

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HYCAMTIN 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
HYCAMTIN 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

HYCAMTIN 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).

Το σύνολο του περιεχομένου σε δραστική ουσία του φιαλιδίου παρέχει 1 mg ανά ml δραστικής ουσίας όταν ανασυσταθεί σύμφωνα με τις οδηγίες.

HYCAMTIN 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).

Το σύνολο του περιεχομένου σε δραστική ουσία του φιαλιδίου παρέχει 1 mg ανά ml δραστικής ουσίας όταν ανασυσταθεί σύμφωνα με τις οδηγίες.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ελαφρά κίτρινη έως πρασινωπή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία

- ασθενών με μεταστατικό καρκίνο της ωοθήκης κατόπιν αποτυχίας της θεραπείας πρώτης εκλογής ή μεταγενέστερης θεραπείας.
- ασθενών με υποτροπή μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC) για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με το σχήμα πρώτης γραμμής δεν θεωρείται κατάλληλη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η τοποτεκάνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας υποτροπιάζοντα μετά από ακτινοθεραπεία και για ασθενείς με νόσο Σταδίου IVB. Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε σισπλατίνη χρειάζονται ένα παρατεταμένο διάστημα χωρίς θεραπεία για να αξιολογηθεί η θεραπεία του συνδυασμού (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της τοποτεκάνης θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η τοποτεκάνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ιατρού, έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

Όταν η τοποτεκάνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, πρέπει να συμβουλευόνται οι ολοκληρωμένες συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης.

Πριν τη χορήγηση του πρώτου κύκλου τοποτεκάνης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν τιμή εκκίνησης του αριθμού ουδετεροφίλων $\geq 1,5 \times 10^9/l$, του αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και επίπεδο αιμοσφαιρίνης $\geq 9 \text{ g/dl}$ (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

Καρκίνος των ωοθηκών και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι $1,5 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος ανά ημέρα χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω των 30 λεπτών ημερησίως, επί πέντε διαδοχικές ημέρες και με μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων μεταξύ της έναρξης κάθε κύκλου. Εάν η θεραπευτική αγωγή είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να συνεχισθεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Επόμενες δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης $\geq 9 \text{ g/dl}$ (μετά από μετάγγιση αίματος, εάν είναι απαραίτητο).

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση τοποτεκάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. G-CSF) ή μείωση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετεροφίλων.

Εάν επιλεγθεί η μείωση της δόσης για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά $0,25 \text{ mg/m}^2$ έως $1,25 \text{ mg/m}^2$ /ημέρα (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο $1,0 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως, εάν είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις θα πρέπει επίσης να μειωθούν, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από $25 \times 10^9/l$. Σε κλινικές μελέτες, η τοποτεκάνη διεκόπητο εάν η δόση είχε μειωθεί σε $1,0 \text{ mg/m}^2$ /ημέρα και απαιτείτο περαιτέρω μείωση της δόσης για τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Καρκίνος του τραχήλου

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι $0,75 \text{ mg/m}^2$ /ημέρα χορηγούμενη ως μία 30λεπτη ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1, 2 και 3. Η σισπλατίνη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 σε δόση 50 mg/m^2 /ημέρα μετά την δόση της τοποτεκάνης. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για έξι σχήματα ή μέχρι εξέλιξης της νόσου.

Επόμενες δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$ και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης $\geq 9 \text{ g/dl}$ (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση τοποτεκάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. G-CSF) ή μείωση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετεροφίλων.

Εάν επιλεγθεί η μείωση της δόσης για ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$ επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 20% σε $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ για τα επόμενα σχήματα, (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο $0,45 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως, εάν είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις πρέπει αρχικά να μειωθούν εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων πέφτει κάτω από $25 \times 10^9/l$.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Μονοθεραπεία (καρκίνος των ωθηκών και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα):

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία με τη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $< 20 \text{ ml/min}$). Η χρήση της τοποτεκάνης σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο των ωθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 39 ml/min είναι $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ για πέντε συνεχόμενες ημέρες.

Συνδυασμένη θεραπεία (καρκίνος του τραχήλου):

Σε κλινικές μελέτες με συνδυασμό τοποτεκάνης και σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου, η αγωγή άρχισε μόνο σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού μικρότερη ή ίση του $1,5 \text{ mg/dl}$. Εάν κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας τοποτεκάνης/σισπλατίνης, η κρεατινίνη ορού υπερβεί τα $1,5 \text{ mg/dl}$, συνιστάται η αναφορά στις ολοκληρωμένες συνταγογραφικές πληροφορίες για βοήθεια ως προς την μείωση της δόσης/συνέχιση της σισπλατίνης. Εάν διακοπεί η σισπλατίνη, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με συνέχιση της μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού μεταξύ $1,5$ και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ για πέντε ημέρες κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση της τοποτεκάνης. Εντούτοις τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη σύσταση δοσολογίας για αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4)

Η εμπειρία με τη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού $< 10 \text{ mg/dl}$) λόγω κύρωσης είναι ανεπαρκής. Η χρήση της τοποτεκάνης δεν συνιστάται σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία

Τρόπος χορήγησης

Η τοποτεκάνη πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τα έκδοχα.
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου, γεγονός που καταμαρτυρείται από τιμή εκκίνησης πριν τη θεραπεία του αριθμού ουδετερόφιλων, $<1, \times 10^9/l$ και/ή του αριθμού των αιμοπεταλίων $<100 \times 10^9/l$.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αιματολογική τοξικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη και θα πρέπει να προσδιορίζεται τακτικά το πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.2).

Όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μυελοκαταστολή. Μυελοκαταστολή που οδήγησε σε σήψη και σε θάνατο λόγω της σήψης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η επαγόμενη από την τοποτεκάνη ουδετεροπενία, μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενική κολίτιδα. Θάνατοι από ουδετεροπενική κολίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με τοποτεκάνη. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πυρετό, ουδετεροπενία και ένα συμβατό πρότυπο κοιλιακού άλγους, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ουδετεροπενικής κολίτιδας.

Η τοποτεκάνη έχει συσχετισθεί με αναφορές για διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΝ), ορισμένες από τις οποίες υπήρξαν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8). Υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ιστορικό ΔΠΝ, ίνωση, καρκίνο του πνεύμονα, θωρακική έκθεση σε ακτινοβολία και χρήση πνευμονοτοξικών ουσιών και/ή παραγόντων ενεργοποίησης αποικιών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ΔΠΝ (π.χ βήχας, πυρετός δύσπνοια και/ή υποξία) και η τοποτεκάνη πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί νέα διάγνωση ΔΠΝ.

Η τοποτεκάνη ως μονοθεραπεία και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη σχετίζονται συχνά με κλινικά σχετική θρομβοκυττοπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται το HYCAMTIN, π.χ αν εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όγκων.

Όπως είναι αναμενόμενο, ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (PS >1) παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης και αυξημένη εμφάνιση επιπλοκών, όπως πυρετός, λοίμωξη και σήψη (βλ. παράγραφο 4.8). Η προσεκτική αξιολόγηση της κατάστασης κατά το χρόνο που χορηγείται η θεραπεία είναι σημαντική, ώστε να διασφαλισθεί ότι η κατάσταση των ασθενών δεν επιδεινώνεται σε PS 3.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με βαρεία νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης $<20 \text{ ml/min}$) ή με βαρεία ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl), που οφείλεται σε κίρρωση. Η χρήση της τοποτεκάνης σε αυτές τις ομάδες ασθενών δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη 1,5 mg/m²/ημέρα για πέντε ημέρες, κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση της κάθαρσης της τοποτεκάνης. Ωστόσο υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να επιτρέψουν τη δοσολογική σύσταση σε αυτήν την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί *in vivo* φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ανθρώπους.

Η τοποτεκάνη δεν αναστέλλει τη δράση των ενζύμων του P450 στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.2). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη με χρήση ενδοφλέβιας οδού χορήγησης, η σύγχρονη χορήγηση γρανισετρόνης, ονδασετρόνης, μορφίνης ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολικής τοποτεκάνης (ενεργού και μη ενεργού μορφής).

Όταν συνδυάζεται η τοποτεκάνη με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, μπορεί να απαιτείται μείωση των δόσεων και των δύο φαρμάκων για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα. Πάντως όταν συνδυάζεται με παράγοντες πλατίνας, υπάρχει μια διακριτή αλληλεπίδραση που εξαρτάται από την αλληλουχία ανάλογα αν ο παράγων της πλατίνας χορηγείται την ημέρα 1 ή 5 της χορήγησης τοποτεκάνης. Εάν η σισπλατίνη ή η καρβοπλατίνη χορηγείται την ημέρα 1 της χορήγησης τοποτεκάνης, πρέπει ο κάθε παράγοντας να δίδεται σε χαμηλότερη δόση για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα συγκριτικά με τη δόση κάθε παράγοντα που μπορεί να δοθεί αν ο παράγων της πλατίνας δοθεί την ημέρα 5 της χορήγησης τοποτεκάνης.

Όταν χορηγήθηκε τοποτεκάνη (0,75 mg/m²/ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες) και σισπλατίνη (60 mg/m²/ημέρα την ημέρα 1) σε 13 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση του AUC (12%, n = 9) και της C_{max} (23%, n = 11) την ημέρα 5. Η αύξηση αυτή θεωρείται απίθανο να έχει κλινική σημασία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Σε προκλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί, ότι η τοποτεκάνη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσπλασίες (βλ. παράγραφο 5.3). Όπως με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και επομένως οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη.

Όπως με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, οι ασθενείς που λαμβάνουν τοποτεκάνη πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτοί ή οι σύντροφοι τους πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο.

Κύηση

Εάν η τοποτεκάνη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη, η ασθενής πρέπει να προειδοποιείται για τους δυνητικούς κινδύνους προς το έμβρυο.

Θηλασμός

Η χορήγηση της τοποτεκάνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν η τοποτεκάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε επίμυες δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η τοποτεκάνη έχει γονοτοξική δράση και δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο επιδράσεων στη γονιμότητα, συμπεριλαμβανομένης της ανδρικής γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, εάν το αίσθημα της κόπωσης και η αδυναμία επιμένουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια μελετών για τον καθορισμό της δόσης, που περιελάμβαναν 523 ασθενείς με υποτροπή του καρκίνου των ωοθηκών και 631 ασθενείς με υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα βρέθηκε ότι η τοξικότητα που περιορίζει τη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη είναι αιματολογικής φύσεως. Η τοξικότητα ήταν προβλέψιμη και αναστρέψιμη. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αθροιστικής αιματολογικής ή μη αιματολογικής τοξικότητας.

Το προφίλ ασφάλειας της τοποτεκάνης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε κλινικές μελέτες καρκίνου του τραχήλου είναι σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε με τη μονοθεραπεία τοποτεκάνης. Η συνολική αιματολογική τοξικότητα είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη, συγκριτικά με μονοθεραπεία τοποτεκάνης, αλλά υψηλότερη από ότι μόνο με σισπλατίνη.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν όταν η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ωστόσο αυτές οι καταστάσεις παρατηρήθηκαν με μονοθεραπεία σισπλατίνης και δεν αποδίδονται στην τοποτεκάνη. Πρέπει να συμβουλευονται οι συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της σισπλατίνης.

Τα ολοκληρωμένα δεδομένα ασφαλείας για την μονοθεραπεία με τοποτεκάνη παρουσιάζονται παρακάτω:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω, ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και απόλυτη συχνότητα (όλα τα αναφερθέντα περιστατικά). Η συχνότητα περιγράφεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα υπάρχοντα στοιχεία).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη
Συχνές	Σήψη ¹
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία (βλ. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος), θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, λευκοπενία
Συχνές	Πανκυτταροπενία
Μη γνωστές	Σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με θρομβοκυτταροπενία)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	Αντίδραση υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου εξανθήματος
Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, ορτικάρια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Ανορεξία (η οποία μπορεί να είναι σοβαρή)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Σπάνιες	Διάμεση πνευμονοπάθεια (ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες)

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος και διάρροια (τα οποία μπορεί όλα να είναι σοβαρά), δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ² , βλεννογονίτιδα
Μη γνωστές	Γαστρεντερική διάτρηση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Αλωπεκία
Συχνές	Κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία, εξασθένιση, κόπωση
Συχνές	Κακουχία
Πολύ σπάνιες	Εξαγγείωση ³
Μη γνωστές	Φλεγμονή των βλεννογόνων
¹ Θάνατοι που οφείλονται σε σήψη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη (βλ παράγραφο 4.4). ² Η ουδετεροπενική κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου ουδετεροπενικής κολίτιδας, έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται ως επιπλοκή της προκαλούμενης από τοποτεκάνη ουδετεροπενίας (βλ παράγραφο 4.4). ³ Οι αντιδράσεις ήταν ήπιες και γενικά δεν απαιτούσαν ειδική θεραπεία.	

