

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУСАМТИН 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
НУСАМТИН 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

НУСАМТИН 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 1 mg топотекан (topotecan) (като хидрохлорид).

Общото съдържание на активното вещество във флакона осигурява 1 mg на ml активно вещество след реконституиране според препоръките.

НУСАМТИН 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 4 mg топотекан (topotecan) (като хидрохлорид).

Общото съдържание на активното вещество във флакона осигурява 1 mg на ml активно вещество след реконституиране според препоръките.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Светложълт до зеленикав прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монотерапия с топотекан е показана за лечение на:

- пациенти с метастатичен карцином на яйчника след неуспех на лечението от първа линия или последваща терапия.
- пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), при които повторното приложение на лечението от първа линия не се приема за подходящо (вж. точка 5.1).

Топотекан в комбинация с цисплатин е показан при пациенти с рецидивирал цервикален карцином след лъчетерапия и при пациенти стадий IVB на заболяването. При пациенти, лекувани с цисплатин е необходим продължителен период без прием на лекарства, за да се назначи терапия с комбинацията (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Употребата на топотекан трябва да бъде ограничена в специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия. Топотекан трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (вж. точка 6.6).

Дозировка

При приложение на топотекан в комбинация с цисплатин е необходимо да се вземе предвид пълната лекарствена информация за цисплатин.

Преди началото на първия курс с топотекан пациентите трябва да имат изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и ниво на хемоглобина $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином

Първоначална доза

Препоръчителната доза топотекан е $1,5 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност дневно, прилагана под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно, за пет последователни дни с интервал от три седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи до прогресия на заболяването (вж. точки 4.8 и 5.1).

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само, ако броят на неутрофилите е $\geq 1 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарствени продукти (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с $0,25 \text{ mg/m}^2$ на ден до $1,25 \text{ mg/m}^2$ на ден (която впоследствие да бъде намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2$ на ден при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин при намаляване на броя на тромбоцитите под $25 \times 10^9/l$. В клинични проучвания, когато дозата е била намалена до $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с топотекан е било преустановявано.

Цервикален карцином

Първоначална доза

Препоръчителната доза топотекан е $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути през 1-ви, 2-ри и 3-ти ден. Цисплатин се прилага под формата на интравенозна инфузия през 1-вия ден в доза $50 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ и след прилагане на дозата топотекан. Тази схема на лечение се повтаря на всеки 21 дни за шест курса или до прогрес на заболяването.

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само, ако броят на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарствени продукти (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради

неутропения, дозата трябва да се намали с 20 % до 0,60 mg/m²/ден за следващите курсове (която впоследствие да бъде намалена до 0,45 mg/m²/ден при необходимост).

Дозите трябва да се намалят по същия начин, ако броят на тромбоцитите падне под 25 x 10⁹/l.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Монотерапия (карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином):

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс <20 ml/min). Не се препоръчва употребата на топотекан при тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Ограничените данни показват, че дозата трябва да се намали при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчителната доза при монотерапия с топотекан при пациенти с карцином на яйчника или дребноклетъчен белодробен карцином и с креатининов клирънс между 20 и 39 ml/min е 0,75 mg/m²/ден за пет последователни дни.

Комбинирана терапия (цервикален карцином):

В клинични проучвания с топотекан в комбинация с цисплатин за лечение на цервикален карцином е било иницирано лечение само при пациенти със серумен креатинин по-нисък или равен на 1,5 mg/dl. Ако по време на комбинираната терапия с топотекан/цисплатин серумният креатинин превиши 1,5 mg/dl, се препоръчва да се вземе предвид пълната лекарствена информация за намаляване/продължаване на дозата цисплатин. Ако се преустанови приемът на цисплатин, има недостатъчно данни относно продължаване с монотерапия с топотекан при пациенти с цервикален карцином.

Пациенти с чернодробно увреждане

При малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) е приложен интравенозно топотекан в доза 1,5 mg/m²/ден за пет дни на всеки три седмици. Наблюдава се намаляване на клирънса на топотекан. Има обаче недостатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозировката за тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин ≥10 mg/dl) поради цироза. Не се препоръчва употребата на топотекан при тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Топотекан трябва да се реконституира и допълнително да се разрежи преди употреба (вж. точка 6.6)

4.3 Противопоказания

- Тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, което се определя от изходния брой на неутрофилите <1,5 x 10⁹/l и/или броя на тромбоцитите <100 x 10⁹/l.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологичната токсичност е свързана с дозата и затова пълната кръвна картина, включително броя на тромбоцитите, трябва да се изследва редовно (вж. точка 4.2).

Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини тежка миелосупресия. При пациенти, лекувани с топотекан е съобщавана миелосупресия, водеща до сепсис и смърт поради сепсис (вж. точка 4.8).

Топотекан-индуцирана неутропения може да бъде причина за неутропеничен колит. В клинични проучвания с топотекан са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на неутропеничен колит. При пациенти с повишена температура, неутропения и съпътстваща коремна болка трябва да се има предвид възможността за неутропеничен колит.

Топотекан е свързан със съобщения за интерстициална белодробна болест (ILD), някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Основните рискови фактори включват анамнеза за ILD, белодробна фиброза, белодробен рак, торакално излагане на радиация и употреба на пневмотоксични вещества и/или колониостимулиращи фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, насочващи към ILD (напр. кашлица, повишена температура, диспнея и/или хипоксия), и лечението с топотекан трябва да се прекрати, ако се потвърди нова диагноза ILD.

Монотерапията с топотекан и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид, когато се предписва НУСАМТИН, напр. ако се обмисля терапия при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи.

Както може да се очаква, при пациентите в лошо общо състояние ($PS > 1$) се наблюдава по-слаб отговор и повече случаи с усложнения като повишена температура, инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не са се влошили до стойност на $PS \geq 3$.

Има недостатъчен опит с приложение на топотекан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс $< 20 \text{ ml/min}$) или тежко нарушение на чернодробната функция (серумен билирубин $\geq 10 \text{ mg/dl}$) вследствие на цироза. Не се препоръчва приложението на топотекан при тези групи пациенти (вж. точка 4.2).

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между $1,5$ и 10 mg/dl) е бил прилаган топотекан интравенозно $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ за пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Обаче има недостатъчно налични данни, за да се направят препоръки за дозиране при тази група пациенти (вж. точка 4.2).

Нусамтин съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Обаче, ако се използва разтвор на обикновена сол ($0,9\% \text{ w/v}$ разтвор на натриев хлорид) за разреждане на Нусамтин преди приложение, тогава получената доза натрий би била по-висока.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.

Топотекан не инхибира човешките P450 ензими (вж. точка 5.2). В популационно проучване с интравенозно приложение едновременно прилагане на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна и неактивна форма).

При комбиниране на топотекан с други химиотерапевтични средства може да се изисква намаляване на дозата на всеки от лекарствените продукти за подобряване на поносимостта. Въпреки това, при комбиниране с продукти, съдържащи платина, се наблюдава отчетливо

взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина, е приложен на 1-вия или 5-ия ден от приема на топотекан. Ако на 1-вия ден от приема на топотекан е приложен цисплатин или карбоплатин за подобряване на поносимостта, е необходимо дозите на всяко от лекарствата да бъдат намалени в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-ия ден от приема на топотекан.

При приложение на топотекан ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ за пет последователни дни) и цисплатин ($60 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ през 1-вия ден) при 13 пациенти с карцином на яйчника е установено слабо повишаване на AUC (12 %, $n = 9$) и C_{max} (23 %, $n = 11$) през 5-тия ден. Смята се, че това повишение е малко вероятно да бъде от клинично значение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

В предклинични проучвания е установено, че топотекан води до ембриофетален леталитет и малформации (вж. точка 5.3). Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини увреждане на фетуса и по тази причина жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с топотекан.

Както при всяка цитотоксична химиотерапия, пациентите, лекувани с топотекан, трябва да бъдат съветвани те или техният партньор да използват ефективен метод за контрацепция.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки, докато се лекуват с топотекан и в продължение на 6 месеца след завършване на лечението.

На мъжете се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не зачеват дете, докато приемат топотекан и в продължение на 3 месеца след завършване на лечението.

Бременност

Ако топотекан е прилаган по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с топотекан, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Топотекан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Въпреки че не е установено дали топотекан се екскретира в човешкото мляко, кърменето трябва да се прекъсне при започване на лечението.

Фертилитет

При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3). Все пак, както и други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан е генотоксичен и не може да се изключат ефекти върху фертилитета, включително мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини, в случай на персистиращи умора и астения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При проучвания за определяне на дозировката, включващи 523 пациенти с рецидивиращ овариален карцином и 631 пациенти с рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином, е установено, че при монотерапия с топотекан лимитираща дозата токсичност е хематологичната.

Токсичността е била предвидима и обратима. Не са наблюдавани признаци на кумулативна хематологична или нехематологична токсичност.

