru ameliorarea toleranței comparativ cu doza din fiecare medicament care poate fi administrată dacă derivatul de platină se administrează în ziua 5 a curei cu topotecan. În momentul actual, există doar o experiență limitată în ce privește asocierea topotecan oral cu alte medicamente chimioterapice.

În general, farmacocinetica topotecan nu a suferit modificări atunci când acesta a fost administrat în combinație cu ranitidina.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

În studiile preclinice s-a demonstrat că topotecanul determină letalitate embrio-fetală și malformații (vezi pct. 5.3). Similar altor medicamente citotoxice, topotecan poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, de aceea femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe parcursul terapiei cu topotecan.

Similar altor medicamente chimioterapice citotoxice, pacienții tratați cu topotecan trebuie sfătuiți că ei/ele sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă eficace de contracepție.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri eficace de contracepție în timpul tratamentului cu topotecan și timp de 6 luni după finalizarea tratamentului.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficace și să nu conceapă un copil în timp ce li se administrează topotecan și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului.

Sarcina

Pacienții trebuie atenționați asupra potențialului risc asupra fătului, dacă topotecan este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu topotecan.

Alăptarea

Topotecan este contraindicat în perioada de alăptare (vezi pct. 4.3). Deși nu se știe dacă topotecanul este excretat în laptele uman, alăptarea trebuie întreruptă în momentul inițierii terapiei.

Fertilitatea

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolani, nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, similar altor medicamente citotoxice, topotecan este genotoxic, iar efectele asupra fertilității, inclusiv a celei masculine, nu pot fi excluse.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este necesară precauție în cazul conducerii vehiculelor și al folosirii utilajelor dacă fatigabilitatea și astenia persistă.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice care au inclus pacienți cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici, toxicitatea care limitează doza de topotecan administrat în monoterapie a fost cea hematologică. Toxicitatea a fost predictibilă și reversibilă. Nu au existat semne de toxicitate cumulativă hematologică sau non-hematologică.

Frecvențele asociate cu reacțiile adverse hematologice și non-hematologice prezentate, au fost evaluate pentru reacțiile adverse considerate a fi legate/posibil legate de tratamentul oral.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută (toate evenimentele raportate). Frecvența evenimentelor este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție
Frecvente	Sepsis ¹
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Neutropenie febrilă, neutropenie (vezi Tulburări gastro-intestinale), trombocitopenie, anemie, leucopenie
Frecvente	Pancitopenie
Cu frecvență necunoscută	Sângerări severe (asociate cu trombocitopenie)
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii
Rare	Reacție anafilactică, angioedem, urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Anorexie (care poate fi severă)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare	Boală pulmonară interstițială (unele cazuri au fost fatale)
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață, vărsături și diaree (toate pot fi severe), ceea ce poate determina apariția deshidratării (vezi pct. 4.2 și 4.4)
Frecvente	Durere abdominală ² , constipație, mucozită, dispepsie
Cu frecvență necunoscută	Perforație gastro-intestinală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Alopecie
Frecvente	Prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate
Frecvente	Astenie, pirexie, stare generală de rău
Cu frecvență necunoscută	Inflamație a mucoaselor
¹ Au fost raportate decese cauzate de sepsis la pacienții tratați cu topotecan (vezi pct. 4.4). ² Colita neutropenică, inclusiv colita neutropenică fatală, a fost raportată ca o complicație a neutropeniei induse de topotecan (vezi pct. 4.4).	

Incidența evenimentelor adverse enumerate mai sus poate fi mai mare la pacienții cu scor al stării generale alterat (vezi pct. 4.4).

Datele privind siguranța sunt prezentate pe baza unui set de date integrate provenite de la 682 pacienți cu recidivă de cancer pulmonar cărora li s-au administrat 2536 cure de monoterapie cu topotecan pe cale orală (275 pacienți cu recidivă de CPCM și 407 pacienți cu recidivă de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici).

Hematologice

Neutropenie

Neutropenia severă (de Grad 4 cu numărul neutrofilelor $< 0,5 \times 10^9/l$) a fost prezentă la 32% dintre pacienți în cadrul a 13% din cure. Valoarea mediană a timpului scurs până la debutul neutropeniei severe a fost ziua 12, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de 7 zile. În 34% dintre curele cu

neutropenie severă, durata a fost > 7 zile. În cura 1 incidența a fost de 20%, până la cura 4 incidența a fost 8%. Infecțiile, sepsisul și neutropenia febrilă au fost prezente la 17%, 2% și respectiv, 4% dintre pacienți. Decesul datorat sepsisului a fost prezent la 1% dintre pacienți. Au fost raportate cazuri de pancitopenie. Au fost administrați factori de creștere la 19% dintre pacienți în 8% din cure.

Trombocitopenie

Trombocitopenia severă (de Grad 4 cu numărul trombocitelor < 10 x 10⁹/l) a fost prezentă la 6% dintre pacienți în cadrul a 2 % din cure. Valoarea mediană a timpului până la apariția trombocitopeniei severe a fost de 15 zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de 2,5 zile. În 18 % dintre curele cu trombocitopenie severă, durata a fost > 7 zile. Trombocitopenia moderată (de Grad 3 cu numărul trombocitelor între 10,0 și 50,0 x 10⁹/l) a fost prezentă la 29% dintre pacienți în cadrul a 14% din cure. S-a administrat masă trombocitară la 10% dintre pacienți la 4% dintre cure. Au fost raportate mai puțin frecvent complicații semnificative ale trombocitopeniei, inclusiv decese datorate sângerărilor tumorale.