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω δυνητικά μπορεί να εμφανισθούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς πτωχή γενική κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες που σχετίζονται με τις αιματολογικές και τις μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και παρατίθενται παρακάτω αντιπροσωπεύουν τις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρείται ότι σχετίζονται/πιθανώς σχετίζονται με τη θεραπεία με τοποτεκάνη.

Αιματολογικές

Ουδετεροπενία

Σοβαρή (αριθμός ουδετερόφιλων $<0,5 \times 10^9/l$) κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου στο 55% των ασθενών με διάρκεια \geq των επτά ημερών στο 20% και συνολικά στο 77% των ασθενών (39% των κύκλων χορήγησης). Σε συνδυασμό με σοβαρή ουδετεροπενία, πυρετός ή λοίμωξη εμφανίστηκε στο 16% των ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και συνολικά στο 23 % των ασθενών (6% των κύκλων χορήγησης). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν εννέα ημέρες και η μέση διάρκειά της επτά ημέρες. Σοβαρή ουδετεροπενία διήρκεσε πάνω από επτά ημέρες στο 11% των κύκλων χορήγησης συνολικά. Από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή κατά τις κλινικές μελέτες (συμπεριλαμβανομένων τόσο αυτών με σοβαρή ουδετεροπενία, όσο και εκείνων που δεν ανέπτυξαν σοβαρή ουδετεροπενία), το 11% (στο 4% των κύκλων χορήγησης) ανέπτυξε πυρετό και 26% (στο 9% των κύκλων χορήγησης) παρουσίασε λοίμωξη. Επιπρόσθετα, 5% από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή (στο 1% των κύκλων χορήγησης) παρουσίασε σήψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβοκυτταροπενία

Σοβαρή (αιμοπετάλια $<25 \times 10^9/l$) στο 25% των ασθενών (στο 8% των κύκλων χορήγησης). Μέτρια (αιμοπετάλια μεταξύ $25,0$ και $50,0 \times 10^9/l$) στο 25 % των ασθενών (στο 15% των κύκλων χορήγησης). Ο μέσος χρόνος για την εμφάνιση σοβαρής θρομβοκυτταροπενίας ήταν η 15η ημέρα και η μέση διάρκεια ήταν πέντε ημέρες. Στο 4% των κύκλων χορήγησης δόθηκε μετάγγιση αιμοπεταλίων. Αναφορές σημαντικών επιπτώσεων που να συνδέονται με τη θρομβοκυτταροπενία περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών λόγω αιμοραγούντων όγκων δεν ήταν συχνές.

Αναιμία

Μέτρια έως σοβαρή (Hb ίση ή μικρότερη από 8,0 g/dl) στο 37% των ασθενών (στο 14% των κύκλων χορήγησης). Μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων χορηγήθηκαν στο 52% των ασθενών (στο 21% των κύκλων χορήγησης).

Μη Αιματολογικές

Συχνά αναφερόμενες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικές, όπως ναυτία (52%), έμετος (32%) και διάρροια (18%), δυσκοιλιότητα (9%) και βλεννογονίτιδα (14%). Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής (Βαθμός 3 ή 4) ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και βλεννογονίτιδας ήταν 4, 3, 2 και 1%, αντιστοίχως.

Ήπιο κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών.

Κόπωση παρατηρήθηκε στο 25% περίπου και αδυναμία στο 16% περίπου των ασθενών, ενόσω ελάμβαναν τοποτεκάνη. Σοβαρή Βαθμός 3 ή 4) κόπωση και εξασθένηση παρουσιάστηκαν και οι δύο με συχνότητα 3%.

Ολική ή εκσεσημασμένη αλωπεκία παρατηρήθηκε στο 30% των ασθενών και μερική αλωπεκία στο 15% των ασθενών.

Άλλα σοβαρά φαινόμενα που εμφανίστηκαν σε ασθενείς και θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται ή πιθανώς σχετίζονται με την αγωγή με τοποτεκάνη ήταν ανορεξία (12%), κακουχία (3%) και υπερχολερυθριναιμία (1%).

Αντιδράσεις υπερευαίσθησας που περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλακτικές αντιδράσεις, έχουν σπανίως αναφερθεί. Σε κλινικές μελέτες εξάνθημα οποιασδήποτε αιτιολογίας αναφέρθη στο 4% των ασθενών και κνησμός στο 1,5% των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη (έως 10 φορές τη συνιστώμενη δόση) και καψάκια τοποτεκάνης (έως 5 φορές τη συνιστώμενη δόση). Τα σημεία και τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν μετά από υπερδοσολογία ήταν σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τοποτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι πρωταρχικές επιπλοκές της λήψης υπερβολικής δόσης είναι μυελοκαταστολή και βλεννογονίτιδα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα ηπατικά ένζυμα με υπερδοσολογία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας τοποτεκάνης. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συνιστάται από τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων, όπου αυτά είναι διαθέσιμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες; Κωδικός ATC: L01XX17

Μηχανισμός δράσης

Η αντινεοπλασματική δράση της τοποτεκάνης συνδέεται με την αναστολή της τοποϊσομεράσης-I, ενός ενζύμου που συμμετέχει άμεσα στην αντιγραφή του DNA, καθώς χαλαρώνει την αλυσίδα συστροφής του DNA, που ευρίσκεται μπροστά από την κινούμενη «περόνη αναδίπλωσης». Η τοποτεκάνη αναστέλλει την τοποϊσομεράση-I, σταθεροποιώντας το ομοιοπολικό σύμπλοκο του ενζύμου και της αποχωριζόμενης αλυσίδας του DNA, που αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν του καταλυτικού μηχανισμού. Η συνέπεια της αναστολής της τοποϊσομεράσης-I από την τοποτεκάνη σε κυτταρικό επίπεδο είναι η επαγωγή θραυσμάτων μονής αλυσίδας του DNA, συνδεδεμένων με πρωτεΐνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπή του καρκίνου των ωοθηκών

Σε μία συγκριτική μελέτη της τοποτεκάνης και της πακλιταξέλης σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών που είχαν αντιμετωπισθεί προηγουμένως με χημειοθεραπεία βασισμένη στο λευκόχρυσο (n = 112 και 114, αντίστοιχα), το ποσοστό ανταπόκρισης (με 95% CI) ήταν 20,5% (13%, 28%) έναντι 14% (8%, 20%) και ο μέσος χρόνος για εξέλιξη της νόσου ήταν 19 εβδομάδες έναντι 15 εβδομάδων (λόγος κινδύνου 0,7 [0,6, 1,0]), για την τοποτεκάνη και την πακλιταξέλη αντίστοιχα. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 62 εβδομάδες για την τοποτεκάνη έναντι 53 εβδομάδων για την πακλιταξέλη (λόγος κινδύνου 0,9 [0,6, 1,3]).

Το ποσοστό ανταπόκρισης σε ολόκληρο το πρόγραμμα ωοθηκικού καρκίνου (n = 392, όλες οι ασθενείς είχαν προηγουμένως αντιμετωπισθεί με σισπλατίνη ή σισπλατίνη και πακλιταξέλη) ήταν 16%. Σε κλινικές μελέτες, ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης ήταν 7,6-11,6 εβδομάδες. Σε ασθενείς ανθεκτικές στη θεραπεία ή με υποτροπή της νόσου εντός 3 μηνών από τη θεραπεία με σισπλατίνη (n = 186), το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 10%.

Αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με τη συνολική εικόνα ασφαλείας του φαρμάκου και ιδιαίτερα με την σοβαρή τοξικότητα από το αιμοποιητικό (βλ. παράγραφο 4.8).

Επί των δεδομένων που ελήφθησαν από 523 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που υποτροπίασε, διεξήχθη μία συμπληρωματική αναδρομική ανάλυση. Συνολικά, παρατηρήθηκαν 87 πλήρεις και εν μέρει ανταποκρίσεις, από τις οποίες 13 παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των κύκλων 5 και 6, ενώ 3 εμφανίστηκαν μετά. Από τις ασθενείς που έλαβαν περισσότερους από 6 κύκλους θεραπείας, το 91% ολοκλήρωσαν την μελέτη όπως είχε σχεδιασθεί ή υποβλήθηκαν σε θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου, με μόνο 3% αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Μία μελέτη Φάσης III (Μελέτη 478) συνέκρινε τον συνδυασμό τοποτεκάνης από το στόμα και βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (BSC) (n = 71) με την BSC μόνο (n = 70) σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή μετά από τη θεραπεία πρώτης γραμμής (μέσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου [TTP] από τη θεραπεία πρώτης γραμμής: 84 ημέρες για την τοποτεκάνη από το στόμα συν BSC, 90 ημέρες για την BSC μόνο) και για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Στην ομάδα από του στόματος τοποτεκάνης και BSC υπήξε στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα BSC μόνο (Log-rank p = 0,0104). Το μη διορθωμένο πηλίκο κινδύνου για την ομάδα της από του στόματος τοποτεκάνης και BSC έναντι της ομάδας BSC μόνο ήταν 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Η διαμεση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη συν BSC ήταν 25,9 εβδομάδες (95% C.I.: 18,3, 31,6) συγκριτικά με 13,9 εβδομάδες (95% C.I.: 11,1, 18,6) για ασθενείς που έλαβαν BSC μόνο (p = 0,0104).

Η αναφορά συμπτωμάτων από τους ασθενείς μέσω μη τυφλής αξιολόγησης κατέδειξε μια σταθερή τάση όφελους στα συμπτώματα του σχήματος από του στόματος τοποτεκάνης συν BSC.

Μια μελέτη Φάσης II (Μελέτη 065) και μια μελέτη Φάσης III (Μελέτη 396) διεξήχθησαν για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης τοποτεκάνης από το στόμα έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης τοποτεκάνης σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή ≥ 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωση ενός προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος (βλ. Πίνακα 1). Η από του στόματος και η ενδοφλέβια τοποτεκάνη συσχετίστηκαν με παρόμοια ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με υποτροπή ευαίσθητου SCLC στις αναφορές των συμπτωμάτων από τους ασθενείς με μία μη τυφλή κλίμακα αξιολόγησης στη κάθε μία από αυτές τις δύο μελέτες.

Πίνακας 1 Σύνοψη επιβίωσης, ποσοστού ανταπόκρισης και χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με SCLC που έλαβαν τοποτεκάνη από το στόμα ή ενδοφλεβίως

	Μελέτη 065		Μελέτη 396	
	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Μέση επιβίωση (εβδομάδες) (95% CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Ποσοστό ανταπόκρισης (%) (95% CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Μέσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες) (95% CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = συνολικός αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III, η οποία σύγκρινε ενδοφλέβια (IV) τοποτεκάνη με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και βινκριστίνη (CAV) σε ασθενείς με υποτροπή ευαίσθητου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, ο συνολικός ρυθμός ανταπόκρισης ήταν 24,3% για την τοποτεκάνη συγκριτικά με 18,3% για την ομάδα CAV. Ο μέσος χρόνος εξέλιξης ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες (13,3 εβδομάδες και 12,3 εβδομάδες αντίστοιχα). Η μέση επιβίωση για τις δύο ομάδες ήταν 25,0 και 24,7 αντίστοιχα. Ο λόγος κινδύνου ως προς την επιβίωση με τοποτεκάνη IV σχετικά με το CAV ήταν 1,04 (95% CI: 0,78, 1,40).

Ο βαθμός ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη στο συνδυασμένο πρόγραμμα μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (n = 480) για ασθενείς με υποτροπή της νόσου που ήταν ευαίσθητη στη θεραπεία πρώτης γραμμής, ήταν 20,2%. Η διάμεση επιβίωση ήταν 30,3 εβδομάδες (95% CI: 27,6, 33,4).

Σε ένα πληθυσμό ασθενών με ανθεκτικό μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν στη πρώτη θεραπεία), το ποσοστό ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη ήταν 4,0%.