Профилът на безопасност на топотекан, приложен в комбинация с цисплатин в клинични проучвания за цервикален карцином, е в съответствие с този, наблюдаван при монотерапия с топотекан. Общата хематологична токсичност е по-ниска при пациенти, лекувани с топотекан в комбинация с цисплатин в сравнение с монотерапия с топотекан, но е по-висока от тази при самостоятелното приложение на цисплатин.

Допълнителни нежелани събития са наблюдавани, когато топотекан е прилаган в комбинация с цисплатин; тези събития са наблюдавани при монотерапия с цисплатин и не се отнасят за топотекан. За пълния списък от нежелани събития, свързани с употреба на цисплатин, трябва да се вземе предвид лекарствената информация за цисплатин.

Обединените данни за безопасността при монотерапия с топотекан са представени по-долу.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органни класове и абсолютна честота (всички съобщени случаи). Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекция
Чести	Сепсис ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Фебрилна неутропения, неутропения (вж. „Стомашно-чревни нарушения“), тромбоцитопения, анемия, левкопения
Чести	Панцитопения
С неизвестна честота	Тежко кървене (свързано с тромбоцитопения)
Нарушения на имунната система	
Чести	Реакция на свръхчувствителност, включително обрив
Редки	Анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Анорексия (която може да бъде тежка)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Интерстициална белодробна болест (някои случаи са били с летален изход)
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки), запек, коремна болка ² , мукозит
С неизвестна честота	Стомашно-чревна перфорация
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Алопеция
Чести	Сърбеж

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия, астения, умора
Чести	Неразположение
Много редки	Екстравазация ³
С неизвестна честота	Лигавично възпаление
¹ Случаи с летален изход, дължащ се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4). ² Като усложнение на топотекан-индуцирана неутропения е съобщаван неутропеничен колит, включително летален неутропеничен колит (вж. точка 4.4). ³ Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специално лечение.	

Честотата на посочените по-горе нежелани събития вероятно е по-висока при пациентите в лошо общо състояние (вж. точка 4.4).

Посочените по-долу честоти, свързани с хематологични и нехематологични нежелани ефекти, представляват съобщенията за нежеланите ефекти, приемани като свързани/вероятно свързани с лечението с топотекан.

Хематологични

Неутропения

Тежка неутропения (брой неутрофили $<0,5 \times 10^9/l$) по време на първия курс се наблюдава при 55 % от пациентите, при продължителност $\geq$ седем дни при 20 % и общо при 77 % от пациентите (39 % от курсовете). Във връзка с тежката неутропения са наблюдавани повишена температура или инфекция при 16 % от пациентите по време на първия курс на лечение и общо при 23 % от пациентите (6 % от курсовете). Медианата на времето за развитие на тежка неутропения е било девет и медианата на продължителността седем дни. Тежката неутропения е продължила повече от седем дни при общо 11 % от курсовете. От всичките пациенти, участвали в клинични проучвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са развили тежка неутропения), при 11 % (4 % от курсовете) е наблюдавана повишена температура и при 26 % (9 % от курсовете) е наблюдавана инфекция. В допълнение на това, 5 % от всички лекувани пациенти (1 % от курсовете на лечение) са развили сепсис (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения

Тежка тромбоцитопения (тромбоцити $<25 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 25 % от пациентите (8 % от курсовете), а умерена (тромбоцити между $25,0$ и $50,0 \times 10^9/l$) при 25 % от пациентите (15 % от курсовете). Медианата на времето за развитие на тежка тромбоцитопения е била на 15-тия ден, а медианата на продължителността е била пет дни. При 4 % от курсовете са правени трансфузии на тромбоцити. Съобщенията за значителни последствия, свързани с тромбоцитопения, включително фатални случаи поради туморни кръвоизливи, са били редки.

Анемия

Средна до тежка анемия ($Hb \leq 8,0$ g/dl) при 37 % от пациентите (14 % от курсовете). При 52 % от пациентите (21 % от курсовете) са направени трансфузии на еритроцитна маса.

Нехематологични

Често съобщавани нехематологични нежелани ефекти са тези от страна на стомашно-чревния тракт като гадене (52 %), повръщане (32 %), диария (18 %), констипация (9 %) и мукозит (14 %). Честотата на тежки (Степен 3 или 4) гадене, повръщане, диария и мукозит е била съответно 4, 3, 2 и 1 %.

При 4 % от пациентите се съобщава слаба коремна болка.

Умора е наблюдавана при приблизително 25 %, а астения при 16 % от пациентите на лечение с топотекан. Тежка (Степен 3 или 4) умора и астения възникват с честота 3 %.

Цялостна или ясно изразена алопеция е наблюдавана при 30 % от пациентите, а частична алопеция - при 15 % от пациентите.

Други тежки събития, регистрирани като свързани или вероятно свързани с лечението с топотекан, са били анорексия (12 %), неразположение (3 %) и хипербилирубинемия (1 %).

Рядко са съобщавани реакции на свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции. В клинични проучвания обрив е съобщаван при 4 % от пациентите, а сърбеж при 1,5 % от пациентите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Съобщавани са случаи на предозиране при пациенти на лечение с интравенозен топотекан (до 10 пъти над препоръчителната доза) и при пациенти на лечение с топотекан капсули (до 5 пъти над препоръчителната доза). Наблюдаваните признаци и симптоми на предозиране са в съответствие с известните нежелани събития, свързани с топотекан (вж. точка 4.8). Основните усложнения при предозиране са супресия на костния мозък и мукозит. В допълнение са съобщавани повишени чернодробни ензими при предозиране с интравенозен топотекан.

Няма известен антидот при предозиране на топотекан. По-нататъшното лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на Националния токсикологичен център, ако такъв е наличен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, АТС код: L01CE01.

Механизъм на действие

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим който участва непосредствено в репликацията на ДНК, като освобождава торзионното напрежение пред движещата се репликационна вилица. Топотекан инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разцепената на две вериги ДНК, който е междинен етап на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво последствието от инхибирането на топоизомераза-I от топотекан е индукцията на протеин-свързани ДНК едноверижни разкъсвания.

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивиращ карцином на яйчника

В сравнително проучване с топотекан и паклитаксел при пациенти с предшестващо лечение на овариален карцином с химиотерапия на основата на платина (съответно n = 112 и 114),

честотата на повлияване (95 % CI) е 20,5 % (13 %, 28 %) спрямо 14 % (8 %, 20 %), а средното време до прогресия е 19 седмици спрямо 15 седмици (съотношение на риска 0,7 [0,6; 1,0]) съответно за топотекан и паклитаксел. Средната обща преживяемост е 62 седмици при топотекан спрямо 53 седмици за паклитаксел (съотношение на риска 0,9 [0,6; 1,3]).

Честотата на повлияване за цялата програма за овариален карцином (n = 392, като всички са с предшествашо лечение с цисплатин или цисплатин и паклитаксел) е 16 %. Средното време за постигане на отговор в клиничните проучвания е 7,6-11,6 седмици. При неповлияващи се пациенти или при пациенти с рецидив на заболяването три месеца след терапията с цисплатин (n = 186), честотата на повлияване е 10 %.

Тези данни трябва да се оценяват в контекста на общия профил на безопасност на лекарството, особено по отношение на значимата хематологична токсичност (вж. точка 4.8).

Извършен е допълнителен ретроспективен анализ на данните от 523 пациенти с рецидивирал карцином на яйчника. Наблюдават се общо 87 пълни и частични случая на повлияване, като 13 от тях са през цикли 5 и 6, а 3 след това. От пациентите, получили повече от шест цикъла на лечение, 91 % приключват проучването съгласно плана или са лекувани докато заболяването прогресира, а само 3 % прекратяват лечението поради нежеланите реакции.

Рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином

Проучване фаза III (Проучване 478) сравнява топотекан, приет перорално, плюс най-добрата поддържаща терапия (BSC) (n = 71) с BSC самостоятелно (n = 70) при пациенти с рецидив след лечение от първа линия (медиана на времето до прогресия (TTP) при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан плюс BSC, 90 дни за BSC, приложена самостоятелно) и при които повторно лечение с интравенозна химиотерапия не се счита за подходящо. В групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC има статистически значимо подобрение в общата преживяемост в сравнение с групата само на BSC (Log-rank p = 0,0104). Некоригираният коефициент на риск в групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC в сравнение с групата само на BSC е бил 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Медианата на преживяемост при пациентите, лекувани с топотекан, приложен перорално, плюс BSC е била 25,9 седмици (95 % C.I. 18,3; 31,6), в сравнение с 13,9 седмици (95 % C.I. 11,1; 18,6) при пациентите, приемащи само BSC (p = 0,0104).

Съобщенията на самите пациенти за симптомите при използване на открит метод за оценяване показват последователна тенденция на облекчаване на симптомите при топотекан, приложен перорално плюс BSC.