Anemie

Anemia moderată până la cea severă (de Grad 3 și 4 cu hemoglobina ≤ 8,0 g/dl) a fost prezentă la 25% dintre pacienți (în cadrul a 12% din cure). Valoarea mediană a timpului scurs până la debutul anemiei moderate până la severă a fost ziua 12, cu o valoare mediană a duratei acesteia de 7 zile. În 46 % dintre curele cu anemie moderată până la severă, durata a fost > 7 zile. Au fost administrate transfuzii de masă eritocitară la 30% dintre pacienți (în 13% din cure). Eritropoietina a fost administrată la 10% dintre pacienți în 8% din cure.

Non-hematologice

Efectele non-hematologice raportate cel mai frecvent au fost greața (37%), diareea (29%), fatigabilitatea (26%), vărsăturile (24%), alopecia (21%) și anorexia (18%). Toate cazurile au fost independente față de cauzalitatea asociată. Pentru cazurile severe (Grad CTC 3/4) raportate ca fiind relaționate/posibil relaționate cu administrarea topotecan, incidența a fost diaree 5 % (vezi pct. 4.4), fatigabilitate 4%, vărsături 3%, greață 3% și anorexie 2%.

Incidența globală a diareei datorată medicației a fost de 22%, incluzând 4% cu Grad 3 și 0,4% cu Grad 4. Diareea datorată medicației a fost mai frecventă în cazul pacienților cu vârste peste 65 ani (28%) comparativ cu cei mai tineri de 65 ani (19%).

Alopecia totală legată/posibil legată de administrarea de topotecan a fost observată la 9% dintre pacienți, în timp ce alopecia parțială legată/posibil legată de administrarea de topotecan a fost observată la 11% dintre pacienți.

Printre intervențiile terapeutice asociate cu efectele non-hematologice se numără antiemeticele, administrate la 47% dintre pacienți în 38% din cure și antidiareicele, administrate la 15% dintre pacienți în 6% din cure. Un antagonist al 5-HT₃ a fost administrat la 30% dintre pacienți în 24% din cure. Loperamida a fost administrată la 13% dintre pacienți în 5% din cure. Valoarea mediană a timpului scurs până la debutul diareei de grad 2 sau mai mare, a fost de 9 zile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj la pacienții la care se administrează topotecan capsule (până la 5 ori doza recomandată) și topotecan intravenos (până la 10 ori doza recomandată). Semnele și simptomele observate după supradozaj au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute asociate cu administrarea de topotecan (vezi pct. 4.8). Principalele complicații ale supradozajului sunt supresia medulară și mucozita. În plus, au fost raportate valori ridicate ale enzimelor hepatice în cazul supradozajului cu topotecan intravenos.

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu topotecan. Tratamentul ulterior trebuie efectuat conform indicațiilor clinice sau așa cum este recomandat de centrul național de toxicologie, acolo unde acesta există.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alcaloizi din plante și alte produse naturale, codul ATC: L01CE01.

Mecanism de acțiune

Activitatea antitumorală a topotecanului implică inhibarea topoizomerazei-I, o enzimă cu acțiune importantă în replicarea ADN-ului, care diminuează tensiunea de răsucire indusă în fața furcii mobile de replicare. Topotecan inhibă topoizomeraza-I prin stabilizarea complexului covalent format de enzimă și ADN-ul monocatenar, care reprezintă un mediator al mecanismului catalitic. Rezultatele la nivel celular ale inhibării topoizomerazei-I de către topotecan sunt reprezentate de inducerea de rupturi ale ADN-ului monocatenar asociat cu proteine.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) recidivat

Un studiu de fază III (Studiul 478) a comparat topotecan administrat pe cale orală plus utilizarea celor mai bune măsuri de susținere (BMS) (n=71) cu utilizarea doar de BMS (n=70) la pacienți cu recidivă după terapia de primă linie (valoarea mediană a timpului până la apariția progresiei bolii [TAP] după terapia de primă linie: 84 de zile în cazul administrării de topotecan pe cale orală plus BMS, 90 de zile în cazul aplicării exclusive a BMS) și la care reînceperea tratamentului cu chimioterapie intravenos nu a fost considerată adecvată. În grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS a existat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic în ce privește supraviețuirea globală, în comparație cu grupul BMS (p=0,0104). Valoarea neajustată a riscului relativ pentru grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS, comparativ cu grupul care a beneficiat doar de BMS a fost de 0,64 (ÎI 95%: 0,45; 0,90). Valoarea mediană a supraviețuirii la pacienții tratați cu topotecan pe cale orală plus BMS a fost de 25,9 săptămâni (ÎI 95%: 18,3; 31,6), comparativ cu 13,9 săptămâni (ÎI 95 %; 11,1; 18,6) la pacienții care au primit doar BMS (p=0,0104).

Rapoartele asupra propriilor simptome, efectuate de către pacienți cu ajutorul unei metode deschise de evaluare, au arătat o tendință constantă de ameliorare a simptomelor sub tratamentul cu topotecan administrat pe cale orală plus BMS.

Un studiu de fază II (Studiul 065) și un studiu de fază III (Studiul 396) au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea topotecanului administrat pe cale orală, comparativ cu cea a topotecanului administrat pe cale intravenoasă, în rândul pacienților care suferiseră o recidivă după mai mult de 90 zile de la terminarea unui regim anterior de chimioterapie (vezi Tabelul 1). În rapoartele asupra propriilor simptome efectuate de către pacienți cu ajutorul unei scale de evaluare deschise a

simptomelor în fiecare dintre aceste două studii, administrarea orală și cea intravenoasă a topotecan au fost asociate cu o ameliorare similară a simptomelor la pacienții cu CPCM sensibil, recidivant.