Καρκίνος του τραχήλου

Σε μία τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη Φάσης III που έγινε από την Ομάδα Γυναικολογικής Ογκολογίας (GOG 0179), η τοποτεκάνη συν σισπλατίνη (n = 147) συγκρίθηκε με μόνο σισπλατίνη (n = 146) για τη θεραπεία ιστολογικά επιβεβαιωμένου επίμονου, υποτροποιάζοντος ή Σταδίου IVB καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όπου η χειρουργική αντιμετώπιση και/ή η ακτινοβολία δεν θεωρήθηκαν κατάλληλα. Η τοποτεκάνη συν σισπλατίνη είχαν στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση σχετικά με τη μονοθεραπεία με σισπλατίνη μετά τη ρύθμιση για προσωρινή ανάλυση (Λογαριθμική ταξινόμηση p = 0,033).

Πίνακας 2 Αποτελέσματα μελέτης Μελέτη GOG-0179

(ITT) Αρχικός πληθυσμός		
	Σισπλατίνη 50 mg/m² την ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες	Σισπλατίνη 50 mg/m² την ημέρα 1 + Τοποτεκάνη 0,75 mg/m² τις ημέρες 1-3, κάθε 21 ημέρες
Επιβίωση (μήνες)	(n = 146)	(n = 147)
Μέση (95% C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Λόγος κινδύνου (95% C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Λογαριθμική ταξινόμηση p-value	0,033	
Ασθενείς χωρίς προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη		
	Σισπλατίνη	Τοποτεκάνη/Σισπλατίνη
Επιβίωση (μήνες)	(n = 46)	(n = 44)
Μέση (95% C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Λόγος κινδύνου (95% C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Ασθενείς με προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη		
	Σισπλατίνη	Τοποτεκάνη/Σισπλατίνη
Επιβίωση (μήνες)	(n = 72)	(n = 69)
Μέση (95% C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Λόγος κινδύνου (95% C.I.)	0,85 (0,59, 1,21)	

Σε ασθενείς (n = 39) με υποτροπή εντός 180 ημερών μετά την χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη, η μέση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 4,6 μήνες (95% C.I.: 2,6, 6,1) έναντι 4,5 μηνών (95% C.I.: 2,9, 9,6) για το σκέλος της σισπλατίνης, με λόγο κινδύνου 1.15 (0,59, 2,23). Σε αυτούς τους ασθενείς (n = 102) με υποτροπή μετά από 180 ημέρες, η μέση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 9,9 μήνες (95% C.I.: 7, 12,6) έναντι 6,3 μηνών (95% C.I.: 4,9, 9,5) για το σκέλος της σισπλατίνης με λόγο κινδύνου 0,75 (0,49, 1,16).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τοποτεκάνη αξιολογήθηκε επίσης σε παιδιατρικό πληθυσμό; ωστόσο μόνο περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια είναι διαθέσιμα.

Σε μία ανοικτή μελέτη που περιελάμβανε παιδιά (n = 108, ηλικίας: βρέφη έως 16 ετών) με υποτροπιάζοντες ή εξελισσόμενους στερεούς όγκους, η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε δόση έναρξης 2,0 mg/m² χορηγούμενη ως 30λεπτη έγχυση για 5 ημέρες επαναλαμβανόμενη κάθε 3 εβδομάδες για έως ένα έτος εξαρτώμενο από την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι τύποι των όγκων που περιελήφθηκαν ήταν σάρκωμα Ewing/όγκοι από αρχέγονα νευροεξωδερματικά κύτταρα, νευροβλάστωμα, οστεοβλάστωμα και ραβδομυοσάρκωμα. Αντικαρκινική δράση δείχθηκε κυρίως σε ασθενείς με νευροβλάστωμα. Οι τοξικές δράσεις της τοποτεκάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζοντες και ανθεκτικούς στερεούς όγκους, ήταν παρόμοιες με αυτές που ιστορικά παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Σε αυτή τη μελέτη, σαράντα έξι (43%) ασθενείς έλαβαν G-CSF σε 192 (42,1%) σχήματα; εξήντα πέντε (60%) έλαβαν μεταγγίσεις με ασκούς συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και πενήντα (46%) έλαβαν αιμοπετάλια σε 139 και 159 σχήματα (30,5% και 34,9%), αντίστοιχα. Με βάση τον περιορισμό της δόσης ως προς την τοξικότητα της μυελοκαταστολής, η μέγιστη ανεκτή δόση (ΜΑΔ) καθιερώθηκε στα 2,0 mg/m²/ημέρα με G-CSF και 1,4 mg/m²/ημέρα χωρίς G-CSF σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς στερεούς όγκους (βλ. παράγραφο 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τοποτεκάνης σε δόσεις από 0,5 έως 1,5 mg/m², με 30λεπτη έγχυση την ημέρα επί πέντε ημέρες, η τοποτεκάνη παρουσίασε υψηλό βαθμό κάθαρσης στο πλάσμα 62 l/h (SD22), που αντιστοιχεί στα 2/3 περίπου της αιματικής ροής στο ήπαρ. Η τοποτεκάνη είχε επίσης υψηλό όγκο κατανομής, περίπου 132 l (SD57) και σχετικά βραχεία ημιζωή 2-3 ωρών. Η σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων δεν έδειξε κάποια αλλαγή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες στη διάρκεια των 5 ημερών της χορήγησης του φαρμάκου. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη αυξήθηκε σχεδόν κατ' αναλογία με την αύξηση της δόσης. Η συσσώρευση της τοποτεκάνης με επανειλημμένη ημερήσια δοσολογία είναι λίγη ή ανύπαρκτη και δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής στη φαρμακοκινητική μετά από πολλαπλές δόσεις. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό σύνδεσης της τοποτεκάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλό (35%) και η κατανομή μεταξύ των κυττάρων του αίματος και του πλάσματος αρκετά ομοιογενής.

Βιομετασχηματισμός

Η απέκκριση της τοποτεκάνης έχει διερευνηθεί μερικώς μόνο στον άνθρωπο. Μία σημαντική οδός κάθαρσης της τοποτεκάνης ήταν με υδρόλυση του δακτυλίου της λακτόνης για να σχηματισθεί ανοικτός καρβοξυλικός δακτύλιος.

Ο μεταβολισμός αντιστοιχεί σε <10% της απέκκρισης της τοποτεκάνης. Ένας N-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης, που έδειξε ότι έχει παρόμοια ή μικρότερη δράση από τη μητρική ουσία σε μία δοκιμασία βασιζόμενη στα κύτταρα, βρέθηκε στα ούρα, το πλάσμα και τα κόπρανα. Η μέση αναλογία AUC μεταβολίτη:μητρικής ουσίας ήταν <10% τόσο για την ολική τοποτεκάνη όσο και για την τοποτεκάνη λακτόνη. Ένας O-γλυκουρονικός μεταβολίτης της τοποτεκάνης και N-διμεθυλιωμένη τοποτεκάνη αναγνωρίστηκαν στα ούρα.

Αποβολή

Η ολική ανάκτηση του υλικού που σχετίζεται με την τοποτεκάνη μετά από πέντε ημερήσιες δόσεις τοποτεκάνης ήταν 71 έως 76% της χορηγούμενης ενδοφλέβιας δόσης. Περίπου 51% απεβλήθη ως ολική τοποτεκάνη και 3% απεβλήθη ως N-διμεθυλιωμένη τοποτεκάνη στα ούρα. Η απέκκριση στα κόπρανα της ολικής τοποτεκάνης αντιστοιχούσε στο 18% ενώ η απέκκριση στα κόπρανα της N-διμεθυλιωμένης τοποτεκάνης ήταν 1,7%. Συνολικά, ο N-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης απέδωσε κατά μέσο όρο λιγότερο από το 7% (εύρος 4-9%) του συνολικού υλικού που σχετίζεται με την τοποτεκάνη στα ούρα και στα κόπρανα. Η τοποτεκάνη-O-γλυκορουνίδιο και η N-διμεθυλιωμένη τοποτεκάνη-O-γλυκορουνίδιο στα ούρα ήταν λιγότερο από 2,0%.

Δεδομένα *in vitro*, όπου χρησιμοποιούνται ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα δείχνουν το σχηματισμό μικρών ποσοτήτων N-διμεθυλιωμένης τοποτεκάνης. *In vitro* η τοποτεκάνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του ανθρώπινου P450, τα CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ή CYP4A, ούτε ανέστειλε τη δράση των ανθρώπινων κυτταροπλασματικών ενζύμων, διϋδροπυριμιδίνης ή οξειδάσης της ξανθίνης.

Όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σισπλατίνη (σισπλατίνη ημέρα 1, τοποτεκάνη ημέρες 1 έως 5), η κάθαρση της τοποτεκάνης μειώθηκε την ημέρα 5 συγκριτικά με την ημέρα 1 (19,1 l/h/m² συγκριτικά με 21,3 l/h/m² [n = 9]) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική ανεπάρκεια

Η κάθαρση του πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού ανάμεσα σε 1,5 και 10 mg/dl) μειώθηκε περίπου στο 67%, σε σύγκριση με ομάδα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου. Ο χρόνος ημιζωής της τοποτεκάνης αυξήθηκε κατά περίπου 30%, αλλά δεν παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά στον όγκο κατανομής. Η κάθαρση στο πλάσμα της ολικής τοποτεκάνης (ενεργός και μη ενεργός μορφή) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια μειώθηκε μόνο κατά 10% περίπου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η κάθαρση στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 41-60 ml/min) μειώθηκε περίπου στο 67% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ο όγκος κατανομής μειώθηκε ελαφρά και έτσι ο χρόνος ημιζωής αυξήθηκε μόνο κατά 14%. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η κάθαρση της τοποτεκάνης από το πλάσμα μειώθηκε στο 34% της αντίστοιχης τιμής της ομάδας ελέγχου. Ο μέσος χρόνος ημιζωής αυξήθηκε από 1,9 ώρες σε 4,9 ώρες.

Ηλικία/βάρος

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη ένας αριθμός παραγόντων μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονταν η ηλικία, το βάρος σώματος και ο ασκίτης δεν είχαν σημαντική επίδραση στο βαθμό κάθαρσης της ολικής τοποτεκάνης (ενεργός και μη ενεργός μορφή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης χορηγούμενη ως 30λεπτη έγχυση για 5 ημέρες αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες. Η μία μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 1,4 έως 2,4 mg/m² σε παιδιά (ηλικίας 2 μέχρι 12 ετών, n = 18), εφήβους (ηλικίας 12 έως 16 ετών, n = 9) και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 16 έως 21 ετών, n = 9) με ανθεκτικούς στερεούς όγκους. Η δεύτερη μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 2,0 έως 5,2 mg/m² σε παιδιά (n = 8), εφήβους (n = 3) και νεαρούς ενήλικες (n = 3) με λευχαιμία. Σε αυτές τις μελέτες, δεν υπήρξαν εμφανείς διαφορές στη φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης μεταξύ παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων ασθενών με στερεούς όγκους ή λευχαιμία, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα για το εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σαν αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης της, η τοποτεκάνη είναι μεταλλαξιογόνος σε κύτταρα θηλαστικών (σε κύτταρα λεμφώματος ποντικών και σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) *in vitro* και στα κύτταρα του μυελού των οστών των ποντικών *in vivo*. Η τοποτεκάνη όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια, έδειξε επίσης να προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους με τοποτεκάνη, δεν σημειώθηκε καμία επίδραση στην ανδρική ή στη γυναικεία γονιμότητα, ωστόσο, στα θηλυκά παρατηρήθηκε υπερωορρηξία και ελαφρώς αυξημένη απώλεια εμβρύων στο στάδιο της προεμφύτευσης.

Η δυνητικότητα της τοποτεκάνης για καρκινογένεση δεν έχει μελετηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρυγικό οξύ (E334)
Μαννιτόλη (E421)
Υδροχλωρικό οξύ (E507)
Υδροξείδιο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδια
3 χρόνια

Ανασυσταθέντα και αραιωθέντα διαλύματα

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση, καθώς δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά. Εάν η ανασύσταση και η αραιώση γίνεται κάτω από αυστηρά άσηπτες συνθήκες (π.χ. σε πάγκο LAF), το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται (η έγχυση να ολοκληρώνεται) εντός 12 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου ή εντός 24 ωρών, εάν φυλάσσεται σε 2-8°C μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φώς.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

HYCAMTIN 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο από γυαλί πυριτίου τύπου I με γκρι πώμα από βουτυλιωμένο παράγωγο καουτσούκ και πώμα σφράγισης αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι που περιέχει 1 mg τοποτεκάνης.

Το HYCAMTIN 1 mg διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο και 5 φιαλίδια.