Проведени са едно проучване фаза II (Проучване 065) и едно проучване фаза III (Проучване 396) за оценка на ефикасността на топотекан, приложен перорално, спрямо топотекан, приложен интравенозно, при пациенти, които са имали рецидив ≥ 90 дни след завършването на една предхождаща схема на химиотерапия (вж. таблица 1). Топотекан, приложен перорално и топотекан, приложен интравенозно, са били свързани със сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивирал чувствителен дребноклетъчен белодробен карцином при съобщенията на самите пациенти по откритата скала за оценка на симптомите във всяко от тези две проучвания.

Таблица 1 Обобщение на преживяемостта, степента на повлияване и времето до прогресия при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином, лекувани с топотекан, приложен перорално или интравенозно

	Проучване 065		Проучване 396	
	топотекан - перорално	топотекан - интравенозно	топотекан - перорално	топотекан - интравенозно
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Медиана на преживяемост (седмици) (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)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Степен на повлияване (%) (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)
Разлика в степента на повлияване (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Медиана на времето до прогресия (седмици) (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)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = общ брой лекувани пациенти

CI = доверителен интервал

В друго рандомизирано проучване фаза III, сравняващо топотекан, приложен интравенозно (i.v.) с циклофосфамид, доксорубин и винкристин (CAV) при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином, степента на общ отговор е 24,3 % за групата на топотекан, сравнено с 18,3 % за групата на CAV. Медианата на времето до прогресия е сходно в двете групи (13,3 седмици и съответно 12,3 седмици). Медианата на преживяемостта за двете групи е съответно 25,0 и 24,7 седмици. Съотношението на риска за преживяване за топотекан i.v. спрямо CAV е 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

Честотата на повлияване при топотекан в комбинираната програма за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином (n = 480) при пациенти с рецидив на болестта, чувствителни на лечението от първа линия, е 20,2 %. Медианата на преживяемостта е била 30,3 седмици (95 % CI: 27,6; 33,4).

В популация от пациенти с рефрактерен дребноклетъчен белодробен карцином (такива, които не отговарят на лечение от първа линия), честотата на повлияване от топотекан е била 4,0 %.

Цервикален карцином

В рандомизирано, сравнително проучване фаза III, проведено при Гинекологична Онкологична Група (GOG 0179), топотекан плюс цисплатин (n = 147) е сравнен с цисплатин самостоятелно (n = 146) за лечение на хистологично потвърден, персистиращ, рецидивирал или стадий IVB цервикален карцином, където хирургично лечение и/или лъчетерапия не са били подходящи. Режимът топотекан плюс цисплатин е показал статистически значимо превъзходство спрямо монотерапията с цисплатин по отношение на общата преживяемост след коригиране за междинен анализ (Log-rank p = 0,033).

Таблица 2 Резултати от проучване GOG-0179

ITT популация		
	Цисплатин 50 mg/m ² на ден 1, на всеки 21 дни	Цисплатин 50 mg/m ² на ден 1 + Топотекан 0,75 mg/m ² на ден 1-3, на всеки 21 дни
Преживяемост (месеци)	(n = 146)	(n = 147)
Средна (95 % C.I.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-стойност	0,033	
Пациенти, които не са лекувани с цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 46)	(n = 44)
Средна (95 % C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Пациенти, лекувани с цисплатин химиолъчетерапия		
	Цисплатин	Топотекан/Цисплатин
Преживяемост (месеци)	(n = 72)	(n = 69)
Средна (95 % C.I.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Коефициент на риска (95 % C.I.)	0,85 (0,59; 1,21)	

При пациенти (n = 39) с рецидив в рамките на 180 дни след химиолъчетерапия с цисплатин средната преживяемост за рамото топотекан плус цисплатин е била 4,6 месеца (95 % C.I.: 2,6; 6,1) спрямо 4,5 месеца (95 % C.I.: 2,9; 9,6) за рамото цисплатин при коефициент на риска 1,15 (0,59; 2,23). При пациентите (n = 102) с рецидив след 180 дни средната преживяемост за рамото топотекан плус цисплатин е била 9,9 месеца (95 % C.I.: 7; 12,6) спрямо 6,3 месеца (95 % C.I.: 4,9; 9,5) за рамото цисплатин при коефициент на риска 0,75 (0,49; 1,16).

Педиатрична популация

Топотекан е проучен също и при педиатрична популация, но са налице само ограничени данни за ефикасност и безопасност.

В отворено проучване, включващо деца (n = 108, възраст: дете до 16 години) с рецидивирали или прогресирали масивни тумори, топотекан е бил прилаган като начална доза от 2,0 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия за пет дни с повторение на всеки три седмици до една година в зависимост от отговора към терапията. Туморните типове са включвали сарком на Ewing / ранен невроектодермален тумор, невробластом, остеобластом и рабдомиосарком. Антитуморна активност е доказана основно при пациенти с невробластом. Токсичността на топотекан при педиатрични пациенти с рецидивирали и неподатливи масивни тумори е била подобна на тази, наблюдавана в миналото при възрастни пациенти. В това проучване, четиридесет и шест (43 %) пациенти са приемали фактор G-CSF за 192 (42,1 %) курса; шестдесет и пет (60 %) са получавали преливане на еритроцитна маса и петдесет (46 %) на тромбоцити за 139 и съответно за 159 курса (30,5 % и 34,9 %). На основата на доза-лимитиращата токсичност на миелосупресията във фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти с неподатливи масивни тумори е била установена максимална поносима доза (MTD) 2,0 mg/m²/ден с фактор G-CSF и 1,4 mg/m²/ден без фактор G-CSF (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

След интравенозно приложение в дози от 0,5 до 1,5 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия на ден за пет дни, топотекан показва висок плазмен клирънс от 62 l/h (SD 22), съответстващ приблизително на 2/3 от кръвотока през черния дроб. Също така топотекан има голям обем на разпределение, приблизително 132 l (SD 57) и относително кратък елиминационен полуживот от 2-3 часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри не предполага промяна във фармакокинетиката при 5-дневен период на приложение. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на повишаването на дозата. При многократно прилагане на дневната доза има малка или няма кумулация на топотекан и няма данни за промяна на фармакокинетиката след многократно прилагане. Предклиничните проучвания показват, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35 %) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

Биотрансформация

При човека елиминирането на топотекан е изследвано само частично. Основният път на елиминиране на топотекан е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен.

Чрез метаболизъм се елиминират <10 % от топотекан. N-десметил метаболитът, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчни проби, е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното съотношение на AUC на метаболит:основно вещество е <10 %, както за общия топотекан, така и за топотекан лактона. В урината са открити метаболит на топотекан от О-глюкуронидирането и N-десметил топотекан.

Елиминиране

Общото елиминиране на вещества, свързани с топотекан, след 5-дневно приложение на топотекан е 71 до 76 % от интравенозно приложената доза. Приблизително 51 % е екскретиран като общ топотекан, а 3 % е екскретиран под формата на N-десметил топотекан в урината. Елиминирането на топотекан с фецеса е 18 %, докато елиминирането на N-десметил топотекан с фецеса е 1,7 %. Като цяло, N-десметил метаболитът представлява средно по-малко от 7 % (в рамките на 4-9 %) от общото количество вещества, свързани с топотекан, които се екскретират с урината и фецеса. Топотекан-О-глюкуронид и N-десметил топотекан-О-глюкуронид в урината са по-малко от 2,0 %.

Данни от проучване *in vitro* с използване на човешки чернодробни микrozоми, показват образуването на малки количества N-деметиран топотекан. *In vitro*, топотекан не инхибира човешките P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропиримидин и ксантин оксидаза.

При приложение с цисплатин (цисплатин 1-ви ден, топотекан 1-ви до 5-ти ден) клирънсът на топотекан е намалял през 5-тия ден в сравнение с 1-вия ден (19,1 l/h/m² в сравнение с 21,3 l/h/m² [n = 9]) (вж. точка 4.5).

Специални популации

Чернодробно увреждане

Плазменният клирънс при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между 1,5 и 10 mg/dl) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Полуживотът на топотекан нараства с около 30 %, но не се наблюдава ясна промяна в обема на разпределение. Плазменният клирънс на общия топотекан (активна и неактивна форма) при пациенти с чернодробно увреждане намалява само с около 10 % в сравнение с контролната група пациенти.

Бъбречно увреждане

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс 41-60 ml/min) намалява до около 67 % в сравнение с контролна група пациенти. Обемът на разпределение намалява слабо и по този начин полуживотът се удължава само с 14 %. При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане плазменият клирънс на топотекан намалява до 34 % от стойността при контролната група пациенти. Средният полуживот се удължава от 1,9 до 4,9 часа.