Tabelul 1. Rezumat al supraviețuirii, ratei de răspuns și timpului scurs până la apariția progresiei bolii înregistrate în rândul pacienților cu CPCM la care s-a administrat topotecan pe cale orală, respectiv topotecan pe cale intravenoasă

	Studiul 065		Studiul 396	
	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos
	(N=52)	(N=54)	(N=153)	(N=151)
Supraviețuirea mediană (săptămâni) (Î 95%)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Risc relativ (Î 95%)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Rata de răspuns (%) (Î 95%)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Diferența în rata de răspuns (Î 95%)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Supraviețuirea mediană (săptămâni) (Î 95%)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Risc relativ (%) (Î 95%)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = numărul total de pacienți tratați

Î = interval de încredere

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea topotecanului administrat pe cale orală la acest grup de vârstă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Farmacocinetica topotecanului administrat pe cale orală a fost evaluată la pacienții cu cancer după administrarea unor doze de 1,2 până la 3,1 mg/m² și zi și de 4 mg/m² și zi, zilnic, timp de 5 zile. La om, biodisponibilitatea topotecanului (total și sub formă de lactonă) după administrarea pe cale orală este de aproximativ 40%. Concentrațiile plasmatice de topotecan total (sub formele lactonă și carboxilată) și de topotecan sub formă de lactonă (forma activă) înregistrează un maxim după aproximativ 2 ore, respectiv 1,5 ore și scad bi-exponențial, având un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3 până la 6 ore. Expunerea totală (ASC) crește aproximativ proporțional cu doza. Acumularea de topotecan este scăzută sau absentă în urma administrărilor zilnice repetate și nu s-a dovedit că ar exista modificări ale profilului farmacocinetic după administrarea de doze multiple. Studiile preclinice arată că legarea topotecanului de proteinele plasmatice este scăzută (35%), iar distribuția între celulele sanguine și plasmă a fost relativ omogenă.

Metabolizare

O cale importantă de eliminare a topotecanului o reprezintă hidroliza inelului lactonic cu formarea carboxilatului cu inel deschis. În afară de hidroliză, topotecanul este eliminat predominant pe cale renală, numai o componentă minoră fiind metabolizată cu formarea metabolitului N-demetilat (SB-209780) care poate fi identificat în plasmă, urină și materiile fecale.

Eliminare

Recuperarea globală a substanțelor care provin din medicament după administrarea a cinci doze zilnice de topotecan a fost între 49 și 72% (în medie 57%) din doza administrată pe cale orală. Aproximativ 20% a fost eliminată urinar sub formă de topotecan și 2% sub formă de topotecan N-demetilat. Eliminarea fecală a topotecanului total este de 33 %, iar eliminarea fecală a topotecanului N-demetilat este de 1,5%. Per ansamblu, metabolitul N-demetilat reprezintă mai puțin de 6% (între 4-8%) din totalul substanțelor care provin din medicament întâlnite în urină și fecale. În urină au fost depistați metaboliți O-glucuronizați atât ai topotecanului, cât și ai N-demetil-topotecanului. Raportul mediu dintre ASC plasmatic a metabolitului și a compusului inițial a fost mai mic de 10% atât pentru topotecanul total, cât și topotecanul sub formă de lactonă.

In vitro, topotecanul nu a inhibat enzimele umane P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A sau CYP4A și nici nu a inhibat enzimele citosolice umane dihidropirimidina sau xantin- oxidaza.

În urma administrării concomitente a inhibitorului ABCB1 (P-gp) și ABCG2 (BCRP) elacridar (GF120918) în doze de 100 până la 1000 mg, împreună cu topotecan pe cale orală, valoarea $ASC_{0-\infty}$ pentru topotecan sub formă de lactonă și topotecan total au crescut de aproximativ 2,5 ori (vezi pct. 4.5).

Administrarea de ciclosporină A pe cale orală (15 mg/kg), un inhibitor al transportorilor ABCB1 (P-gp) și ABCC1 (MRP-1), cât și al enzimei de metabolizare CYP3A4, în următoarele 4 ore după administrarea de topotecan pe cale orală a determinat creșterea valorii ASC_{0-24h} normalizat în funcție de doză, pentru topotecan sub formă de lactonă și topotecan total, de aproximativ 2 ori, respectiv de 2,5 ori (vezi pct. 4.5).

Gradul de expunere a fost similar în urma ingestiei unei mese bogate în lipide, comparativ cu starea de post alimentar, în timp ce t_{max} a fost întârziat de la 1,5 ore la 3 ore (pentru topotecanul sub formă de lactonă) și de la 3 ore la 4 ore (pentru topotecanul total).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica topotecanului oral nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Insuficiență renală

Rezultatele dintr-o analiză transversală a studiilor sugerează faptul că expunerea sistemică la topotecan sub formă de lactonă, forma activă după administrarea topotecanului, crește atunci când funcția renală este diminuată. Pentru topotecan sub formă de lactonă, media geometrică a valorilor dozelor normalizate din $ASC_{(0-\infty)}$ a fost de 9,4, 11,1, și 12 ng*h/ml în cazul pacienților cu valori ale clearance-ului creatininei mai mari de 80 ml/minut, de la 50 la 80 ml/minut și respectiv de la 30 la 49 ml/minut. În această analiză clearance-ului creatininei a fost calculat folosind metoda Cockcroft-Gault. Rezultate similare au fost obținute în cazul în care rata de filtrare glomerulară (ml/minut) a fost estimată folosind formula MDRD corectată pentru greutatea corporală. Pacienții cu un clearance al creatininei > 60 ml/minut au fost incluși în studiul de eficacitate/siguranță pentru topotecan. Prin urmare, utilizarea dozei inițiale uzuale în cazul pacienților cu diminuarea ușoară a funcției renale este considerată stabilită (vezi pct. 4.2).