HYCAMTIN 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο από γυαλί πυριτίου τύπου I με γκρι πώμα από βουτυλιωμένο παράγωγο καουτσούκ και πώμα σφράγισης αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι που περιέχει 4 mg τοποτεκάνης.

Το HYCAMTIN 4 mg διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο και 5 φιαλίδια.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

HYCAMTIN 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το περιεχόμενο των φιαλιδίων HYCAMTIN 1 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 1,1 ml ενέσιμο νερό. Δεδομένου ότι το HYCAMTIN περιέχει 10% περίσσεια, το διαυγές ανασυσταθέν διάλυμα είναι κίτρινου έως κιτρινοπράσινου χρώματος και παρέχει 1 mg τοποτεκάνη ανά ml. Απαιτείται περαιτέρω αραιώση για επίτευξη κατάλληλου όγκου του ήδη ανασυσταθέντος διαλύματος, είτε με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με διάλυμα γλυκόζης 5% w/v, έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να είναι μεταξύ 25 και 50 microgram/ml.

HYCAMTIN 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το περιεχόμενο των φιαλιδίων HYCAMTIN 4 mg πρέπει να ανασυσταθεί με 4 ml ενέσιμο νερό. Το διαυγές ανασυσταθέν διάλυμα είναι κίτρινου έως κιτρινοπράσινου χρώματος και παρέχει 1 mg τοποτεκάνη ανά ml. Απαιτείται περαιτέρω αραιώση για επίτευξη κατάλληλου όγκου του ήδη ανασυσταθέντος διαλύματος, είτε με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με διάλυμα γλυκόζης 5% w/v, έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να είναι μεταξύ 25 και 50 microgram/ml.

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα:

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί στην ανασύσταση του φαρμάκου.
- Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους από το προσωπικό να δουλεύουν με αυτό το φάρμακο.
- Το προσωπικό που αναλαμβάνει την ανασύσταση αυτού του φαρμάκου θα πρέπει να φοράει προστατευτική ενδυμασία, όπως μάσκα, χοντρά γυαλιά και γάντια.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, θα πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με μεγάλες ποσότητες νερού.
- Όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους για απορρίμματα υψηλού κινδύνου, ώστε να γίνει απότέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HYCAMTIN 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

EU/1/96/027/004

EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

EU/1/96/027/001

EU/1/96/027/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Νοεμβρίου 1996

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HYCAMTIN 0,25 mg καψάκια σκληρά
HYCAMTIN 1 mg καψάκια σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

HYCAMTIN 0,25 mg καψάκια σκληρά

Κάθε καψάκιο περιέχει 0,25 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).

HYCAMTIN 1 mg καψάκια σκληρά

Κάθε καψάκιο περιέχει 1 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο σκληρό.

HYCAMTIN 0,25 mg καψάκια σκληρά

Τα καψάκια είναι αδιαφανή λευκά έως κιτρινωπά και έχουν τυπωμένο το «HYCAMTIN» και «0.25 mg».

HYCAMTIN 1 mg καψάκια σκληρά

Τα καψάκια είναι αδιαφανή ροδόχροα και έχουν τυπωμένο το «HYCAMTIN» και «1 mg».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα καψάκια HYCAMTIN ενδείκνυνται ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με υποτροπή μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC) για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με το σχήμα πρώτης γραμμής δεν θεωρείται κατάλληλη (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια HYCAMTIN θα πρέπει να συνταγογραφούνται και η θεραπεία να επιβλέπεται μόνο από γιατρό, έμπειρο στη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Δοσολογία

Πριν τη χορήγηση του πρώτου κύκλου τοποτεκάνης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν τιμή εκκίνησης του αριθμού ουδετεροφίλων $\geq 1,5 \times 10^9/l$, του αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και επίπεδο αιμοσφαιρίνης ≥ 9 g/dl (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων Hycamtin είναι 2,3 mg/m² επιφάνειας σώματος ανά ημέρα χορηγούμενο επί πέντε διαδοχικές ημέρες και με μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων μεταξύ της έναρξης κάθε κύκλου. Εάν η θεραπευτική αγωγή είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να συνεχισθεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Το(α) καψάκιο(α) πρέπει να καταπίνεται(ονται) ολόκληρο(α) και δεν πρέπει να μασσάτε(όνται), θρυμματίζεται(ονται) ή να διχοτομείται(ούνται).

Τα καψάκια Hycamtin μπορούν να λαμβάνονται πριν ή μετά το φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

Επόμενες δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης ≥ 9 g/dl (μετά από μετάγγιση αίματος, εάν είναι απαραίτητο).

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση τοποτεκάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. G-CSF) ή μείωση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετεροφίλων.

Εάν επιλεχθεί η μείωση της δόσης για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 0,4 mg/m²/ημέρα έως 1,9 mg/m²/ημέρα (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο 1,5 mg/m²/ημέρα εάν είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις θα πρέπει επίσης να μειωθούν, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από $25 \times 10^9/l$. Σε κλινικές μελέτες, η τοποτεκάνη διεκόπητο εάν η δόση είχε μειωθεί κάτω από 1,5 mg/m²/ημέρα.

Για ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια 3^{ου} ή 4^{ου} Βαθμού, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 0,4 mg/m²/ημερησίως στα επόμενα σχήματα (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς με διάρροια 2^{ου} Βαθμού μπορεί να χρειασθεί να ακολουθήσουν τις ίδιες οδηγίες τροποποίησης.

Η έγκαιρη αντιμετώπιση της διάρροιας με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες είναι σημαντική. Σοβαρές περιπτώσεις διάρροιας μπορεί να απαιτούν χορήγηση ηλεκτρολυτών και υγρών από το στόμα ή ενδοφλέβια και την διακοπή της θεραπείας με τοποτεκάνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)

Ειδικό πληθυσμό

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη από το στόμα σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 49 ml/min είναι 1,9 mg/m² ημερησίως για πέντε διαδοχικές ημέρες. Αν είναι καλά ανεκτή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2,3 mg/m² ημερησίως σε επόμενους κύκλους (βλ. παράγραφο 5.2).

Περιορισμένα δεδομένα σε Κορεάτες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 50 ml/min υποδηλώνουν ότι μπορεί να απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για σύσταση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική των καψακίων Hycamtin δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν ανεπαρκή διαθέσιμα δεδομένα για τα καψάκια Hycamtin ώστε να επιτρέψουν δοσολογική σύσταση για αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκε συνολική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών και νεότερων ενήλικων ασθενών. Ωστόσο στις δύο κλινικές μελέτες όπου χορηγήθηκε τοποτεκάνη από το στόμα αλλά και ενδοφλέβια, οι ασθενείς μεγαλύτεροι των 65 ετών που έλαβαν τοποτεκάνη από το στόμα παρουσίασαν αύξηση στην σχετιζόμενη με το φάρμακο διάρροια συγκριτικά με αυτούς που ήταν νεότεροι από 65 ετών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.3 Αντενδείξεις

- Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου, γεγονός που καταμαρτυρείται από τιμή εκκίνησης πριν τη θεραπεία του αριθμού ουδετερόφιλων $< 5 \times 10^9/l$ και/ή του αριθμού των αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αιματολογική τοξικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη και θα πρέπει να προσδιορίζεται τακτικά το πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.2).

Όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μυελοκαταστολή. Μυελοκαταστολή που οδήγησε σε σήψη και σε θάνατο λόγω της σήψης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η επαγόμενη από την τοποτεκάνη ουδετεροπενία, μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενική κολίτιδα. Θάνατοι από ουδετεροπενική κολίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με τοποτεκάνη. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πυρετό, ουδετεροπενία και ένα συμβατό πρότυπο κοιλιακού άλγους, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ουδετεροπενικής κολίτιδας.

Η τοποτεκάνη έχει συσχετισθεί με αναφορές για διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΝ), ορισμένες από τις οποίες υπήρξαν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8). Υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ιστορικό ΔΠΝ, ίνωση, καρκίνο του πνεύμονα, θωρακική έκθεση σε ακτινοβολία και χρήση πνευμονοτοξικών ουσιών και/ή παραγόντων ενεργοποίησης αποικιών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ΔΠΝ (π.χ βήχας, πυρετός δύσπνοια και/ή υποξία) και η τοποτεκάνη πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί νέα διάγνωση ΔΠΝ.

Η τοποτεκάνη ως μονοθεραπεία και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη σχετίζονται συχνά με κλινικά σχετική θρομβοκυττοπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται ΗΥCΑΜΤΙΝ, π.χ αν εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όγκων.

Όπως είναι αναμενόμενο, ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (PS >1) παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης και αυξημένη εμφάνιση επιπλοκών, όπως πυρετός, λοίμωξη και σήψη (βλ. παράγραφο 4.8). Η προσεκτική αξιολόγηση της κατάστασης κατά το χρόνο που χορηγείται η θεραπεία είναι σημαντική, ώστε να διασφαλισθεί ότι η κατάσταση των ασθενών δεν επιδεινώνεται σε PS 3.

Η τοποτεκάνη απομακρύνεται μερικώς μέσω νεφρικής έκκρισης και η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην τοποτεκάνη. Δεν έχουν καθιερωθεί δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς που λαμβάνουν τοποτεκάνη από το στόμα με καθαρή κρεατινίνη μικρότερη από 30 ml/min. Η χρήση της τοποτεκάνης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη στα 1,5 mg/m²/ημέρα για πέντε ημέρες κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση της κάθαρσης της τοποτεκάνης. Ωστόσο υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να επιτρέψουν τη δοσολογική σύσταση σε αυτήν την ομάδα ασθενών. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για τη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού μεταξύ ≥ 10 mg/dl). Η χρήση της τοποτεκάνης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάρροια, περιλαμβανομένης της σοβαρής διάρροιας που χρειάστηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο, αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοποτεκάνη από το στόμα. Διάρροια σχετιζόμενη με τη χορήγηση τοποτεκάνης από το στόμα μπορεί να παρατηρηθεί ταυτόχρονα με την ουδετεροπενία που σχετίζεται με το φάρμακο και τα επακόλουθά της. Η ενημέρωση των ασθενών πριν τη χορήγηση του φαρμάκου σχετικά με αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες και η προληπτική αντιμετώπιση των πρώιμων και όλων των σημείων και συμπτωμάτων της διάρροιας είναι σημαντική. Η διάρροια που επάγεται από την ακτιναρκαϊκή αγωγή (CTID) σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Εάν κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοποτεκάνη από το στόμα εμφανισθεί διάρροια, συνιστάται όπως οι γιατροί αντιμετωπίσουν τη διάρροια επιθετικά. Οι κλινικές οδηγίες που περιγράφουν την επιθετική αντιμετώπιση της CTID περιλαμβάνουν ειδικές συστάσεις για την ενημέρωση και την συνειδητοποίηση του ασθενή, την έγκαιρη αναγνώριση των προειδοποιητικών σημείων, τη χρήση αντιδιαρροϊκών και αντιβιοτικών, τις μεταβολές στη λήψη υγρών και στη διατροφή και την ανάγκη εισαγωγής σε νοσοκομείο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Στις ακόλουθες κλινικές καταστάσεις πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ενδοφλέβιας τοποτεκάνης: μη ελεγχόμενη έμεση, δυσλειτουργία στην κατάποση, μη ελεγχόμενη διάρροια, κλινικές καταστάσεις και θεραπευτικές αγωγές που μπορεί να μεταβάλλουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού και την απορρόφηση του φαρμάκου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί *in vivo* φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ανθρώπους.

Η τοποτεκάνη δεν αναστέλλει τη δράση των ενζύμων του P450 στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.2). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη με χρήση ενδοφλέβιας οδού χορήγησης, η σύγχρονη χορήγηση γρανισετρόνης, ονδασετρόνης, μορφίνης ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολικής τοποτεκάνης (ενεργού και μη ενεργού μορφής).

Η τοποτεκάνη είναι υπόστρωμα των ABCB1 (P-γλυκοπρωτεΐνη) και ABCG2 (BCRP). Η χορήγηση αναστολέων των ABCB1 και ABCG2 σε συνδυασμό με από του στόματος τοποτεκάνη έχει καταδειχτεί ότι αυξάνει την έκθεση στην τοποτεκάνη.

Η χορήγηση κυκλοσπορίνης Α (αναστολέας των ABCB1, ABCC1 [MRP-1] και CYP3A4) σε συνδυασμό με από του στόματος τοποτεκάνη αύξησε την AUC κατά 2 - 2,5 φορές περίπου πάνω από την ομάδα ελέγχου.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε περίπτωση σύγχρονης χορήγησης τοποτεκάνης από το στόμα με ουσία που είναι γνωστό ότι αναστέλλει την ABCB1 ή την ABCG2 (βλ. παράγραφο 5.2).