Възраст/тегло

При популационно проучване, голям брой фактори, включващи възраст, тегло и асцит не оказват значим ефект върху клирънса на общия топотекан (активна и неактивна форма).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на топотекан, приложен под формата на 30-минутна инфузия за пет дни е проучена в две проучвания. Първото проучване включва дози от 1,4 до 2,4 mg/m² при деца (на възраст от 2 до 12 години, n = 18), юноши (на възраст от 12 до 16 години, n = 9) и млади хора (на възраст от 16 до 21 години, n = 9) с неподатливи масивни тумори. Второто проучване включва дози от 2,0 до 5,2 mg/m² при деца (n = 8), юноши (n = 3) и млади хора (n = 3) с левкемия. В тези проучвания не е имало забележителни разлики във фармакокинетиката на топотекан при деца, юноши и млади пациенти с масивни тумори или левкемия, но данните са твърде ограничени, за да се направят определени изводи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради механизма на действието си топотекан е генотоксичен за клетките на бозайници (клетки от миши лимфом и човешки лимфоцити) при условия *in vitro* и за клетки от костен мозък на мишка при условия *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, топотекан води до ембрио-фетален леталитет.

При проучвания за репродуктивна токсичност с топотекан при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжките или женските индивиди. Все пак при женските индивиди са наблюдавани свръховулация и слабо повишаване на загубите преди имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Винена киселина (E334)
Манитол (E421)
Хлороводородна киселина (E507)
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

Флакони
3 години.

Разтворени и разреждени разтвори

Лекарственият продукт трябва да се приложи веднага след разтваряне, тъй като не съдържа антибактериален консервант. Ако разтварянето и разреждането са извършени при стриктни асептични условия (напр. филтриран приток на въздух), продуктът трябва да се приложи (завършена инфузия) в рамките на 12 часа, съхраняван при стайна температура или до 24 часа, ако се съхранява при температура 2-8 °C след първото отваряне на флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

НУСАМТИН 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от тип I твърдо стъкло със сива запушалка от бутилова гума и пластмасова капачка с алуминиева обкатка, съдържащ 1 mg топотекан.

НУСАМТИН 1 mg се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон или 5 флакона.

НУСАМТИН 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от флинтново стъкло тип I със сива запушалка от бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 4 mg топотекан.

НУСАМТИН 4 mg се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

НУСАМТИН 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Съдържанието на флаконите НУСАМТИН 1 mg трябва да се реконституира с 1,1 ml вода за инжекции. Тъй като флаконът съдържа 10 % излишък, приготвеният бистър разтвор е жълт до жълтозелен на цвят и осигурява 1 mg топотекан на ml. Необходимо е последващо разреждане на подходящия обем от приготвения разтвор с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или 5 % w/v глюкоза до получаване на крайна концентрация между 25 и 50 микрограма/ml.

НУСАМТИН 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Съдържанието на флаконите НУСАМТИН 4 mg трябва да се реконституира с 4 ml вода за инжекции. Приготвеният бистър разтвор е жълт до жълтозелен на цвят и осигурява 1 mg топотекан на ml. Необходимо е последващо разреждане на подходящия обем от приготвения разтвор с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или 5 % w/v глюкоза до получаване на крайна концентрация между 25 и 50 микрограма/ml.

Трябва да се следват стандартните процедури за правилно прилагане и изхвърляне на противораковите лекарства, а именно:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на разтваряне персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.

- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се изплакне с обилно количество вода.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НУСАМТИН 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

НУСАМТИН 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 ноември 1996 г.
Дата на последно подновяване: 20 ноември 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУСАМТИН 0,25 mg твърди капсули

НУСАМТИН 1mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

НУСАМТИН 0,25 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 0,25 mg топотекан (topotecan) (като хидрохлорид).

НУСАМТИН 1 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 1 mg топотекан (topotecan) (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

НУСАМТИН 0,25 mg твърди капсули

Капсулите са непрозрачни, бели до бледожълти и с отпечатано “НУСАМТИН” и “0,25 mg”.

НУСАМТИН 1 mg твърди капсули

Капсулите са непрозрачни, розови и с отпечатано “НУСАМТИН” и “1 mg”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

НУСАМТИН капсули е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC), при които повторното приложение на лечението от първа линия не се приема за подходящо (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

НУСАМТИН капсули трябва да бъде предписван и терапията да се наблюдава само от лекар с опит в приложението на химиотерапевтични средства.

Дозировка

Преди началото на първия курс с топотекан пациентите трябва да имат изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и ниво на хемоглобина $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Първоначална доза

Препоръчителната доза НУСАМТИН капсули е $2,3 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност дневно, прилагана за пет последователни дни с интервал от три седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи до прогресия на заболяването (вж. точки 4.8 и 5.1).

Капсулата(ите) трябва да се поглъщат цели и не трябва да се дъвчат, смачкват или отварят. НУСАМТИН капсули може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Следващи дози

Приложението на топотекан може да продължава само, ако броят на неутрофилите е $\geq 1 \times 10^9/l$, броят на тромбоцитите е $\geq 100 \times 10^9/l$ и нивото на хемоглобина е $\geq 9 \text{ g/dl}$ (след кръвопреливане при необходимост).

Стандартна онкологична практика за лечение на неутропения е или топотекан да се назначи с други лекарствени продукти (напр. G-CSF), или да се намали дозата, за да се поддържа броят на неутрофилите.

Ако се избере намаляване на дозата при пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с повишена температура или инфекция, или при такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, дозата трябва да се намали с $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ до $1,9 \text{ mg/m}^2$ на ден (която впоследствие да бъде намалена до $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ при необходимост).

Дозите трябва да бъдат намалени по същия начин при намаляване на броя на тромбоцитите под $25 \times 10^9/l$. В клинични проучвания, когато дозата е трябвало да бъде намалена под $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, лечението с топотекан е било преустановено.

При пациенти, които имат диария Степен 3 или 4, дозата трябва да се намали с $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ при следващи курсове (вж. точка 4.4). Пациенти с диария Степен 2 могат да имат нужда да последват същите препоръки за промяна на дозата.

Активното лечение на диарията с антидиарични средства е важно. Тежките случаи на диария могат да наложат перорално или интравенозно приложение на електролити и течности, и прекъсване на лечението с топотекан (вж. точки 4.4 и 4.8).

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Препоръчителната доза при монотерапия с перорално приложен топотекан при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином с креатининов клирънс между 30 и 49 ml/min е $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ в продължение на пет последователни дни. Ако лечението се понася добре, дозата може да бъде увеличена до $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ при последващи цикли на лечение (вж. точка 5.2).

Ограничени данни при пациенти от корейски произход с креатининов клирънс по-нисък от 50 ml/min предполагат, че може да е необходимо допълнително понижаване на дозата (вж. точка 5.2).

Не са налични достатъчно данни, за да се направи препоръка за пациенти с креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$.

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на НУСАМТИН капсули не е проучена насочено при пациенти с увредена чернодробна функция. Наличните данни за НУСАМТИН капсули са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозиране при тази група пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозирането не могат да бъдат дадени.

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики в ефикасността между пациенти на възраст над 65 години и по-млади пациенти. Все пак при двете проучвания, в които е прилаган топотекан, както

перорално, така и интравенозно, е имало повишаване на случаите на диария, свързана с лекарството при пациентите над 65 години, приемащи топотекан перорално, в сравнение с пациентите на възраст под 65 години (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.3 Противопоказания

- Тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, което се определя от изходния брой на неутрофилите $<1,5 \times 10^9/l$ и/или броя на тромбоцитите $<100 \times 10^9/l$.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологичната токсичност е свързана с дозата и затова пълната кръвна картина, включително броят на тромбоцитите, трябва да се изследва редовно (вж. точка 4.2).

Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини тежка миелосупресия. При пациенти, лекувани с топотекан е съобщавана миелосупресия, водеща до сепсис и смърт поради сепсис (вж. точка 4.8).

Топотекан-индуцирана неутропения може да бъде причина за неутропеничен колит. В клинични проучвания с топотекан са съобщавани смъртни случаи, дължащи се на неутропеничен колит. При пациенти с повишена температура, неутропения и съпътстваща коремна болка, трябва да се има предвид възможността за неутропеничен колит.

Топотекан е свързан със съобщения за интерстициална белодробна болест (ILD), някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Основните рискови фактори включват анамнеза за ILD, белодробна фиброза, белодробен рак, торакално излагане на радиация и употреба на пневмотоксични вещества и/или колониостимулиращи фактори. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, насочващи към ILD (напр. кашлица, повишена температура, диспнея и/или хипоксия) и лечението с топотекан трябва да се прекрати, ако се потвърди нова диагноза ILD.

Монотерапията с топотекан и топотекан в комбинация с цисплатин обикновено се свързват с клинично значима тромбоцитопения. Това трябва да се има предвид, когато се предписва НУСАМТИН, напр. ако се обмисля терапия при пациенти с повишен риск от туморни кръвоизливи.

Както може да се очаква, при пациентите в лошо общо състояние ($PS > 1$) се наблюдава по-слаб отговор и повече случаи с усложнения като повишена температура, инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не са се влошили до стойност на PS 3.

Топотекан се елиминира частично чрез бъбречна екскреция и бъбречно увреждане може да доведе до повишена експозиция на топотекан. Не са установени препоръки за дозиране при пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min , приемащи топотекан перорално. Не се препоръчва приложението на топотекан при тези пациенти (вж. точка 4.2).