Pacienții de origine coreeană, cu insuficiență renală, au prezentat, în general, o expunere sistemică mai mare decât pacienții non-asiatici cu același grad de insuficiență renală. Semnificația clinică a acestei constatări nu este clară. Pentru topotecan sub formă de lactonă, media geometrică a valorilor dozelor normalizate din $ASC_{(0-\infty)}$ pentru pacienții de origine coreeană a fost de 7,9, 12,9, și 19,7 ng*h/ml în cazul pacienților cu valori ale clearance-ului creatininei mai mari de 80 ml/minut, de

la 50 la 80 ml/minut și respectiv de la 30 la 49 ml/minut (vezi pct 4.2 și 4.4). Nu există alte date pentru pacienți cu insuficiență renală de origine asiatică, decât cei de origine coreeană.

Sex

O analiză transversală a studiilor, ce a inclus 217 pacienți cu tumori solide aflate în stadii avansate, a arătat că sexul nu afectează în mod semnificativ clinic farmacocinetica HYCAMTIN-ului sub formă de capsule.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ca urmare a mecanismului său de acțiune, topotecanul este genotoxic pentru celulele de mamifere (celulele limfomului de șoarece și limfocitele umane) *in vitro* și pentru celulele din măduva osoasă de șoarece *in vivo*. A fost evidențiat, de asemenea, faptul că topotecanul determină letalitate embrio-fetală în cazul administrării la șobolani și iepuri.

În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate pentru topotecan la șobolani, nu au fost raportate efecte asupra fertilității masculine sau feminine; cu toate acestea, la femele au fost observate fenomene de super-ovulație și o ușoară creștere a incidenței pierderii sarcinii în perioada de pre-implantare.

Nu a fost studiat potențialul carcinogen al topotecanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

HYCAMTIN 0,25 mg capsule

Conținutul capsulei

Ulei vegetal hidrogenat
Gliceril monostearat

Capsula

Gelatină
Dioxid de titan (E171)

Banda de sigilare

Gelatină

Cerneala neagră

Oxid negru de fer (E172)
Shellac
Etanol anhidru-vezi proiectul pentru informații suplimentare
Propilen glicol
Alcool izopropilic
Butanol
Soluție concentrată de amoniac
Hidroxid de potasiu

HYCAMTIN 1 mg capsule

Conținutul capsulei

Ulei vegetal hidrogenat
Gliceril monostearat

Capsula

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Banda de sigilare

Gelatină

Cerneala neagră

Oxid negru de fer (E172)

Shellac

Etanol anhidru-vezi proiectul pentru informații suplimentare

Propilen glicol

Alcool izopropilic

Butanol

Soluție concentrată de amoniac

Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra blisterul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister de culoare albă din polivinil clor/policlorotrifluoroetilen, sigilat cu folie de aluminiu / polietilentereftalat (PET) / hârtie. Blisterele sunt sigilate cu un sistem de închidere securizat pentru copii tip ‘*peel-push*’.

Fiecare blister conține 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele HYCAMTIN nu trebuie desfăcute sau sfărâmate.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenia

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HYCAMTIN 0,25 mg capsule

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg capsule

EU/1/96/027/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 noiembrie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 noiembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

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

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

Capsule

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

HYCANTIN 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Conținutul total de substanță activă din flacon furnizează 1 mg de substanță activă pe ml de soluție în cazul reconstituirii conform recomandărilor (vezi Prospectul).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: acid tartric (E334), manitol (E421), acid clorhidric (E507), hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 x 1 mg

5 x 1 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A se reconstitui înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

ATENȚIE: Medicamente citotoxice, instrucțiuni speciale de manipulare (vezi Prospectul).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

1 x 1 mg flacon
5 x 1 mg flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

HYCANTIN 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan
cale i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Flacon a 1 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

HYCANTIN 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Conținutul total de substanță activă din flacon furnizează 1 mg de substanță activă pe ml de soluție în cazul preparării conform recomandărilor (vezi Prospectul).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: acid tartric (E334), manitol (E421), acid clorhidric (E507), hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 x 4 mg

5 x 4 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A se reconstitui înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

ATENȚIE: Medicamente citotoxice, instrucțiuni speciale de manipulare (vezi Prospectul).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/027/003

EU/1/96/027/001

1 x 4 mg flacon

5 x 4 mg flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

HYCANTIN 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan
cale i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Flacon a 4 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HYCAMTIN 0,25 mg capsule
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține clorhidrat de topotecan echivalent cu topotecan 0,25 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

10 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capsulele HYCAMTIN nu trebuie sparte sau sfărâmate.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra blisterul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

ATENȚIE: Medicament citotoxic, instrucțiuni speciale de manipulare (vezi Prospect).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/027/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

hycamtin 0,25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HYCANTIN 0,25 mg capsule
topotecan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HYCANTIN 1 mg capsule
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține clorhidrat de topotecan echivalent cu topotecan 1 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

10 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Capsulele HYCANTIN nu trebuie sparte sau sfărâmate.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra blisterul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

ATENȚIE: Medicament citotoxic, instrucțiuni speciale de manipulare (vezi Prospect).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/96/027/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

hycamtin 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HYCAMTIN 1 mg capsule
topotecan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Hycamtin 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Hycamtin 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hycamtin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Hycamtin
3. Cum se utilizează Hycamtin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hycamtin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1 Ce este Hycamtin și pentru ce se utilizează

Hycamtin ajută la distrugerea tumorilor. Medicul sau asistenta vă va administra medicamentul în spital, sub formă de perfuzie intravenoasă (prin picurare).