Όταν συνδυάζεται η τοποτεκάνη με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, μπορεί να απαιτεί μείωση των δόσεων και των δύο φαρμάκων για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα. Πάντως όταν συνδυάζεται με παράγοντες πλατίνας, υπάρχει μια διακριτή αλληλεπίδραση που εξαρτάται από την αλληλουχία ανάλογα εάν ο παράγων της πλατίνας χορηγείται την ημέρα 1 ή 5 της χορήγησης τοποτεκάνης. Εάν η σισπλατίνη ή η καρβοπλατίνη χορηγείται την ημέρα 1 της χορήγησης τοποτεκάνης, πρέπει ο κάθε παράγοντας να δίδεται σε χαμηλότερη δόση για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα, συγκριτικά με τη δόση κάθε παράγοντα που μπορεί να δοθεί αν ο παράγων της πλατίνας δοθεί την ημέρα 5 της χορήγησης τοποτεκάνης. Επί του παρόντος υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία από τον συνδυασμό τοποτεκάνης από το στόμα με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Η φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης ήταν γενικά αμετάβλητη όταν συγχορηγήθηκε με ρανιτιδίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Σε προκλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί, ότι η τοποτεκάνη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσπλασίες (βλ. παράγραφο 5.3). Όπως με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και επομένως οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη.

Όπως με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, οι ασθενείς που λαμβάνουν τοποτεκάνη πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτοί ή οι σύντροφοι τους πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο.

Κύηση

Εάν η τοποτεκάνη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη, η ασθενής πρέπει να προειδοποιείται για τους δυνητικούς κινδύνους προς το έμβρυο.

Θηλασμός

Η χορήγηση της τοποτεκάνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν η τοποτεκάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε επίμυες δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η τοποτεκάνη έχει γονοτοξική δράση και δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο επιδράσεων στη γονιμότητα, συμπεριλαμβανομένης της ανδρικής γονιμότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, εάν το αίσθημα της κόπωσης και η αδυναμία επιμένουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με ασθενείς με υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα βρέθηκε ότι η τοξικότητα που περιορίζει τη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη από το στόμα είναι αιματολογικής φύσεως. Η τοξικότητα ήταν προβλέψιμη και αναστρέψιμη. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αθροιστικής αιματολογικής ή μη αιματολογικής τοξικότητας.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών αιματολογικής και μη αιματολογικής φύσεως που παρουσιάζονται αφορούν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θεωρείται ότι σχετίζονται/πιθανώς σχετίζονται με τη θεραπεία τοποτεκάνης χορηγούμενης από το στόμα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω, ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και απόλυτη συχνότητα (όλα τα αναφερθέντα περιστατικά). Η συχνότητα περιγράφεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα υπάρχοντα στοιχεία).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη
Συχνές	Σήψη ¹
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία (βλ. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος), θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, λευκοπενία
Συχνές	Πανκυτταροπενία
Μη γνωστές	Σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με θρομβοκυτταροπενία)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	Αντίδραση υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου εξανθήματος
Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, ορτικάρια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Ανορεξία (η οποία μπορεί να είναι σοβαρή)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Σπάνιες	Διάμεση πνευμονοπάθεια (ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος και διάρροια (τα οποία μπορεί όλα να είναι σοβαρά), τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)
Συχνές	Κοιλιακό άλγος ² , δυσκοιλιότητα, βλεννογονίτιδα, δυσπεψία
Μη γνωστές	Γαστρεντερική διάτρηση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Αλωπεκία
Συχνές	Κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Κόπωση
Συχνές	Εξασθένιση, πυρεξία, κακουχία
Μη γνωστές	Φλεγμονή των βλεννογόνων
¹ Θάνατοι που οφείλονται σε σήψη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη (βλ παράγραφο 4.4).	
² Η ουδετεροπενική κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου ουδετεροπενικής κολίτιδας, έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται ως επιπλοκή της προκαλούμενης από τοποτεκάνη ουδετεροπενίας (βλ παράγραφο 4.4).	

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω δυνητικά μπορεί να εμφανισθούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα δεδομένα ασφάλειας παρουσιάζονται με βάση τα ενοποιημένα δεδομένα 682 ασθενών με υποτροπιάζοντα καρκίνο του πνεύμονα στους οποίους χορηγήθηκαν 2536 κύκλοι μονοθεραπείας με τοποτεκάνη από το στόμα (275 ασθενείς με υποτροπιάζοντα SCLC και 407 με υποτροπιάζοντα μη-SCLC).

Αιματολογικές

Ουδετεροπενία

Σοβαρή ουδετεροπενία (Βαθμού 4 - αριθμός ουδετερόφιλων $<0,5 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε στο 32 % των ασθενών στο 13% των κύκλων. Ο μέσος χρόνος για την έναρξη σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν η ημέρα 12 και η μέση διάρκειά της 7 ημέρες. Στο 34% των κύκλων με σοβαρή ουδετεροπενία η διάρκεια ήταν >7 ημέρες. Στον κύκλο 1 η επίπτωση ήταν 20% και 8% ανά 4 κύκλους χορήγησης. Λοίμωξη, σήψη και εμπύρετος ουδετεροπενία παρατηρήθηκαν στο 17%, 2% και 4% των ασθενών, αντίστοιχα. Θανατηφόρος σήψη παρατηρήθηκε στο 1% των ασθενών. Έχει αναφερθεί επίσης πανκυτταροπενία. Αυξητικοί παράγοντες χορηγήθηκαν στο 19% των ασθενών στο 8% των κύκλων χορήγησης.

Θρομβοκυτταροπενία

Σοβαρή θρομβοκυτταροπενία (Βαθμός 4 - αιμοπετάλια $<10 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε στο 6% των ασθενών στο 2% των κύκλων χορήγησης. Ο μέσος χρόνος για την έναρξη σοβαρής θρομβοκυτταροπενίας ήταν η ημέρα 15 και η μέση διάρκειά της 2,5 ημέρες. Στο 18% των κύκλων με σοβαρή θρομβοκυτταροπενία η διάρκεια ήταν >7 ημέρες. Μέτρια θρομβοκυτταροπενία (Βαθμός 3 - αιμοπετάλια μεταξύ $10,0$ και $50,0 \times 10^9/l$) παρατηρήθηκε στο 29% των ασθενών στο 14% των κύκλων χορήγησης. Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων έγιναν στο 10% των ασθενών στο 4% των κύκλων χορήγησης. Αναφορές σημαντικών επιπτώσεων που να συνδέονται με τη θρομβοκυτταροπενία περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών λόγω αιμοραγιών δεν ήταν συχνές.

Αναιμία

Μέτρια έως σοβαρή αναιμία (Βαθμός 3 και 4 – Hb $\leq 8,0$ g/dl) παρατηρήθηκε στο 25% των ασθενών (12% των κύκλων χορήγησης). Ο μέσος χρόνος για την έναρξη μέτριας έως σοβαρής αναιμίας ήταν η ημέρα 12 και η μέση διάρκειά της 7 ημέρες. Στο 46% των κύκλων με μέτρια έως σοβαρή αναιμία η διάρκεια ήταν >7 ημέρες. Μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων έγιναν στο 30% των ασθενών (13% των κύκλων χορήγησης). Ερυθροποιητίνη χορηγήθηκε στο 10% των ασθενών στο 8% των κύκλων.

Μη Αιματολογικές

Οι πιο συχνές επιδράσεις μη αιματολογικής φύσεως που αναφέρθηκαν, ήταν ναυτία (37%), διάρροια (29%), κόπωση (26%), έμεση (24%), αλωπεκία (21%) και ανορεξία (18%). Όλα τα περιστατικά ήταν ανεξάρτητα με σχετιζόμενη αιτιότητα. Για σοβαρά περιστατικά (CTC Βαθμός 3/4) τα οποία θεωρήθηκε ότι σχετιζόνταν / πιθανώς σχετιζόνταν με τη χορήγηση τοποτεκάνης η επίπτωση ήταν 5% για τη διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4), 4%, για την κόπωση, 3% για την έμεση, 3% για τη ναυτία και 2% για την ανορεξία.

Η συνολική επίπτωση της σχετιζόμενης με το φάρμακο διάρροιας ήταν 22%, συμπεριλαμβανομένου ποσοστού 4% για τη διάρροια βαθμού 3 και 0,4% για τη διάρροια Βαθμού 4. Η σχετιζόμενη με το φάρμακο διάρροια ήταν πιο συχνή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω (28%) σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών (19%).

Ολική αλωπεκία σχετιζόμενη/πιθανώς σχετιζόμενη με τη χορήγηση τοποτεκάνης παρατηρήθηκε στο 9% των ασθενών και μερική αλωπεκία σχετιζόμενη/πιθανώς σχετιζόμενη με την τοποτεκάνη στο 11% των ασθενών.

Στις θεραπευτικές παρεμβάσεις για τις μη αιματολογικές επιδράσεις συμπεριλαμβάνονταν αντιεμετικά, τα οποία χορηγήθηκαν στο 47% των ασθενών στο 38% των κύκλων και αντιδιαρροϊκά, τα οποία χορηγήθηκαν στο 15 % των ασθενών στο 6% των κύκλων. Ανταγωνιστές 5-HT3 χορηγήθηκαν στο 30% των ασθενών στο 24% των κύκλων. Λορεπαμίδη χορηγήθηκε στο 13% των ασθενών στο 5% των κύκλων. Ο μέσος χρόνος για την έναρξη διάρροιας Βαθμού 2 ή δεινότερης ήταν 9 ημέρες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καψάκια τοποτεκάνης (έως 5 φορές τη συνιστώμενη δόση) και ενδοφλέβια τοποτεκάνη (έως 10 φορές τη συνιστώμενη δόση). Τα σημεία και τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν μετά από υπερδοσολογία ήταν σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τοποτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι πρωταρχικές επιπλοκές της λήψης υπερβολικής δόσης είναι μυελοκαταστολή και βλεννογονίτιδα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα ηπατικά ένζυμα με υπερδοσολογία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας τοποτεκάνης. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συνιστάται από τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων, όπου αυτά είναι διαθέσιμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες; Κωδικός ATC: L01XX17

Μηχανισμός δράσης

Η αντινεοπλασματική δράση της τοποτεκάνης συνδέεται με την αναστολή της τοποϊσομεράσης-I, ενός ενζύμου που συμμετέχει άμεσα στην αντιγραφή του DNA, καθώς χαλαρώνει την αλυσίδα συστροφής του DNA, που ευρίσκεται μπροστά από την κινούμενη «περόνη αναδίπλωσης». Η τοποτεκάνη αναστέλλει την τοποϊσομεράση-I, σταθεροποιώντας το ομοιοπολικό σύμπλοκο του ενζύμου και της αποχωριζόμενης αλυσίδας του DNA, που αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν του καταλυτικού μηχανισμού. Η συνέπεια της αναστολής της τοποϊσομεράσης-I από την τοποτεκάνη σε κυτταρικό επίπεδο είναι η επαγωγή θραυσμάτων μονής αλυσίδας του DNA, συνδεδόμενων με πρωτεΐνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Μια μελέτη Φάσης III (Μελέτη 478) συνέκρινε το συνδυασμό τοποτεκάνης από το στόμα και βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (BSC) (n = 71) με την BSC μόνο (n = 70) σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή μετά από τη θεραπεία πρώτης γραμμής (μέσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου [TTP] από τη θεραπεία πρώτης γραμμής: 84 ημέρες για την τοποτεκάνη από το στόμα συν BSC, 90 ημέρες για την BSC μόνο) και για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Στην ομάδα από του στόματος τοποτεκάνης και BSC υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα BSC μόνο (Log-rank p = 0,0104). Το μη διορθωμένο πηλίκο κινδύνου για την ομάδα της από του στόματος τοποτεκάνης και BSC έναντι της ομάδας BSC μόνο ήταν 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Η διάμεση επιβίωση για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη συν BSC ήταν 25,9 εβδομάδες (95% C.I. 18,3, 31,6) συγκριτικά με 13,9 εβδομάδες (95% C.I. 11,1, 18,6) για ασθενείς που έλαβαν BSC μόνο (p = 0,0104).

Η αναφορά συμπτωμάτων από τους ασθενείς μέσω μη τυφλής αξιολόγησης κατέδειξε μια σταθερή τάση όφελους στα συμπτώματα του σχήματος από του στόματος τοποτεκάνης συν BSC.