На малък брой пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин между $1,5$ и 10 mg/dl) е бил прилаган топотекан, интравенозно, $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ за пет дни на всеки три седмици. Наблюдавано е намаляване на клирънса на топотекан. Обаче има недостатъчно налични данни, за да се направят препоръки за дозиране при тази група пациенти. Има недостатъчен опит с употребата на топотекан при пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция (серумен билирубин $\geq 10 \text{ mg/dl}$). Не се препоръчва приложението на топотекан при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Диария, включително тежка диария, изискваща хоспитализация, е съобщавана по време на лечение с топотекан, приложен перорално. Диария, свързана с перорално приложение на топотекан може да се прояви по същото време с лекарство-свързана неутропения и нейните последствия. Важно е да има комуникация с пациентите преди приложение на лекарството във връзка с тези нежелани реакции и активно лечение на ранната диария и всички признаци и симптоми на диария. Диарията, предизвикана от противораковите лекарства, е свързана със значим морбидитет и може да бъде животозастрашаваща. Ако по време на лечение с топотекан, приложен перорално, се появи диария, на лекарите се препоръчва да лекуват диарията активно. Клиничните указания, описващи активното лечение на предизвиканата от противораковите лекарства диария, включват специфични препоръки за запознаване и осведоменост на пациентите, разпознаване на ранните предупредителни признаци, прилагане на антидиарични лекарства и антибиотици, промени в приема на течности и в диетата, и необходимост от хоспитализация (вж. точки 4.2 и 4.8).

Приложението на топотекан, интравенозно, трябва да се обмисли при следните клинични ситуации: неконтролирано повръщане, нарушения в преглъщането, неконтролирана диария, клинични състояния и лекарства, които могат да променят стомашно-чревния мотилитет и лекарствената резорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани *in vivo* проучвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.

Топотекан не инхибира човешките P450 ензими (вж. точка 5.2). В популационно проучване с интравенозно приложение едновременно прилагане на гранисетрон, ондансетрон, морфин или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общия топотекан (активна и неактивна форма).

Топотекан е субстрат на ABCB1 (P-гликопротеин) и ABCG2 (BCRP). Прилагането на инхибитори на ABCB1 и ABCG2 с перорално приложен топотекан показва повишаване на експозицията на топотекан.

Прилагането на циклоспорин А (инхибитор на ABCB1, ABCC1 [MRP-1] и CYP3A4) с перорално приложен топотекан увеличава AUC на топотекан с приблизително 2 - 2,5 пъти в сравнение с контролата.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за нежелани реакции, когато топотекан, перорално, се прилага с вещество, за което е известно, че инхибира ABCB1 или ABCG2 (вж. точка 5.2).

При комбиниране на топотекан с други химиотерапевтични средства може да се изисква намаляване на дозата на всеки от лекарствените продукти за подобряване на поносимостта. Въпреки това, при комбиниране с продукти, съдържащи платина, се наблюдава отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали лекарственият продукт, съдържащ платина, е приложен на 1-вия или 5-ия ден от приема на топотекан. Ако на 1-вия ден от приема на топотекан е приложен цисплатин или карбоплатин, за подобряване на поносимостта е необходимо дозите на всяко от лекарствата да бъдат намалени в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако лекарственият продукт, съдържащ платина е приложен на 5-ия ден от приема на топотекан. Понастоящем има много ограничен опит при комбиниране на топотекан, приложен перорално, с други химиотерапевтични средства.

При едновременно прилагане с ранитидин, фармакокинетиката на топотекан общо взето не се променя.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

В предклинични проучвания е установено, че топотекан води до ембриофетален леталитет и малформации (вж. точка 5.3). Както при други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан може да причини увреждане на фетуса и по тази причина жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване по време на лечение с топотекан.

Както при всяка цитотоксична химиотерапия, пациентите, лекувани с топотекан, трябва да бъдат съветвани те или техният партньор да използват ефективен метод за контрацепция.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки, докато се лекуват с топотекан и в продължение на 6 месеца след завършване на лечението.

На мъжете се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не зачеват дете, докато приемат топотекан и в продължение на 3 месеца след завършване на лечението.

Бременност

Ако топотекан е прилаган по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с топотекан, тя трябва да бъде предупредена за потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Топотекан е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Въпреки че не е установено дали топотекан се екскретира в човешкото мляко, кърменето трябва да се прекъсне при започване на лечението.

Фертилитет

При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3). Все пак, както и други цитотоксични лекарствени продукти, топотекан е генотоксичен и не може да се изключат ефекти върху фертилитета, включително мъжкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това е необходимо повишено внимание при шофиране и работа с машини, в случай на персистиращи умора и астения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания, включващи пациенти с рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином, е установено, че при монотерапия с перорално приложен топотекан, лимитиращата дозата токсичност е хематологичната. Токсичността е била предвидима и обратима. Не са наблюдавани признаци на кумулативна хематологична или нехематологична токсичност.

Представената честота на хематологичните и нехематологични нежелани събития, е за нежелани събития, за които се счита, че са свързани/възможно свързани с лечението с перорално приложен топотекан.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системно-органни класове и абсолютна честота (всички съобщени случаи). Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекция
Чести	Сепсис ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Фебрилна неутропения, неутропения (вж. „Стомашно-чревни нарушения“), тромбоцитопения, анемия, левкопения
Чести	Панцитопения
С неизвестна честота	Тежко кървене (свързано с тромбоцитопения)
Нарушения на имунната система	
Чести	Реакция на свръхчувствителност, включително обрив
Редки	Анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Анорексия (която може да бъде тежка)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Интерстициална белодробна болест (някои случаи са били с летален изход)
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене, повръщане и диария (всички могат да бъдат тежки), които могат да доведат до дехидратация (вж. точки 4.2 и 4.4)
Чести	Коремна болка ² , запек, мукозит, диспепсия
С неизвестна честота	Стомашно-чревна перфорация
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Алопеция
Чести	Сърбеж
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора
Чести	Астения, пирексия, неразположение
С неизвестна честота	Лигавично възпаление
¹ Случаи с летален изход, дължащ се на сепсис, са били съобщавани при пациенти, лекувани с топотекан (вж. точка 4.4). ² Като усложнение на топотекан-индуцирана неутропения е съобщаван неутропеничен колит, включително летален неутропеничен колит (вж. точка 4.4).	

Честотата на посочените по-горе нежелани събития вероятно е по-висока при пациентите в лошо общо състояние (вж. точка 4.4).

Данните за безопасност са представени въз основа на обединени данни от 682 пациенти с рецидив на белодробен карцином, при които са приложени 2 536 курса на монотерапия с топотекан, перорално (275 пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином и 407 с рецидив на недребноклетъчен белодробен карцином).

Хематологични

Неутропения

Тежка неутропения (Степен 4 - брой неутрофили $<0,5 \times 10^9/l$) се е появила при 32 % от пациентите при 13 % от курсовете. Медианата на времето за развитие на тежка неутропения е било на 12-ия ден с медиана на продължителността 7 дни. При 34 % от курсовете с тежка неутропения продължителността е била >7 дни. При курс 1 честотата е била 20 %, при курс 4

честотата е била 8 %. Инфекция, сепсис и фебрилна неутропения са се появили, съответно, при 17 %, 2 % и 4 % от пациентите. Смърт поради сепсис е настъпила при 1 % от пациентите. Съобщавана е панцитопения. Растежни фактори са били прилагани на 19 % от пациентите при 8 % от курсовете.

Тромбоцитопения

Тежка тромбоцитопения (Степен 4 - тромбоцити $<10 \times 10^9/l$) се е появила при 6 % от пациентите при 2 % от курсовете. Медианата на времето за развитие на тежка тромбоцитопения е било на 15-тия ден с медиана на продължителността 2,5 дни. При 18 % от курсовете с тежка тромбоцитопения продължителността е била >7 дни. Умерена тромбоцитопения (Степен 3 - тромбоцити между $10,0$ и $50,0 \times 10^9/l$) се е появила при 29 % от пациентите при 14 % от курсовете. Трансфузия на тромбоцитна маса е прилагана на 10 % от пациентите при 4 % от курсовете. Съобщенията за значими последствия, свързани с тромбоцитопения, включително фатални случаи поради туморни кръвоизливи, са били редки.

Анемия

Средна до тежка анемия (Степени 3 и 4 – $Hb \leq 8,0 \text{ g/dl}$) се е появила при 25 % от пациентите (12 % от курсовете). Медианата на времето за развитие на умерена до тежка анемия е било на 12-ия ден с медиана на продължителността 7 дни. При 46 % от курсовете с умерена до тежка анемия продължителността е била >7 дни. При 30 % от пациентите (13 % от курсовете) са направени трансфузии на еритроцитна маса. Еритропоетин е прилаган на 10 % от пациентите при 8 % от курсовете.