Hycamtin este utilizat pentru tratarea:

- **cancerului ovarian și a cancerului pulmonar cu celule mici** care au recidivat după chimioterapie.
- **cancerului de col uterin avansat** în cazul în care operația sau tratamentul prin radioterapie nu este posibil. În tratamentul cancerului de col uterin, Hycamtin este asociat cu un alt medicament numit *cisplatină*.

Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă terapia cu Hycamtin este mai bună decât tratamentul cu medicamentele chimioterapice inițiale.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Hycamtin

Nu trebuie să vi se administreze Hycamtin

- dacă sunteți alergic la topotecan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă alăptați.
- dacă numărul celulelor sanguine este prea mic. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la acest lucru, pe baza rezultatelor ultimelor dumneavoastră analize de sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați acest medicament, medicul dumneavoastră trebuie să știe:

- dacă aveți orice probleme renale sau hepatice. Este posibil ca doza de Hycamtin pe care o primiți să necesite modificări.

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea” de mai jos.
 - dacă intenționați să deveniți tată. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea” de mai jos.
- Spuneți medicului dumneavoastră** dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Hycamtin împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv preparate pe bază de plante sau medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Reamintiți-vă să îi spuneți medicului dacă începeți să luați orice alte medicamente în timp ce urmați tratament cu Hycamtin.

Sarcina și alăptarea

Hycamtin nu se recomandă femeilor gravide. Acesta poate avea efecte dăunătoare asupra copilului conceput înainte, în timpul sau imediat după tratament. Trebuie să utilizați măsuri eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Hycamtin și timp de 6 luni după finalizarea tratamentului. Cereți sfatul medicului dumneavoastră. Nu încercați să rămâneți gravidă înainte ca medicul dumneavoastră să vă informeze că acest lucru se poate face în siguranță.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri eficiente de contracepție și să nu conceapă un copil în timp ce li se administrează Hycamtin și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului. Pacienții de sex masculin care doresc să devină părinți trebuie să ceară medicului sfaturi privind planificarea familială sau despre tratament. Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă pe perioada tratamentului dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați dacă sunteți în tratament cu Hycamtin. Nu reluați alăptarea până când medicul nu vă spune că puteți face acest lucru în siguranță.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Hycamtin poate să vă facă să vă simțiți obosit. Dacă vă simțiți obosit sau slăbit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

Hycamtin conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Dacă medicul dumneavoastră utilizează o soluție salină obișnuită pentru a dilua Hycamtin, atunci doza de sodiu primită este mai mare.

3. Cum să utilizați Hycamtin

Doza de Hycamtin care vi se administrează este stabilită de medicul dumneavoastră și depinde de :

- cât de mare este corpul dumneavoastră (suprafața corporală măsurată în metri pătrați)
- rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului
- boala tratată.

Doza uzuală

- **Cancerul ovarian și cancerul pulmonar cu celule mici:** 1,5 mg pe m² de suprafață corporală și zi. Tratamentul vi se va administra o dată pe zi, timp de 5 zile. În mod normal, această schemă de tratament va fi repetată la interval de 3 săptămâni.
- **Cancerul de col uterin:** 0,75 mg pe m² de suprafață corporală și zi. Tratamentul vi se va administra o dată pe zi, timp de 3 zile. În mod normal, această schemă de tratament va fi repetată la interval de 3 săptămâni.

În tratamentul cancerului de col uterin, Hycamtin este asociat cu un alt medicament, denumit cisplatină. Medicul dumneavoastră va determina doza corectă de cisplatină. Tratamentul poate fi diferit, în funcție de rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge efectuate periodic.

Cum se administrează Hycamtin

Medicul sau asistenta vă va administra Hycamtin, în braț, sub formă de perfuzie pe o durată de 30 minute.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave: informați-vă medicul

- Aceste reacții adverse foarte frecvente pot apărea la **mai mult de 1 din 10 pacienți** tratați cu Hycamtin: **Semne de infecție**. Hycamtin poate reduce numărul de globule albe și poate reduce rezistența dumneavoastră la infecții. Aceasta vă poate pune chiar viața în pericol. Semnele includ:
 - febră
 - deteriorare gravă a stării generale
 - simptome de infecție locală, cum ar fi dureri de gât sau tulburări urinare (de exemplu: senzație de usturime la urinat, care poate fi simptom de infecție urinară).
- Durerile ocazionale severe de stomac, cu febră și posibil diaree (rareori cu sânge) pot fi semne ale inflamației intestinului (*colită*).