Μια μελέτη Φάσης II (Μελέτη 065) και μια μελέτη Φάσης III (Μελέτη 396) διεξήχθησαν για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης τοποτεκάνης από το στόμα έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης τοποτεκάνης σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή ≥ 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωση ενός προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος. (βλ. Πίνακα 1). Η από του στόματος και η ενδοφλέβια τοποτεκάνη συσχετίστηκαν με παρόμοια ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με υποτροπή ευαίσθητου SCLC στις αναφορές των συμπτωμάτων από τους ασθενείς με μία μη τυφλή κλίμακα αξιολόγησης στη κάθε μία από αυτές τις δύο μελέτες.

Πίνακας 1 Σύνοψη επιβίωσης, ποσοστού ανταπόκρισης και χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με SCLC που έλαβαν τοποτεκάνη από το στόμα ή ενδοφλεβίως

	Μελέτη 065		Μελέτη 396	
	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Μέση επιβίωση (εβδομάδες) (95% CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Ποσοστό ανταπόκρισης (%) (95% CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Μέσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες) (95% CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = συνολικός αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης από το στόμα τοποτεκάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει εδραιωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοποτεκάνης κατόπιν χορήγησης από το στόμα έχουν εκτιμηθεί σε καρκινοπαθείς σε δόσεις των 1,2 έως 3,1 mg/m²/ημέρα και των 4 mg/m²/ημέρα χορηγούμενες καθημερινά επί 5 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της τοποτεκάνης από το στόμα (ολική και λακτόνη) στον άνθρωπο είναι περίπου 40%. Οι συγκεντρώσεις της ολικής τοποτεκάνης στο πλάσμα (δηλ. των λακτονικών και των καρβοξυλικών μορφών) και της τοποτεκάνης λακτόνης (δραστικό τμήμα) μεγιστοποιούνται σε 2 και 1,5 ώρες περίπου, αντίστοιχα και ελαττώνονται διεκθετικά με μέση τελική ημίσεια ζωή 3 έως 6 ώρες περίπου. Η συνολική έκθεση (AUC) αυξάνει σχεδόν αναλογικά με τη δόση. Η συσσώρευση της τοποτεκάνης με επανειλημμένη ημερήσια δοσολογία είναι λίγη ή ανύπαρκτη και δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής στη φαρμακοκινητική μετά από πολλαπλές δόσεις. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό σύνδεσης της τοποτεκάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλό (35%) και η κατανομή μεταξύ των κυττάρων του αίματος και του πλάσματος αρκετά ομοιογενής.

Βιομετασχηματισμός

Μία σημαντική οδός κάθαρσης της τοποτεκάνης ήταν με υδρόλυση του δακτυλίου της λακτόνης για να σχηματισθεί ανοικτός καρβοξυλικός δακτύλιος. Εκτός από την υδρόλυση, η τοποτεκάνη αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών, με ένα μικρό μέρος της να μεταβολίζεται σε N-desmethyl μεταβολίτη (SB-209780) που ανιχνεύεται στο πλάσμα, στα ούρα και στα κόπρανα.

Αποβολή

Η συνολική ανάκτηση υλικού σχετιζόμενου με τοποτεκάνη μετά από πέντε ημερήσιες δόσεις τοποτεκάνης ήταν 49 έως 72% (μέσος όρος 57%) της χορηγηθείσας από το στόμα δόσης. Το 20 % περίπου απεκκρίθηκε ως ολική τοποτεκάνη και το 2% ως N-desmethyl τοποτεκάνη στα ούρα. Η αποβολή ολικής τοποτεκάνης στα κόπρανα αντιπροσώπευε το 33%, ενώ η αποβολή N-desmethyl τοποτεκάνης στα κόπρανα ήταν 1,5%. Γενικά, ο N-desmethyl μεταβολίτης συνέβαλε κάτω από το 6% κατά μέσο όρο (εύρος 4-8%) του σχετιζόμενου με την ολική τοποτεκάνη υλικού που ανιχνεύθηκε στα ούρα και στα κόπρανα. Ο-γλυκουρονίδια τοποτεκάνης και N-desmethyl τοποτεκάνης έχουν εντοπιστεί στα ούρα. Η μέση AUC μεταβολίτη: μητρική ουσία στο πλάσμα ήταν μικρότερη από 10% για την ολική τοποτεκάνη και για τη λακτόνη της τοποτεκάνης.

In vitro η τοποτεκάνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του ανθρώπινου P450, τα CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ή CYP4A, ούτε ανέστειλε τη δράση των ανθρώπινων κυτταροπλασματικών ενζύμων διυδροπυριμιδίνης ή οξειδάσης της ξανθίνης.

Μετά από χορήγηση του αναστολέα των ABCB1 (P-gp) και ABCG2 (BCRP) elacridar (GF120918) σε δόση 100 έως 1,000 mg σε συνδυασμό με τοποτεκάνη από το στόμα, η AUC_{0-∞} της λακτόνης της τοποτεκάνης και της ολικής τοποτεκάνης αυξήθηκε κατά 2,5 φορές περίπου (βλ. παράγραφο 4.5 για οδηγίες).

Η χορήγηση από το στόμα κυκλοσπορίνης A (15 mg/kg), ενός αναστολέα των μεταφορέων ABCB1 (P-gp) και ABCC1 (MRP-1), καθώς και του μεταβολικού ενζύμου CYP3A4, εντός 4 ωρών από τη χορήγηση τοποτεκάνης από το στόμα αύξησε την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση AUC₀₋₂₄ ωρών της λακτόνης της τοποτεκάνης και της ολικής τοποτεκάνης κατά 2 με 2,5 φορές περίπου, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο βαθμός της έκθεσης ήταν παρόμοιος μετά από πλούσιο σε λιπαρά γεύμα και σε κατάσταση νηστείας, ενώ ο t_{max} καθυστέρησε από 1,5 έως 3 ώρες (λακτόνη τοποτεκάνης) και από 3 έως 4 ώρες (ολική τοποτεκάνη).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική ανεπάρκεια

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της χορηγούμενης από το στόμα τοποτεκάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4,4).

Νεφρική ανεπάρκεια

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης πολλαπλών μελετών υποδεικνύουν ότι η έκθεση στην τοποτεκάνη λακτόνη, το δραστικό συστατικό μετά τη χορήγηση τοποτεκάνης, αυξάνει με τη μειωμένη νεφρική λειτουργία. Οι μέσες γεωμετρικές τιμές $AUC_{(0-\infty)}$ κανονικοποιημένης δόσης τοποτεκάνης λακτόνης ήταν 9,4, 11,1 και 12,0 $ng \cdot h/mL$ σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης άνω των 80 ml/min, 50 έως 80 ml/min και 30 έως 49 ml/min αντίστοιχα. Σε αυτή την ανάλυση, η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίστηκε με τη μέθοδο Cockcroft-Gault. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν, εάν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ml/min) υπολογισθεί χρησιμοποιώντας την εξίσωση MDRD διορθωμένη ως προς το βάρος του σώματος. Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >60 ml/min έχουν περιληφθεί στις μελέτες αποτελεσματικότητας/ασφάλειας της τοποτεκάνης. Επομένως, η χρήση κανονικής δόσης στην αρχή της θεραπείας σε ασθενείς με ήπια μείωση της νεφρικής λειτουργίας, θεωρείται τεκμηριωμένη (βλ. παράγραφο 4.2).

Κορεάτες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είχαν γενικά υψηλότερη έκθεση από ότι μη-Ασιάτες ασθενείς με τον ίδιο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής. Οι μέσες γεωμετρικές τιμές $AUC_{(0-\infty)}$ κανονικοποιημένης δόσης τοποτεκάνης λακτόνης για Κορεάτες ασθενείς ήταν 7,9, 12,9 και 19,7 $ng \cdot h/ml$ σε ασθενείς με τιμές κάθαρσης κρεατινίνης άνω των 80 ml/min, 50 έως 80 ml/min και 30 σε 49 ml/min, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Δεν υπάρχουν δεδομένα από Ασιάτες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, εκτός των Κορεατών.

Φύλλο

Μια διασταυρούμενη ανάλυση μελετών σε 217 ασθενείς με συμπαγείς όγκους προχωρημένου σταδίου έδειξε ότι το φύλλο δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των καψακίων του HYCAMTIN σε κλινικά σχετικό βαθμό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σαν αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης της, η τοποτεκάνη είναι μεταλλαξιογόνος σε κύτταρα θηλαστικών (σε κύτταρα λεμφώματος ποντικών και σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) *in vitro* και στα κύτταρα του μυελού των οστών των ποντικών *in vivo*. Η τοποτεκάνη όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια, έδειξε επίσης να προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους με τοποτεκάνη, δεν σημειώθηκε καμία επίδραση στην ανδρική ή στη γυναικεία γονιμότητα, ωστόσο, στα θηλυκά παρατηρήθηκε υπερωορρηξία και ελαφρώς αυξημένη απώλεια εμβρύων στο στάδιο της προεμφύτευσης.

Η δυνητικότητα της τοποτεκάνης για καρκινογένεση δεν έχει μελετηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

HYCAMTIN 0,25 mg καψάκιο σκληρό

Περιεχόμενο καψακίου

Έλαιο φυτικό υδρογονωμένο
Μονοστεατικός εστέρας γλυκερόλης

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Ταινία στεγανοποίησης

Ζελατίνη

Μαύρο μελάνι

Οξείδιο σιδήρου μαύρο (E172)
Κόμμεα λάκκας
Ανυδρη αιθανόλη – βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες
Προπυλενική γλυκόλη
Ισοπροπυλική αλκοόλη
Βουτανόλη
Συμπυκνωμένο διάλυμα αμμωνίας
Υδροξείδιο του καλίου

HYCAMTIN 1 mg καψάκιο σκληρό

Περιεχόμενο καψακίου

Έλαιο φυτικό υδρογονωμένο
Μονοστεατικός εστέρας γλυκερόλης

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

Ταινία στεγανοποίησης

Ζελατίνη

Μαύρο μελάνι

Οξείδιο σιδήρου μαύρο (E172)
Κόμμεα λάκκας
Ανυδρη αιθανόλη – βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες
Προπυλενική γλυκόλη
Ισοπροπυλική αλκοόλη
Βουτανόλη
Συμπυκνωμένο διάλυμα αμμωνίας
Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκό blister από πολυβινυλοχλωρίδιο// πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο, στεγανοποιημένο με κάλυμμα από φύλλο αργιλίου/ Polyethyleneterephthalate (PET). Τα blisters στεγανοποιούνται με σύστημα ασφαλείας για παιδιά.

Κάθε blister περιέχει 10 καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια Hycamtin δεν πρέπει να ανοίγονται ή να θρυμματίζονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Hycamtin 0,25 mg καψάκιο σκληρό

EU/1/96/027/006

Hycamtin 1 mg καψάκιο σκληρό

EU/1/96/027/007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Νοεμβρίου 1996
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου(ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HYCAMTIN 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοποτεκάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Η συνολική ποσότητα της δραστικής ουσίας που περιέχεται στο φιαλίδιο παρέχει 1 mg ανά ml δραστικής ουσίας όταν ανασυσταθεί σύμφωνα με τις οδηγίες (βλ. Φύλλο Οδηγιών).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης; Τρυγικό οξύ (E334), μαννιτόλη (E421), υδροχλωρικό οξύ (E507), υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χορήγηση.
Να ανασυσταθεί πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Κυτταροτοξικοί παράγοντες, ειδικές οδηγίες χειρισμού (βλ. Φύλλο Οδηγιών).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

1 φιαλίδιο x 1 mg
5 φιαλίδια x 1 mg

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η δικαιολογία για την μη εφαρμογή του Braille έγινε αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

HYCAMTIN 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοποτεκάνης
IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 mg φιαλίδιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HYCAMTIN 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοποτεκάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Η συνολική ποσότητα της δραστικής ουσίας που περιέχεται στο φιαλίδιο παρέχει 1 mg ανά ml δραστικής ουσίας όταν ανασυσταθεί σύμφωνα με τις οδηγίες (βλ. Φύλλο Οδηγιών).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: Τρυγικό οξύ (E334), μαννιτόλη (E421), υδροχλωρικό οξύ (E507), υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 x 4 mg
5 x 4 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χορήγηση.
Να ανασυσταθεί πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Κυτταροτοξικοί παράγοντες, ειδικές οδηγίες χειρισμού (βλ. Φύλλο Οδηγιών).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

1 φιαλίδιο x 4 mg
5 φιαλίδια x 4 mg

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η δικαιολογία για την μη εφαρμογή του Braille έγινε αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

HYCAMTIN 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοποτεκάνη
IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

4 mg φιαλίδιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HYCAMTIN 0,25 mg καψάκια σκληρά
τοποτεκάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει υδροχλωρική τοποτεκάνη ισοδύναμη με 0,25 mg τοποτεκάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκια σκληρά

10 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Τα καψάκια HYCAMTIN δεν πρέπει να σπάνε ή να θρυμματίζονται.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2° C – 8° C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Κυτταροτοξικός παράγων, ειδικές οδηγίες χειρισμού (βλ. Φύλλο Οδηγιών).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/027/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

hycamtin 0,25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HYCAMTIN 0,25 mg καψάκια σκληρά
τοποτεκάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HYCAMTIN 1 mg καψάκια σκληρά
τοποτεκάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει υδροχλωρική τοποτεκάνη ισοδύναμη με 1 mg τοποτεκάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκια σκληρά

10 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Τα καψάκια HYCAMTIN δεν πρέπει να σπάνε ή να θρυμματίζονται.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Κυτταροτοξικός παράγων, ειδικές οδηγίες χειρισμού (βλ. Φύλλο Οδηγιών).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/96/027/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

hycamtin 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

HYCAMTIN 1 mg καψάκια σκληρά
Τοποτεκάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Hycamtin 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Hycamtin 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοποτεκάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Hycamtin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Hycamtin
3. Πώς χρησιμοποιείται το Hycamtin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πως να φυλάσσεται το Hycamtin
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Hycamtin και ποια είναι η χρήση του

Το Hycamtin βοηθάει στην καταστροφή των νεοπλασιών. Ο γιατρός ή ένας νοσοκόμος θα σας δώσει το φάρμακο με ενδοφλέβια έγχυση στο νοσοκομείο.