Нехематологични

Най-често съобщаваните нехематологични нежелани ефекти са били гадене (37 %), диария (29 %), умора (26 %), повръщане (24 %), алоpecia (21 %) и анорексия (18 %). Всички случаи нямат причинно-следствена връзка. За тежките случаи (СТС Степен 3/4), съобщавани като свързани/възможно свързани с прилагането на топотекан, честотата е била: диария 5 % (вж. точка 4.4), умора 4 %, повръщане 3 %, гадене 3 % и анорексия 2 %.

Общата честота на свързаната с лекарството диария е била 22 %, включително 4 % Степен 3 и 0,4 % Степен 4. Свързаната с лекарството диария е била по-честа при пациенти ≥ 65 години (28 %) в сравнение с тези на възраст под 65 години (19 %).

Пълна алоpecia, свързана/възможно свързана с прилагането на топотекан, е наблюдавана при 9 % от пациентите, а частична алоpecia свързана/възможно свързана с прилагането на топотекан – при 11 % от пациентите.

Терапевтичната намеса, свързана с нехематологични ефекти е включвала антиеметични средства, прилагани на 47 % от пациентите при 38 % от курсовете и антидиарични средства, прилагани на 15 % от пациентите при 6 % от курсовете. 5-HT3 антагонисти са прилагани при 30 % от пациентите при 24 % от курсовете. Лоперамид е прилаган на 13 % от пациентите при 5 % от курсовете. Медианата на времето за развитие на диария Степен 2 или по-тежка е било 9 дни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщавани са случаи на предозиране при пациенти на лечение с топотекан капсули (до 5 пъти над препоръчителната доза) и при пациенти на лечение с интравенозен топотекан (до 10 пъти над препоръчителната доза). Наблюдаваните признаци и симптоми на предозиране са в съответствие с известните нежелани събития, свързани с топотекан (вж. точка 4.8). Основните усложнения при предозиране са супресия на костния мозък и мукозит. В допълнение са съобщавани повишени чернодробни ензими при предозиране с интравенозен топотекан.

Няма известен антидот при предозиране на топотекан. По-нататъшното лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на Националния токсикологичен център, ако такъв е наличен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, растителни алкалоиди и други природни продукти, АТС код: L01CE01.

Механизъм на действие

Антитуморната активност на топотекан включва инхибиране на топоизомераза-I, ензим който участва непосредствено в репликацията на ДНК, като освобождава торзионното напрежение пред движещата се репликационна вилица. Топотекан инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разцепената на две вериги ДНК, който е междинен етап на каталитичния механизъм. На клетъчно ниво последствието от инхибирането на топоизомераза-I от топотекан е индукцията на протеин-свързани ДНК едновиржни разкъсвания.

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином

Проучване фаза III (Проучване 478) сравнява топотекан, приет перорално, плюс най-добрата поддържаща терапия (BSC) (n = 71) с BSC самостоятелно (n = 70) при пациенти с рецидив след лечение от първа линия (медиана на времето до прогресия (TTP) при лечението от първа линия: 84 дни за перорално приет топотекан плюс BSC, 90 дни за BSC, приложена самостоятелно) и при които повторно лечение с интравенозна химиотерапия не се счита за подходящо. В групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC има статистически значимо подобрене в общата преживяемост в сравнение с групата само на BSC (Log-rank p = 0,0104). Некоригираният коефициент на риск в групата на топотекан, приложен перорално, плюс BSC в сравнение с групата само на BSC е бил 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Медианата на преживяемост при пациентите, лекувани с топотекан, приложен перорално плюс BSC е била 25,9 седмици (95 % CI: 18,3; 31,6), в сравнение с 13,9 седмици (95 % CI: 11,1; 18,6) при пациентите, приемащи само BSC (p = 0,0104).

Съобщенията на самите пациенти за симптомите при използване на открит метод за оценяване показват последователна тенденция на облекчаване на симптомите при топотекан, приложен перорално плюс BSC.

Проведени са едно проучване фаза II (Проучване 065) и едно проучване фаза III (Проучване 396) за оценка на ефикасността на топотекан, приложен перорално, спрямо топотекан, приложен интравенозно, при пациенти, които са имали рецидив ≥ 90 дни след завършването на една предхождаща схема на химиотерапия (вж. таблица 1). Топотекан, приложен перорално и топотекан, приложен интравенозно, са били свързани със сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивирал чувствителен дребноклетъчен

белодробен карцином при съобщенията на самите пациенти по откритата скала за оценка на симптомите във всяко от тези две проучвания.

Таблица 1 Обобщение на преживяемостта, степента на повлияване и времето до прогресия при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином, лекувани с топотекан, приложен перорално или интравенозно

	Проучване 065		Проучване 396	
	топотекан - перорално	топотекан - интравенозно	топотекан - перорално	топотекан - интравенозно
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Медиана на преживяемост (седмици) (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)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Степен на повлияване (%) (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)
Разлика в степента на повлияване (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Медиана на времето до прогресия (седмици) (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)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = общ брой лекувани пациенти.

CI = доверителен интервал.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на перорално прилаган топотекан при педиатрични пациенти не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Фармакокинетиката на топотекан след перорално приложение е оценена при онкологични пациенти след дози от 1,2 до 3,1 mg/m²/ден и 4 mg/m²/ден, прилагани ежедневно за пет дни. Бионаличността на перорално приложен топотекан (общ и лактон) при човека е около 40 %. Пиковите плазмени концентрации на общия топотекан (т.е. лактонна и карбоксилатна форма) и топотекан лактон (активна форма) се достигат след, съответно, около 2,0 часа и 1,5 часа и намаляват биекспоненциално със среден терминален полуживот от около 3,0 до 6,0 часа. Общата експозиция (AUC) се увеличава приблизително пропорционално на дозата. При многократно прилагане на дневната доза има малка или няма кумулация на топотекан и няма данни за промяна на фармакокинетиката след многократно прилагане. Предклиничните проучвания показват, че свързването на топотекан с плазмените протеини е слабо (35 %) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

Биотрансформация

Основният път на елиминиране на топотекан е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен. Освен чрез хидролиза топотекан се елиминира предимно през бъбреците с малко количество, метаболизиращо се до N-десметил метаболит (SB-209780), което се открива в плазмата, урината и фецеса.

Елиминиране

Общото възстановяване на вещества, свързани с топотекан след пет-дневно приложение на топотекан е било 49 до 72 % (средно 57 %) от перорално приложената доза. Приблизително 20 % се екскретира като общ топотекан, а 2 % се екскретира под формата на N-десметил топотекан в урината. Количеството на общия топотекан, елиминиран с фецеса е 33 %, докато количеството N-десметил топотекан, елиминиран с фецеса е 1,5 %. Като цяло, N-десметил метаболитът представлява средно по-малко от 6 % (в рамките на 4-8 %) от общото количество вещества, свързани с топотекан, които се екскретират с урината и фецеса. О-глюкурониди на топотекан и N-десметил топотекан са установени в урината. Средното съотношение на плазмената AUC на главния метаболит:основното вещество е било по-малко от 10 % за общия топотекан и за топотекан лактона.

In vitro, топотекан не инхибира човешките P450 ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A или CYP4A, нито инхибира човешките цитозолни ензими дихидропириимидин или ксантин оксидаза.

След едновременно прилагане на ABCB1 (P-gp) и ABCG2 (BCRP) инхибитор, елакридар (GF120918) в количество 100 до 1 000 mg и топотекан, приложен перорално, AUC_{0-∞} на топотекан лактона и общия топотекан са се увеличили около 2,5 пъти (вж. точка 4.5 за упътване).

Пероралното приложение на циклоспорин А (15 mg/kg), инхибитор на транспортните ABCB1 (P-gp) и ABCC1 (MRP-1) и метаболизиращия ензим CYP3A4 в рамките на 4 часа от приложението на топотекан, перорално, повишава доза-нормализираната AUC_{0-24h} на топотекан лактона и общия топотекан, съответно, около 2,0- и 2,5-пъти (вж. точка 4.5).

Степента на експозиция е била сходна след прием на храна с високо съдържание на мазнини и на гладно, докато t_{max} е било забавено от 1,5 до 3 часа (топотекан лактон) и от 3 до 4 часа (общ топотекан).

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на топотекан, приложен перорално, не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Резултати от анализ на данните от кръстосано проучване предполагат, че експозицията на топотекан лактон, активната форма след приложение на топотекан, се повишава при намалена бъбречна функция. Средните геометрични стойности на коригираната за доза AUC_(0-∞) на топотекан лактон са били 9,4, 11,1 и 12,0 ng*h/ml при участници със стойности на креатининов клирънс съответно по-високи от 80 ml/min, от 50 до 80 ml/min и от 30 до 49 ml/min. В този анализ креатининовият клирънс е бил изчисляван по метода на Cockcroft-Gault. Сходни резултати са били получени при изчисляване на скоростта на гломерулна филтрация (ml/min) по MDRD формула, коригирана за телесно тегло. В проучванията за ефикасност/безопасност на топотекан са били включени пациенти с креатининов клирънс >60 ml/min. Следователно приложението на нормалната начална доза при пациенти с леко намалена бъбречна функция се счита за установено (вж. точка 4.2).