Această reacție adversă **rară** poate afecta **până la 1 din 1000 de pacienți** tratați cu Hycamtin:

- **Inflamația plămânilor** (*boală pulmonară interstițială*): Riscul este crescut dacă aveți deja o boală de plămâni, plămânii v-au fost supuși tratamentului cu radiații sau ați luat anterior medicamente care au provocat probleme pulmonare. Simptomele includ:
 - dificultate în respirație
 - tuse
 - febră.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre simptomele acestor boli, deoarece poate fi necesară spitalizarea.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot să apară la **mai mult de 1 din 10** pacienți tratați cu Hycamtin:

- Stare generală de slăbiciune și oboseală (*anemie* temporară). Uneori, din acest motiv este posibil să aveți nevoie de transfuzii de sânge.
- Vânătași sau sângerări neobișnuite, determinate de o scădere a numărului de celule responsabile de coagularea sângelui. Această situație poate duce la apariția de sângerări severe în urma unor traumatisme relativ mici ca de exemplu tăieturi minore. Rar poate duce la sângerare mult mai severă (*hemoragie*). Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră pentru a primi sfaturi despre cum să reduceți la minim riscul de sângerare.
- Scădere în greutate și pierderea poftei de mâncare (*anorexie*); oboseală; slăbiciune.
- Greață (senzație de rău), vărsături (stare de rău); diaree; dureri de stomac; constipație.
- Inflamație și ulcere ale cavității bucale, limbii sau gingiilor.
- Temperatură mare (febră).
- Căderea părului.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot să apară **până la 1 din 10** pacienți tratați cu Hycamtin:

- Alergii sau reacții de *hipersensibilitate* (incluzând apariția unei erupții trecătoare pe piele).
- Îngălbenirea pielii.
- Stare de rău.
- Senzație de mâncărime.

Reacții adverse rare

Acestea pot să apară **până la 1 din 1000** de pacienți tratați cu Hycamtin:

- Reacții alergice grave sau reacții *anafilactice*.
- Umflare cauzată de acumularea de lichid (*angioedem*).
- Durere ușoară și inflamație la locul de injectare.
- Erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii (*urticarie*).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

Frecvența unora dintre reacțiile adverse nu este cunoscută (evenimentele provenite din raportări spontane și frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Durere severă de stomac, greață, vărsături cu sânge, scaune negre sau cu sânge (simptome posibile ale perforației gastro-intestinale).
- Ulcerații la nivelul furii, dificultate la înghițire, durere abdominală, greață, vărsături, diaree, scaune cu sânge (semne și simptome posibile ale inflamației mucoasei gurii, stomacului și/sau intestinelor [inflamația mucoaselor]).

Dacă sunteți tratată pentru cancer de col uterin, pot apărea reacții adverse de la alt medicament (*cisplatină*) care vi se administrează împreună cu Hycamtin. Aceste reacții adverse sunt descrise în prospectul pentru cisplatină.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă **medicului dumneavoastră sau farmacistului**. Acestea includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hycamtin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament este de folosință unică. După deschidere, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Dacă reconstituirea și diluarea sunt efectuate în condiții strict aseptice (de exemplu, boxă cu flux laminar de aer) medicamentul trebuie utilizat (perfuzarea finalizată) în maximum 24 ore, dacă este păstrat la temperaturi de 2°C – 8°C după prima deschidere a flaconului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hycamtin

- **Substanța activă este** topotecan. Fiecare flacon conține topotecan 1 mg sau 4 mg topotecan (sub formă de clorhidrat).
- **Celelalte componente sunt:** acid tartric (E334), manitol (E421), acid clorhidric (E507) și hidroxid de sodiu.

Cum arată Hycamtin și conținutul ambalajului

Hycamtin este furnizat sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă intravenoasă.

Medicamentul este disponibil în ambalaje care conțin fie 1 fie 5 flacoane din sticlă; fiecare flacon conține topotecan 1 mg sau 4 mg.

Înainte de administrarea în perfuzie, pulberea trebuie reconstituită și apoi diluată.

Pulberea conținută în flacon furnizează 1 mg de substanță activă pe ml de soluție în cazul preparării conform recomandărilor.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenia

Fabricantul

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Germania

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Italia

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru reconstituire, păstrare și eliminare a Hycamtin

Reconstituirea

Hycamtin 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituit cu 1,1 ml apă pentru preparate injectabile pentru a obține o soluție de topotecan 1 mg pe ml.

Hycamtin 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituit cu 4 ml apă pentru preparate injectabile pentru a obține o soluție de topotecan 1 mg pe ml.

Este necesară diluare suplimentară. Volumul respectiv de soluție preparată trebuie diluată **fie** cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% m/v **sau** soluție perfuzabilă de glucoză 5% m/v până la o concentrație finală între 25 și 50 micrograme pe ml.

Păstrarea soluției preparate

Medicamentul trebuie utilizat imediat după ce este pregătit pentru perfuzie. Dacă prepararea s-a efectuat în condiții stricte de asepsie, perfuzia cu Hycamtin poate fi administrată complet în următoarele 12 ore dacă este păstrat la temperatura camerei (sau 24 de ore, dacă este păstrat la 2-8°C).

Instrucțiuni pentru manipularea și eliminarea Hycamtin

Trebuie aplicate procedurile obișnuite pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase, și anume:

- Personalul medical trebuie instruit în ceea ce privește prepararea soluției.
- Femeile gravide din cadrul personalului medical nu vor manipula acest medicament.
- Personalul medical care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul preparării soluției îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie strânse în saci de deșeuri cu risc crescut pentru a fi incinerate la temperatură mare.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.

Prospect: Informații pentru utilizator

Hycamtin 0,25 mg capsule
Hycamtin 1 mg capsule
topotecan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hycamtin și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Hycamtin
3. Cum să luați Hycamtin
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hycamtin
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Hycamtin și pentru ce se utilizează

Hycamtin ajută la distrugerea tumorilor.

Hycamtin este utilizat pentru tratarea cancerului pulmonar cu celule mici care a recidivat după chimioterapie.

Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă terapia cu Hycamtin este mai bună decât tratamentul cu medicamentele chimioterapice inițiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Hycamtin

Nu luați Hycamtin

- dacă sunteți alergic la topotecan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
 - dacă alăptați.
 - dacă numărul celulelor sanguine este prea mic. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la acest lucru, pe baza rezultatelor ultimelor dumneavoastră analize de sânge.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați acest medicament, medicul dumneavoastră trebuie să știe:

- dacă aveți orice probleme renale sau hepatice. Este posibil ca doza de Hycamtin pe care o primiți să necesite modificări.
- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea” de mai jos.
- dacă intenționați să deveniți tată. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea” de mai jos.

Hycamtin împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv preparate pe bază de plante sau medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Este posibil să existe un risc mai mare de a avea reacții adverse decât în mod obișnuit dacă sunteți, de asemenea, tratat cu ciclosporină A. Veți fi atent supravegheat dacă administrați simultan aceste două medicamente.

Reamintiți-vă să îi spuneți medicului dacă începeți să luați orice alte medicamente în timp ce urmați tratament cu Hycamtin.

Sarcina și alăptarea

Hycamtin nu se recomandă femeilor gravide. Acesta poate avea efecte dăunătoare asupra copilului conceput înainte, în timpul sau imediat după tratament. Trebuie să utilizați măsuri eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Hycamtin și timp de 6 luni după finalizarea tratamentului. Cereți sfatul medicului dumneavoastră. Nu încercați să rămâneți gravidă înainte ca medicul dumneavoastră să vă informeze că acest lucru se poate face în siguranță.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri eficiente de contracepție și să nu conceapă un copil în timp ce li se administrează Hycamtin și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului. Pacienții de sex masculin care doresc să devină părinți trebuie să ceară medicului sfaturi privind planificarea familială sau despre tratament. Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă pe perioada tratamentului dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați dacă sunteți în tratament cu Hycamtin. Nu reluați alăptarea până când medicul nu vă spune că puteți face acest lucru în siguranță.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Hycamtin poate să vă facă să vă simțiți obosit. Dacă vă simțiți obosit sau slăbit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Hycamtin

Acest medicament conține o cantitate mică de etanol (alcool etilic).

3. Cum să luați Hycamtin

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Capsula(ele) trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate.

Doza (numărul de capsule) de Hycamtin care vi se administrează este stabilită de medicul dumneavoastră și depinde de :

- cât de mare este corpul dumneavoastră (suprafața corporală măsurată în metri pătrați)
- rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului
- boala tratată.

Numărul de capsule prescrise de medicul dumneavoastră, trebuie înghițite întregi, o dată pe zi, timp de 5 zile.

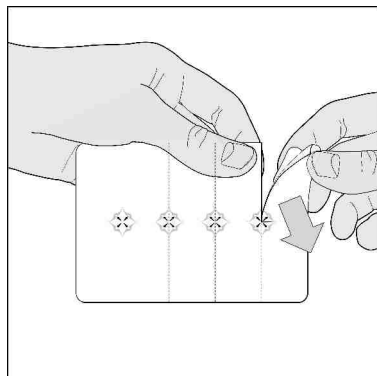
Capsulele de Hycamtin nu trebuie deschise sau sfărâmate. Dacă capsulele sunt sparte sau curg trebuie imediat să vă spălați pe mâini foarte bine cu apă și săpun. Dacă substanța din interior v-a intrat în ochi, spălați-vă imediat pe ochi, cu grijă, sub un jet continuu de apă, timp de cel puțin 15 minute.

Adresați-vă medicului/personalului medical după contactul medicamentului cu ochii sau dacă vă apar erupții pe piele.

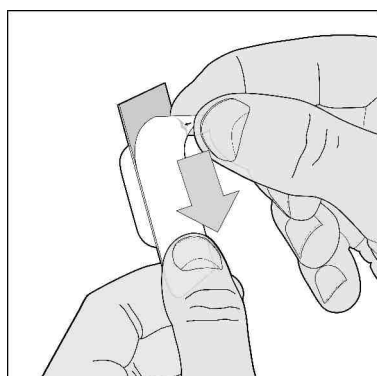
Extragerea unei capsule

Aceste capsule sunt ambalate într-un ambalaj special, care îi împiedică pe copii să le scoată.

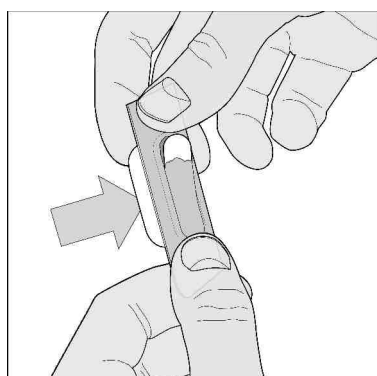
1. Separați o capsulă: rupeți de-a lungul liniei punctate pentru a desprinde o capsulă din alveola de blister.



2. Desprindeți stratul exterior ce acoperă alveola: pornind de la colțul colorat, ridicați și desprindeți stratul care acoperă alveola.



3. Împingeți capsula: împingeți ușor un capăt al capsulei prin folie.



Dacă luați mai mult decât trebuie din Hycamtin

Adresați-vă imediat medicului sau farmacistului dacă ați luat prea multe capsule sau dacă medicamentul a fost înghițit accidental de către un copil.