Το Hycamtin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- νεοπλασιών της ωοθήκης ή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα που έχουν επιστρέψει μετά από χημειοθεραπεία
- προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου, εάν η χειρουργική επέμβαση ή η ραδιοθεραπεία δεν είναι δυνατές. Όταν αντιμετωπίζεται καρκίνος του τραχήλου, το Hycamtin συνδυάζεται με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται σισπλατίνη.

Ο γιατρός θα αποφασίσει μαζί σας αν η θεραπεία με Hycamtin είναι καλύτερη παρά περαιτέρω θεραπεία με το αρχικό χημειοθεραπευτικό σχήμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Hycamtin

Μην πάρετε το Hycamtin:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τοποτεκάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε.
- σε περίπτωση που ο αριθμός των κυττάρων του αίματος σας είναι πολύ χαμηλός. Ο γιατρός σας θα σας πληροφορήσει σχετικά βάσει των αποτελεσμάτων της τελευταίας εξέτασης αίματος που κάνατε.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν οποιοδήποτε από τα πιο πάνω ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας πρέπει να ξέρει:

- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με τα νεφρά σας ή το συκώτι σας. Η δόση του Hycamtin είναι πιθανό να πρέπει να ρυθμιστεί.
- εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Δείτε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω.
- εάν σκοπεύετε να γίνετε πατέρας. Δείτε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν οποιοδήποτε από τα πιο πάνω ισχύει για σας.

Άλλα φάρμακα και Hycamtin

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, περιλαμβανομένων των προϊόντων φυτικής προέλευσης ή φαρμάκων που πήρατε χωρίς συνταγή.

Να θυμάστε να ενημερώνετε το γιατρό σας εάν αρχίσετε τη λήψη οποιονδήποτε άλλων φαρμάκων κατά τη διάρκεια λήψης του Hycamtin.

Κύηση και θηλασμός

Το Hycamtin δεν συνιστάται σε έγκυες γυναίκες. Μπορεί να βλάψει το μωρό εάν συλληφθεί πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία. Θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας. Μην προσπαθήσετε να μείνετε έγκυος μέχρι να σας συμβουλέψει ο γιατρός ότι αυτό είναι ασφαλές.

Οι άρρενες ασθενείς που επιθυμούν να γίνουν πατέρες, πρέπει να συμβουλευτούν το γιατρό τους για οικογενειακό προγραμματισμό ή για θεραπεία. Εάν η σύντροφος σας μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Μη θηλάζετε εάν παίρνετε το Hycamtin. Δεν θα πρέπει να ξαναρχίσετε το θηλασμό μέχρις ότου ο γιατρός σας πει ότι αυτό είναι ασφαλές.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Hycamtin μπορεί να σας κάνει να νιώθετε κουρασμένοι. Εάν νιώθετε κούραση ή αδυναμία μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πως χρησιμοποιείται το Hycamtin

Η δόση του Hycamtin που θα λαμβάνετε θα υπολογίζεται από το γιατρό σας με βάση

- την επιφάνεια του σώματος (μετρημένη σε τετραγωνικά μέτρα)
- τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που κάνατε πριν από τη θεραπεία
- την πάθηση για την οποία το παίρνετε.

Η συνηθισμένη δόση

- **Για τον καρκίνο των ωθηκών και το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα:** 1,5 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος την ημέρα. Θα λαμβάνετε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το πρόγραμμα κανονικά θα επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες.
- **Για τον καρκίνο του τραχήλου:** 0,75 mg ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος την ημέρα. Θα λαμβάνετε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 3 ημέρες. Αυτό το πρόγραμμα κανονικά θα επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες.
Στη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου, το Hycamtin συνδυάζεται με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται σισπλατίνη. Ο γιατρός θα καθορίσει την σωστή δόση της σισπλατίνης.

Η θεραπεία μπορεί να διαφοροποιείται, ανάλογα με τις τακτικές αιματολογικές εξετάσεις.

Πως χορηγείται το Hycamtin

Ο γιατρός ή νοσοκόμος θα σας χορηγήσουν το Hycamtin με ενδοφλέβια έγχυση (ορό) στο βραχίονα που διαρκεί περίπου 30 λεπτά.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε το γιατρό σας

Αυτές οι **πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- **Ενδείξεις ύπαρξης λοιμώξεων.** Το Hycamtin μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο αίμα και να μειώσει την αντίστασή σας σε λοίμωξη. Αυτό μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν:
 - πυρετό
 - σοβαρή επιδείνωση της γενικής σας κατάστασης
 - τοπικά συμπτώματα όπως πονόλαιμος/κυνάγχη ή ουρολογικά προβλήματα (όπως αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, το οποίο μπορεί να είναι συμπτωματικό μιας ουρολοίμωξης).
- Περιστασιακά σοβαρός στομαχικός πόνος, πυρετός και πιθανώς διάρροια (σπάνια με αίμα) μπορεί να είναι ενδείξεις φλεγμονής του εντέρου (*κολίτιδα*).

Αυτή η **σπάνια** ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να επηρεάσει **έως 1 στα 1000 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- **Φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια):** Διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο εάν έχετε προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια, είχατε κάνει ακτινοβολία στους πνεύμονες, ή έχετε πάρει στο παρελθόν φάρμακα που προκάλεσαν βλάβη στους πνεύμονες. Σημεία περιλαμβάνουν:
 - δυσκολία στην αναπνοή
 - βήχας
 - πυρετός.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα αν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα από αυτές τις καταστάσεις, καθώς μπορεί να είναι απαραίτητη η εισαγωγή σε νοσοκομείο.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές είναι πιθανόν να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- Γενικό αίσθημα αδυναμίας και εξασθένησης (προσωρινή αναιμία) Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστείτε μετάγγιση αίματος.
- Ασυνήθεις εκχυμώσεις ή αιμορραγίες που προκαλούνται από τη μείωση του αριθμού των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη του αίματος. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη σοβαράς μορφής αιμορραγία από σχετικά μικρούς τραυματισμούς, όπως ένα μικρό κόψιμο. Σπανίως μπορεί να υπάρξει ακόμα πιο σοβαρή αιμορραγία. Πρέπει να μιλήσετε με το γιατρό σας για να σας καθοδηγήσει πως θα ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Απώλεια βάρους και απώλεια της όρεξης (ανορεξία), κόπωση (εξασθένηση), αδυναμία.
- Ναυτία, έμετος, διάρροια, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα.
- Φλεγμονή και άφθες του στόματος, της γλώσσας ή των ούλων.
- Υψηλή θερμοκρασία σώματος (πυρετός).
- Απώλεια μαλλιών.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- Αντιδράσεις αλλεργίας ή υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της ανάπτυξης εξανθήματος).
- Κιτρίνισμα του δέρματος.
- Αδιαθεσία.
- Αίσθημα φαγούρας.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 1000 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- Σοβαρές αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις.
- Οίδημα μερών του σώματος σχετιζόμενο με αύξηση υγρών (αγγειοοίδημα).
- Ήπιος πόνος και φλεγμονή στο σημείο της ένεσης.
- Φαγούρα με εξάνθημα (κνίδωση).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα

Η συχνότητα μερικών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (πρόκειται για περιστατικά από αυθόρμητες αναφορές και η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- Σοβαρός πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος αίματος, μαύρα ή αιματηρά κόπρανα (πιθανά συμπτώματα γαστρεντερικής διάτρησης).
- Έλκη στο στόμα, δυσκολία στην κατάποση, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, αιματηρά κόπρανα (πιθανά σημεία και συμπτώματα της φλεγμονής του εσωτερικού τοιχώματος του στόματος, του στομάχου ή/και του εντέρου [φλεγμονή του βλεννογόνου]).

Εάν κάνετε θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου, μπορεί να έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες από το άλλο φάρμακο (σισπλατίνη) που θα παίρνετε μαζί με το Hycamtin. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης της σισπλατίνης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσεται το Hycamtin

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται μόνο για μία χρήση. Μετά το άνοιγμα, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης για χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη. Εάν η ανασύσταση και η αραιώση γίνονται κάτω από αυστηρά άσηπτες συνθήκες (π.χ. σε πάγκο LAF), το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται (η έγχυση να ολοκληρώνεται) εντός 24 ωρών εάν φυλάσσεται σε 2°C - 8°C μετά το πρώτο άνοιγμα του φιαλιδίου.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις για κυτταροτοξικό υλικό.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hycamtin

- **Η δραστική ουσία είναι** η τοποτεκάνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg ή 4 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).
- **Τα άλλα συστατικά είναι:** τρυγικό οξύ (E334), μαννιτόλη (E421), υδροχλωρικό οξύ (E507) και υδροξείδιο του νατρίου.

Εμφάνιση του Hycamtin και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Hycamtin διατίθεται σε μορφή κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς ενδοφλέβια έγχυση.

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 5 γυάλινα φιαλίδια, κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg ή 4 mg τοποτεκάνη.

Η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν την έγχυση.

Η κόνις που περιέχεται στο φιαλίδιο παρέχει 1 mg ανά κ.εκ. δραστικής ουσίας όταν ανασυσταθεί σύμφωνα με τις οδηγίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Ηνωμένο Βασίλειο

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Νυρεμβέργη, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics".
Tel: +371 67 887 070

Norge

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Sandoz S.R.L.
Tel: +40 21 40751 60

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Πληροφορίες για την ανασύσταση, φύλαξη και απόρριψη του Hycamtin

Ανασύσταση

Το Hycamtin 1mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να ανασυσταθεί με 1,1ml ενέσιμο νερό για να παρέχει 1 mg ανά ml τοποτεκάνη. **Το Hycamtin 4 mg κόνις** για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να ανασυσταθεί με 4 ml ενέσιμο νερό για να παρέχει 1 mg ανά ml τοποτεκάνη.

Χρειάζεται περαιτέρω αραιώση. Ο κατάλληλος όγκος του ήδη ανασυσταθέντος διαλύματος πρέπει να αραιωθεί, **είτε** με διάλυμα χλωριούχου νατρίου ενδοφλέβιας έγχυσης 0,9% κατ' όγκον **ή** με διάλυμα γλυκόζης ενδοφλέβιας έγχυσης 5% κατ' όγκον, έτσι ώστε να λάβουμε τελική συγκέντρωση μεταξύ 25 και 50 μικρογραμμάρια ανά ml.

Φύλαξη του παρασκευασθέντος διαλύματος

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μόλις ετοιμασθεί για έγχυση. Εάν η ανασύσταση γίνεται κάτω από αυστηρά άσηπτες συνθήκες, η έγχυση του Hycamtin μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα σε 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (ή σε 24 ώρες εάν φυλάσσεται σε 2-8°C).