Пациентите от корейски произход с бъбречно увреждане като цяло са имали по-висока експозиция в сравнение с пациенти със същата степен на бъбречно увреждане, които не са с азиатски произход. Клиничното значение на тази находка не е ясно. Средните геометрични стойности на коригираната за доза AUC_(0-∞) на топотекан лактон за пациенти от корейски произход са били 7,9, 12,9 и 19,7 ng*h/ml при участници със стойности на креатининов клирънс съответно по-високи от 80 ml/min, от 50 до 80 ml/min и от 30 до 49 ml/min (вж.

точки 4.2 и 4.4). Освен за корейци няма данни за други пациенти с азиатски произход с бъбречно увреждане.

Пол

Кръстосан анализ на проучвания при 217 пациенти с авансирани солидни тумори показва, че полът не оказва влияние върху фармакокинетиката на HUSAMTIN капсули в клинично значима степен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради механизма на действието си топотекан е генотоксичен за клетките на бозайници (клетки от миши лимфом и човешки лимфоцити) при условия *in vitro* и за клетки от костен мозък на мишка при условия *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, топотекан води до ембрио-фетален леталитет.

При проучвания за репродуктивна токсичност с топотекан при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжките или женските индивиди. Все пак при женските индивиди са наблюдавани свръховулация и слабо повишаване на загубите преди имплантация.

Карциногенният потенциал на топотекан не е проучен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

HUSAMTIN 0,25 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо

Хидрогенирано растително масло
Глицерилмоностеарат

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)

Запечатваща ивица

Желатин

Черно мастило

Черен железен оксид (E172)
Шеллак
Безводен етанол – вижте листовката за допълнителна информация
Пропиленгликол
Изопропилов алкохол
Бутанол
Концентриран разтвор на амоняк
Калиев хидроксид

HUSAMTIN 1 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо

Хидрогенирано растително масло
Глицерилмоностеарат

Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Запечатваща ивица

Желатин

Черно мастило

Черен железен оксид (E172)

Шеллак

Безводен етанол – вижте листовката за допълнителна информация

Пропиленгликол

Изопропилов алкохол

Бутанол

Концентриран разтвор на амоняк

Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте блистера във вторичната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бял блистер от поливинилхлорид/полихлоротрифлуороетилен, запечатан с алуминиево/полиетилентерефталат (ПЕТ)/хартиено фолио. Блистерите са запечатани с компонент на принципа “обелете-натиснете” (peel-push), защитен срещу отваряне от деца.

Всеки блистер съдържа 10 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

НУСАМТИН капсули не трябва да се отварят или смачкват.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НУСАМТИН 0,25 mg твърди капсули

EU/1/96/027/006

НУСАМТИН 1 mg твърди капсули

EU/1/96/027/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 ноември 1996 г.

Дата на последно подновяване: 20 ноември 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

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

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

Твърди капсули

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУСАМТИН 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
топотекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Общото количество активно вещество във флакона осигурява 1 mg на ml активно вещество при разтваряне според препоръките (вижте листовката).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: винена киселина (E334), манитол (E421), хлороводородна киселина (E507), натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Да се разтвори преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

ВАЖНО: Цитотоксично лекарство, специални указания за употреба (вижте листовката).

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

1 x 1 mg флакон
5 x 1 mg флакони

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

НУСАМТИН 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
топотекан
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 mg флакон

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУСАМТИН 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
топотекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Общото количество активно вещество във флакона осигурява 1 mg на ml активно вещество при разтваряне според препоръките (вижте листовката).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: винена киселина (E334), манитол (E421), хлороводородна киселина (E507), натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 x 4 mg
5 x 4 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Да се разтвори преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

ВАЖНО: Цитотоксично лекарство, специални указания за употреба (вижте листовката).

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

1 x 4 mg флакон
5 x 4 mg флакони

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

НУСАМТИН 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
топотекан
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

4 mg флакон

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУСАМТИН 0,25 mg твърди капсули
топотекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа топотекан хидрохлорид, еквивалентен на 0,25 mg топотекан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

10 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

НУСАМТИН капсули не трябва да се чупят или смачкват.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

ВАЖНО: Цитотоксично лекарство, специални указания за употреба (вижте листовката).

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/01/96/027/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

hycamtin 0,25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУСАМТИН 0,25 mg твърди капсули
топотекан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУСАМТИН 1 mg твърди капсули
топотекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа топотекан хидрохлорид, еквивалентен на 1 mg топотекан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

10 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

НУСАМТИН капсули не трябва да се чупят или смачкват.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

ВАЖНО: Цитотоксично лекарство, специални указания за употреба (вижте листовката).

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/96/027/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

hycamtin 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НУСАМТИН 1 mg твърди капсули
топотекан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Нусамтин 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор Нусамтин 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор топотекан (topotecan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Нусамтин и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Нусамтин
3. Как се използва Нусамтин
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Нусамтин
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Нусамтин и за какво се използва

Нусамтин помага за разрушаване на тумори. Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи лекарството под форма на венозна инфузия в болница.

Нусамтин се прилага за лечение на:

- **карцином на яйчника или дребноклетъчен белодробен карцином**, които са рецидивирали след химиотерапия
- **прогресирал цервикален карцином**, ако хирургично лечение или лъчелечение не са възможни. При лечение на цервикален карцином Нусамтин се комбинира с друго лекарство, наречено цисплатин.

Вашият лекар ще прецени заедно с Вас дали лечение с Нусамтин е за предпочитане в сравнение с по-нататъшно лечение с Вашата първоначална химиотерапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Нусамтин

Не трябва да Ви се прилага Нусамтин:

- ако сте алергични към топотекан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако кърмите
- ако броят на кръвните Ви клетки е много нисък. Вашият лекар ще Ви информира, дали е така въз основа на резултатите от Вашите последни кръвни изследвания.

Кажете на Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар трябва да е информиран, преди да Ви бъде приложено това лекарство:

- ако имате проблеми с бъбреците или с черния дроб. Може да има нужда Вашата доза Нусамтин да се коригира.
- ако сте бременна или планирате да забременеете. Вижте точка „Бременност и кърмене“ по-долу.
- ако планирате да станете баща. Вижте точка „Бременност и кърмене“ по-долу.

Кажете на Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас.

Други лекарства и Нусамтин

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително растителни продукти или лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да кажете на Вашия лекар, ако започнете да приемате някакви други лекарства, докато приемате Нусамтин.

Бременност и кърмене

Нусамтин не се препоръчва при бременни жени. Той може да увреди плода, заченат преди, по време на лечението или скоро след него. Трябва да използвате ефективни контрацептивни мерки, докато се лекувате с Нусамтин и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението. Попитайте Вашия лекар за съвет. Не се опитвайте да забременеете, докато лекарят не Ви посъветва, че е безопасно.

На мъжете се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не зачеват дете, докато приемат Нусамтин и в продължение на 3 месеца след завършване на лечението.

Пациенти от мъжки пол, които биха искали да имат дете, трябва да попитат лекаря за съвет относно семейно планиране или лечение. Ако партньорката Ви забременее по време на Вашето лечение, уведомете незабавно Вашия лекар.

Не кърмете, ако се лекувате с Нусамтин. Не трябва да започвате да кърмите отново, докато лекарят не Ви каже, че това е безопасно.

Шофиране и работа с машини

Нусамтин може да предизвика умора. Ако се чувствате уморени или слаби, не шофирайте и не използвайте машини.

Нусамтин съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Ако Вашият лекар използва разтвор на обикновена сол за разреждане на Нусамтин, получената доза натрий ще бъде по-висока.

3. Как се използва Нусамтин

Дозата Нусамтин, която Ви се прилага, ще бъде изчислена от Вашия лекар въз основа на:

- Вашата телесна повърхност (измерена в квадратни метри);
- резултатите от кръвните тестове, проведени преди лечението;
- заболяването, което се лекува.

Обичайна доза

- **Карцином на яйчника и дребноклетъчен белодробен карцином:** 1,5 mg на квадратен метър телесна повърхност дневно. Лечението ще Ви се прилага веднъж дневно за 5 дни. Тази схема на лечение обикновено ще се повтаря на всеки 3 седмици.
- **Цервикален карцином:** 0,75 mg на квадратен метър телесна повърхност дневно. Лечението ще Ви се прилага веднъж дневно за 3 дни. Тази схема на лечение обикновено ще се повтаря на всеки 3 седмици.

При лечение на цервикален карцином, Нусамтин се комбинира с друго лекарство, наречено цисплатин. Вашият лекар ще определи подходящата доза цисплатин. Този начин на приложение може да се променя в зависимост от резултатите от редовно провежданите кръвни изследвания.