Dacă uitați să luați Hycamtin

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Trebuie doar să luați doza următoare la momentul programat.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave: informați-vă medicul

Aceste reacții adverse **foarte frecvente** pot să apară la **mai mult de 1 din 10 pacienți** tratați cu Hycamtin:

- **Semne de infecție.** Hycamtin poate reduce numărul de globule albe din sânge și poate reduce rezistența dumneavoastră la infecții. Aceasta vă poate pune chiar viața în pericol. Semnele includ :
 - febră
 - deteriorarea gravă a stării generale
 - simptome de infecție locală, cum ar fi dureri în gât sau tulburări urinare (de exemplu: senzație de usturime la urinat, care poate fi simptom de infecție urinară).
- **Diaree.** Aceasta poate fi gravă. Dacă aveți mai mult de 3 episoade de diaree pe zi, trebuie să vă contactați imediat medicul.
- Durerile ocazionale severe de stomac, cu febră și posibil diaree (rareori cu sânge) pot fi semne ale inflamației intestinului (*colită*).

Această reacție adversă **rară** poate afecta **până la 1 din 1000 de pacienți** tratați cu Hycamtin:

- **Inflamația plămânilor** (*boală pulmonară interstițială*): Riscul este crescut dacă aveți deja o boală de plămâni, plămânii v-au fost supuși tratamentului cu radiații sau ați luat anterior medicamente care au provocat probleme pulmonare. Simptomele includ:
 - dificultate în respirație
 - tuse
 - febră.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre simptomele acestor boli, deoarece poate fi necesară spitalizarea.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot să apară la **mai mult de 1 din 10 pacienți** tratați cu Hycamtin :

- Stare generală de slăbiciune și oboseală (*anemie* temporară). Uneori, din acest motiv este posibil să aveți nevoie de transfuzii de sânge.
- Vânătași sau sângerări neobișnuite, determinate de o scădere a numărului de celule responsabile de coagularea sângelui. Această situație poate duce la apariția de sângerări severe în urma unor traumatisme relativ mici ca de exemplu tăieturi minore. Rar poate duce la sângerare mult mai severă (*hemoragie*). Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră pentru a primi sfaturi despre cum să reduceți la minim riscul de sângerare.
- Scădere în greutate și pierderea poftei de mâncare (*anorexie*); oboseală; slăbiciune.
- Greață (senzație de rău), vărsături (stare de rău).
- Căderea părului.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot să apară **până la 1 din 10 pacienți** tratați cu Hycamtin :

- Alergii sau reacții de *hipersensibilitate* (incluzând apariția unei erupții trecătoare pe piele).
- Inflamație și ulcere ale cavității bucale, limbii sau gingiilor.
- Temperatură mare (febră).

- Dureri de stomac, constipație, indigestie.
- Stare de rău.
- Senzație de mâncărime.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot să apară **până la 1 din 100 pacienți** tratați cu Hycamtin:

- Colorarea în galben a pielii.

Reacții adverse rare

Acestea pot să apară **până la 1 din 1000 pacienți** tratați cu Hycamtin:

- Reacții alergice severe sau reacții *anafilactice*.
- Umflare cauzată de acumularea de lichid (*angioedem*).
- Erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii (*urticarie*).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

Frecvența unora dintre reacțiile adverse nu este cunoscută (evenimentele provenite din raportări spontane și frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Durere severă de stomac, greață, vărsături cu sânge, scaune negre sau cu sânge (simptome posibile ale perforației gastro-intestinale).
- Ulcerații la nivelul furii, dificultate la înghițire, durere abdominală, greață, vărsături, diaree, scaune cu sânge (semne și simptome posibile ale inflamației mucoasei gurii, stomacului și/sau intestinelor [inflamația mucoaselor]).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă **medicului dumneavoastră sau farmacistului**. Acestea includ orice reacții adverse posibile nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hycamtin

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se ține blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hycamtin

- **Substanța activă este** topotecan. Fiecare capsulă conține topotecan 0,25 mg sau 1 mg (sub formă de clorhidrat).
- **Celelalte componente sunt:** ulei vegetal hidrogenat, gliceril monostearat, gelatină, dioxid de titan (E171), și doar pentru capsulele de 1 mg, oxid roșu de fer (E172). Capsulele sunt

inscripționate cu cerneală neagră care conține oxid negru de fer (E172), shellac, etanol anhidru, propilen glicol, alcool izopropilic, butanol, soluție concentrată de amoniac și hidroxid de potasiu.

Cum arată Hycamtin și conținutul ambalajului

Hycamtin capsule de 0,25 mg au culoare alb până la alb-gălbui și sunt inscripționate cu „Hycamtin” și „0,25 mg”.

Hycamtin capsule de 1 mg au culoare roz și sunt inscripționate cu „Hycamtin” și „1 mg”.

Hycamtin capsule 0,25 și 1 mg este disponibil în ambalaje care conțin 10 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

КЧТ Сандоз България

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Na Pankráci 1724/129

CZ-140 00, Praha 4

Tel: +420 225 775 111

office.cz@ sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 København S

Tlf: +45 6395 1000

info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG

Industriestr. 25

D-83607 Holzkirchen

Tel: +49 8024 908-0

service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Pärnu mnt 105

EE – 11312 Tallinn

Tel: +372 6652405

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

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Bartók Béla út 43-47

H-1114 Budapest

Tel: +36 1 430 2890

Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovskova 57

SI-1000 Ljubljana

Slovenia

Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.

Veluwezoom 22

NL-1327 AH Almere

Tel: +31 (0)36 5241600

info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 København S

Danmark

Tlf: +45 6395 1000

info.norge@sandoz.com

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.