Οδηγίες χειρισμού και απόρριψης

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης αντινεοπλασματικών φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα:

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί στην ανασύσταση του φαρμάκου.
- Δε θα πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους από το προσωπικό να δουλεύουν με αυτό το φάρμακο.
- Το προσωπικό που αναλαμβάνει την ανασύσταση αυτού του φαρμάκου θα πρέπει να φοράει προστατευτική ενδυμασία, όπως μάσκα, χοντρά γυαλιά και γάντια.
- Όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους για απορρίμματα υψηλού κινδύνου, ώστε να γίνει αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, θα πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με μεγάλες ποσότητες νερού.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Hycamtin 0,25 mg καψάκια σκληρά Hycamtin 1 mg καψάκια σκληρά τοποτεκάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Hycamtin και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Hycamtin
3. Πώς να πάρετε το Hycamtin
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πως να φυλάσσεται το Hycamtin
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Hycamtin και ποια είναι η χρήση του

Το Hycamtin βοηθάει στην καταστροφή των νεοπλασιών.

Το Hycamtin χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα που έχει επιστρέψει μετά από χημειοθεραπεία.

Ο γιατρός θα αποφασίσει μαζί σας εάν η θεραπεία με Hycamtin είναι καλύτερη παρά περαιτέρω θεραπεία με το αρχικό χημειοθεραπευτικό σχήμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Hycamtin

Μην πάρετε το Hycamtin:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τοποτεκάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε.
- σε περίπτωση που ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας είναι πολύ χαμηλός. Ο γιατρός σας θα σας πληροφορήσει σχετικά βάσει των αποτελεσμάτων της τελευταίας εξέτασης αίματος που κάνατε.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας πρέπει να ξέρει:

- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με τα νεφρά σας ή το συκώτι σας. Η δόση του Hycamtin είναι πιθανό να πρέπει να ρυθμιστεί.
- εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Δείτε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω.
- εάν σκοπεύετε να γίνετε πατέρας. Δείτε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν οποιοδήποτε από τα πιο πάνω ισχύει για σας.

Άλλα φάρμακα και Hycamtin

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, ή έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, περιλαμβανομένων των προϊόντων φυτικής προέλευσης ή φαρμάκων που πήρατε χωρίς συνταγή.

Υπάρχει μεγαλύτερη από τη συνηθισμένη πιθανότητα να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες εάν λαμβάνετε παράλληλα κυκλοσπορίνη Α. Θα παρακολουθήστε στενά αν λαμβάνετε και τα δύο αυτά φάρμακα.

Να θυμάστε να ενημερώνετε το γιατρό σας εάν αρχίσετε τη λήψη οποιονδήποτε άλλων φαρμάκων κατά τη διάρκεια λήψης του Hycamtin.

Κόηση και θηλασμός

Το Hycamtin δεν συνιστάται σε έγκυες γυναίκες. Μπορεί να βλάψει το μωρό εάν συλληφθεί πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία. Θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας. Μην προσπαθήσετε να μείνετε έγκυος μέχρι να σας συμβουλευτεί ο γιατρός ότι αυτό είναι ασφαλές.

Οι άρρενες ασθενείς που επιθυμούν να γίνουν πατέρες, πρέπει να συμβουλευτούν το γιατρό τους για οικογενειακό προγραμματισμό ή για θεραπεία. Εάν η σύντροφος σας μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Μη θηλάζετε εάν παίρνετε το Hycamtin. Δεν θα πρέπει να ξαναρχίσετε το θηλασμό μέχρις ότου ο γιατρός σας πει ότι αυτό είναι ασφαλές.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Hycamtin μπορεί να σας κάνει να νιώθετε κουρασμένοι. Εάν νιώθετε κούραση ή αδυναμία, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Hycamtin περιέχει αιθανόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει μικρές ποσότητες αιθανόλης (αλκοόλης).

3. Πως να πάρετε το Hycamtin

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το(α) καψάκιο(α) πρέπει να καταπίνεται(ονται) ολόκληρο(α) και δεν πρέπει να το(α) μασάτε, θρυμματίζετε ή διχοτομείτε.

Η δόση (και ο αριθμός των καψακίων) του Hycamtin που θα λαμβάνετε θα υπολογίζεται από το γιατρό σας με βάση

- την επιφάνεια του σώματος (μετρημένη σε τετραγωνικά μέτρα)
- τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που κάνατε πριν από τη θεραπεία

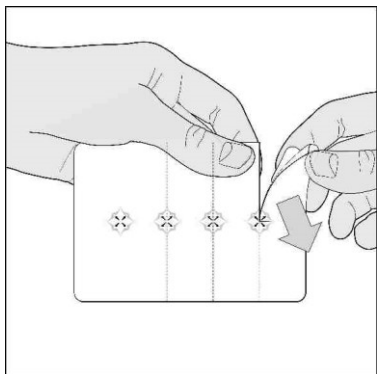
Τα καψάκια που έχουν συνταγογραφηθεί πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες.

Τα καψάκια Hycamtin δεν πρέπει να ανοίγονται ή να θρυμματίζονται. Εάν τα καψάκια τρυπηθούν ή παρουσιάσουν διαρροή πρέπει αμέσως να πλύνεται τα χέρια σας καλά με νερό και σαπούνι. Εάν πάει στα μάτια σας το περιεχόμενο του καψακίου πλύντε τα αμέσως με νερό που τρέχει για τουλάχιστον 15 λεπτά. Συμβουλευτείτε το γιατρό/ παρέχοντα υγειονομική περίθαλψη μετά από επαφή με τα μάτια ή αν παρουσιάσετε δερματική αντίδραση.

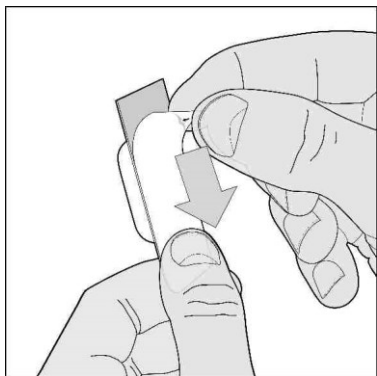
Αφαίρεση ενός καψακίου

Τα καψάκια αυτά διατίθενται σε ειδική συσκευασία για να αποτρέπουν το άνοιγμα τους από παιδιά.

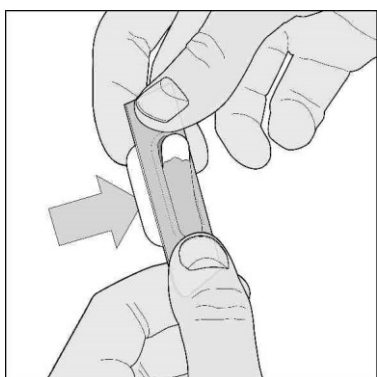
1. **Διαχωρήστε ένα καψάκιο:** σχίστε κατά μήκος των διάτρητων διαχωριστικών γραμμών για να διαχωρήσετε μία «θήκη» καψακίου από την ταινία.



2. **Αφαιρέστε το εξωτερικό περίβλημα:** αρχίζοντας από την έγχρωμη γωνία, σηκώστε και αφαιρέστε το περίβλημα από τη θήκη.



3. **Σπρώξτε προς τα έξω το καψάκιο:** σπρώξτε ήπια το ένα μέρος του καψακίου από το πίσω μέρος της θήκης.



Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Hycamtin από την κανονική

Συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν πήρατε περισσότερα καψάκια ή εάν κάποιο παιδί πήρε κατά λάθος το φάρμακο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Hycamtin

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Απλά πάρτε την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε το γιατρό σας

Αυτές οι **πολύ συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- **Ενδείξεις ύπαρξης λοιμώξεων:** Το Hycamtin μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο αίμα και να μειώσει την αντίστασή σας σε λοίμωξη. Αυτό μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν:
 - πυρετό
 - σοβαρή επιδείνωση της γενικής σας κατάστασης
 - τοπικά συμπτώματα όπως πονόλαιμος/κυνάγχη ή ουρολογικά προβλήματα (όπως αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, το οποίο μπορεί να είναι συμπτωματικό μιας ουρολοίμωξης).
- **Διάρροια.** Μπορεί να είναι σοβαρή. Εάν έχετε περισσότερα από 3 επεισόδια διάρροιας την ημέρα πρέπει να επικοινωνήσετε άμεσα με το γιατρό σας.
- Περιστασιακά σοβαρός στομαχικός πόνος, πυρετός και πιθανώς διάρροια (σπάνια με αίμα) μπορεί να είναι ενδείξεις φλεγμονής του εντέρου (*κολίτιδα*).

Αυτή η **σπάνια** ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να επηρεάσει **έως 1 στα 1.000 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- **Φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια):** Διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο εάν έχετε προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια, είχατε κάνει ακτινοβολία στους πνεύμονες, ή έχετε πάρει στο παρελθόν φάρμακα που προκάλεσαν βλάβη στους πνεύμονες. Σημεία περιλαμβάνουν:
 - δυσκολία στην αναπνοή
 - βήχας
 - πυρετός.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα αν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα από αυτές τις καταστάσεις, καθώς μπορεί να είναι απαραίτητη η εισαγωγή σε νοσοκομείο.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- Γενικό αίσθημα αδυναμίας και εξασθένησης (προσωρινή αναιμία). Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστείτε μετάγγιση αίματος.
- Ασυνήθεις εκχυμώσεις ή αιμορραγίες που προκαλούνται από τη μείωση του αριθμού των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη του αίματος. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη σοβαράς μορφής αιμορραγία από σχετικά μικρούς τραυματισμούς, όπως ένα μικρό κόψιμο. Σπανίως μπορεί να υπάρξει ακόμα πιο σοβαρή αιμορραγία. Πρέπει να μιλήσετε με το γιατρό σας για να σας καθοδηγήσει πως θα ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Απώλεια βάρους και απώλεια της όρεξης (ανορεξία), κόπωση (εξασθένηση), αδυναμία.
- Ναυτία, έμετος.
- Απώλεια μαλλιών.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- Αντιδράσεις αλλεργίας ή υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της ανάπτυξης εξανθήματος).
- Φλεγμονή και άφθες του στόματος, της γλώσσας ή των ούλων.
- Υψηλή θερμοκρασία σώματος (πυρετός).
- Πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία.
- Αδιαθεσία.
- Αίσθημα φαγούρας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 100 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:.

- Κιτρίνισμα του δέρματος.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 1000 άτομα** που παίρνουν Hycamtin:

- Σοβαρές αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις.
- Οίδημα μερών του σώματος σχετιζόμενο με αύξηση υγρών (αγγειοοίδημα).
- Φαγούρα με εξάνθημα (κνίδωση).

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα

Η συχνότητα μερικών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (πρόκειται για περιστατικά από αυθόρμητες αναφορές και η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- Σοβαρός πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος αίματος, μαύρα ή αιματηρά κόπρανα (πιθανά συμπτώματα γαστρεντερικής διάτρησης).
- Έλκη στο στόμα, δυσκολία στην κατάποση, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, αιματηρά κόπρανα (πιθανά σημεία και συμπτώματα της φλεγμονής του εσωτερικού τοιχώματος του στόματος, του στομάχου ή/και του εντέρου [φλεγμονή του βλεννογόνου]).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον **γιατρό** ή τον **φαρμακοποιό** σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσεται το Hycamtin

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το blister στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hycamtin

- **Η δραστική ουσία είναι** η τοποτεκάνη. Κάθε καψάκιο περιέχει 0,25 mg ή 1 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).
- **Τα άλλα συστατικά είναι:** Έλαιο φυτικό υδρογονωμένο, μονοστεατικός εστέρας γλυκερόλης, ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E171) και για τα καψάκια 1 mg μόνο, οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172). Τα καψάκια είναι τυπωμένα με μαύρο μελάνι που περιέχει οξείδιο του σιδήρου μαύρο (E172), κόμμεα λάκκας, άνυδρη αιθανόλη, προπυλενική γλυκόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, βουτανόλη, συμπτυκνωμένο διάλυμα αμμωνίας και υδροξειδίου του καλίου.

Εμφάνιση του Hycamtin και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα καψάκια Hycamtin 0,25 mg είναι λευκά έως κιτρινωπά και έχουν τυπωμένο το «Hycamtin» και «0,25 mg»

Τα καψάκια Hycamtin 1 mg είναι ροδόχροα και έχουν τυπωμένο το «Hycamtin» και «1 mg».

Το Hycamtin καψάκια 0,25 mg και 1 mg διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10 καψάκια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Ηνωμένο Βασίλειο

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Νυρεμβέργη, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Sandoz S.R.L.
Tel: +40 21 40751 60

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.