Как се прилага Нусамтин

Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи Нусамтин под форма на инфузия в ръката за около 30 минути.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тежки нежелани реакции: кажете на Вашия лекар

Тези **много чести** нежелани реакции могат да засегнат **повече от 1 на 10 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- **Признаци на инфекции:** Нусамтин може да намали броя на белите кръвни клетки и да понижи устойчивостта Ви към инфекция. Това може дори да бъде животозастрашаващо. Признаците включват:
 - повишена температура
 - сериозно влошаване на общото Ви състояние
 - локални симптоми като възпалено гърло или пикочни проблеми (например усещане за парене при уриниране, което може да е пикочна инфекция).

Понякога силна коремна болка, повишена температура, възможност за поява на диария (рядко с кръв), които могат да бъдат признаци на възпаление на червата (*колит*).

Тази **рядка** нежелана реакция може да засегне **до 1 на 1 000 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- **Белодробно възпаление (интерстициална белодробна болест):** Вие сте подложени на риск, ако имате съществуващо белодробно заболяване, ако сте имали лъчелечение на белите дробове или сте приемали лекарства, които причиняват белодробно увреждане. Признаците включват:
 - затруднено дишане
 - кашлица
 - повишена температура.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите някой от симптомите на тези състояния, тъй като може да се наложи да постъпите в болница.

Много чести нежелани реакции

Могат да засегнат **повече от 1 на 10 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- Чувство на обща слабост и умора (временна *анемия*). В някои случаи Вие може да се нуждаете от кръвопреливане.
- Необичайни кръвонасядания или кръвене, причинени от намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта. Това може да доведе до тежко кръвене от относително леки наранявания като малко порязване. Рядко може да се стигне до по-тежко кръвене (*хеморагия*). Консултирайте се с Вашия лекар за съвет как да намалите риска от кръвене.
- Загуба на тегло и загуба на апетит (*анорексия*), умора, слабост.
- Гадене, повръщане, диария, стомашна болка, запек.

- Възпаление и язви на устата, езика или венците.
- Повишена телесна температура (треска).
- Косопад.

Чести нежелани реакции

Могат да засегнат **до 1 на 10 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- Алергични реакции или реакции на *свръхчувствителност* (включително обрив).
- Пожълтяване на кожата.
- Неразположение.
- Сърбеж.

Редки нежелани реакции

Могат да засегнат **до 1 на 1 000 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- Тежки алергични реакции или *анафилактични* реакции.
- Оток, причинен от натрупване на течности (*ангиоедем*).
- Слаба болка и възпаление на мястото на инжектиране.
- Сърбящ обрив (или *уртикария*).

Нежелани реакции с неизвестна честота

Честотата на някои нежелани реакции е неизвестна (събитията са съобщени спонтанно и честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- Силна стомашна болка, гадене, повръщане на кръв, черни или кървави изпражнения (възможни симптоми на стомашно-чревна перфорация).
- Афти в устата, затруднено преглъщане, коремна болка, гадене, повръщане, диария, кървави изпражнения (възможни признаци и симптоми на възпаление на лигавицата на устата, стомаха и/или червата [лигавично възпаление]).

При лечение на цервикален карцином може да получите нежелани реакции, дължащи се на другото лекарство (цисплатин), което ще приемате с Нусамтин. Тези реакции са описани в листовката на цисплатин.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия **лекар или фармацевт**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Нусамтин

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Това лекарство е само за еднократна употреба. След отваряне продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди приложението са отговорност на потребителя. Ако разтварянето и разреждането са извършени при стриктни асептични условия (напр. ламинарен бокс), продуктът трябва да се приложи (завършена инфузия) в рамките на 24 часа, ако се съхранява при температура 2°C – 8°C след първото пробиване на флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични материали.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Нусамтин

- **Активно вещество:** топотекан. Всеки флакон съдържа 1 mg или 4 mg топотекан (като хидрохлорид).
- **Други съставки:** винена киселина (E334), манитол (E421), хлороводородна киселина (E507) и натриев хидроксид.

Как изглежда Нусамтин и какво съдържа опаковката

Нусамтин представлява прах за концентрат за интравенозен инфузионен разтвор.

Той се предлага в опаковки, съдържащи 1 или 5 стъклени флакона; всеки флакон съдържа 1 mg или 4 mg топотекан.

Прахът трябва да се разтвори и разрежи преди инфузия.

Прахът във флакона осигурява 1 mg на ml активно вещество при разтваряне според препоръките.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Словения

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Испания

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Германия

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Италия

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България

Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
(Slovenia)
Tel: +35699644126

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Ísland

Sandoz A/S
Sími: +45 63 95 10 00

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за реконституиране, съхранение и изхвърляне на Нусамтин

Реконституиране

Нусамтин 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде реконституиран с 1,1 ml вода за инжекции за получаване на 1 mg на ml топотекан.

Нусамтин 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде реконституиран с 4 ml вода за инжекции за получаване на 1 mg на ml топотекан.

Необходимо е по-нататъшно разреждане. Съответният обем от получения разтвор трябва да се разрежи **или** с 0,9 % w/v натриев хлорид за интравенозна инфузия, **или** с 5 % w/v глюкоза за интравенозна инфузия до крайна концентрация между 25 и 50 микрограма на ml.

Съхранение на приготвения разтвор

Продуктът трябва да се приложи веднага след като се приготви за инфузия. Ако реконституирането е извършено при строги асептични условия, инфузията с Нусамтин може да се завърши в рамките на 12 часа при съхранение при стайна температура (или до 24 часа при съхранение при температура 2-8°C).

Работа и унищожаване

Трябва да се спазват стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на антитуморни лекарствени продукти:

- Персоналът трябва да е обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременни жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- По време на реконституирането персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.

Листовка: информация за потребителя

Нусамтин 0,25 mg твърди капсули

Нусамтин 1 mg твърди капсули

топотекан (topotecan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Нусамтин и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Нусамтин
3. Как да приемате Нусамтин
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Нусамтин
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Нусамтин и за какво се използва

Нусамтин помага за разрушаване на тумори.

Нусамтин се прилага за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином, който е рецидивирал след химиотерапия.

Вашият лекар ще прецени заедно с Вас дали лечение с Нусамтин е за предпочитане в сравнение с по-нататъшно лечение с Вашата първоначална химиотерапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Нусамтин

Не приемайте Нусамтин:

- ако сте алергични към топотекан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако кърмите
- ако броят на кръвните Ви клетки е много нисък. Вашият лекар ще Ви информира, дали е така въз основа на резултатите от Вашите последни кръвни изследвания.

Кажете на Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар трябва да е информиран, преди да Ви бъде приложено това лекарство:

- ако имате проблеми с бъбреците или с черния дроб. Може да има нужда Вашата доза Нусамтин да се коригира.
- ако сте бременна или планирате да забременеете. Вижте точка „Бременност и кърмене“ по-долу.
- ако планирате да станете баща. Вижте точка „Бременност и кърмене“ по-долу.

Кажете на Вашия лекар, ако някое от тези състояния се отнася за Вас.

Други лекарства и Нусамтин

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително растителни продукти или лекарства, които сте си купили без рецепта.

Ако се лекувате с циклоспорин А, при Вас може да има по-голям риск от обикновено да получите нежелани реакции. Вие ще бъдете проследявани внимателно докато приемате тези две лекарства.

Не забравяйте да кажете на Вашия лекар, ако започнете да приемате някакви други лекарства, докато приемате Нусамтин.

Бременност и кърмене

Нусамтин не се препоръчва при бременни жени. Той може да увреди плода, заченат преди, по време на лечението или скоро след него. Трябва да използвате ефективни контрацептивни мерки, докато се лекувате с Нусамтин и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението. Попитайте Вашия лекар за съвет. Не се опитвайте да забременеете, докато лекарят не Ви посъветва, че е безопасно.

На мъжете се препоръчва да използват ефективни контрацептивни мерки и да не зачеват дете, докато приемат Нусамтин и в продължение на 3 месеца след завършване на лечението. Пациенти от мъжки пол, които биха искали да имат дете, трябва да попитат лекаря за съвет относно семейно планиране или лечение. Ако партньорката Ви забременее по време на Вашето лечение, уведомете незабавно Вашия лекар.

Не кърмете, ако се лекувате с Нусамтин. Не трябва да започвате да кърмите отново, докато лекарят не Ви каже, че това е безопасно.

Шофиране и работа с машини

Нусамтин може да предизвика умора. Ако се чувствате уморени или слаби, не шофирайте и не използвайте машини.

Нусамтин съдържа етанол

Този лекарствен продукт съдържа следи от етанол (алкохол).

3. Как да приемате Нусамтин

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Капсулата(ите) трябва да се гълта(т) цяла(и) и не трябва да се дъвче(ат), смачква(т) или отваря(т).

Дозата (и броят на капсулите) Нусамтин, която Ви се прилага, ще бъде изчислена от Вашия лекар, въз основа на:

- Вашата телесна повърхност (измерена в квадратни метри);
- резултатите от кръвните тестове, проведени преди лечението.

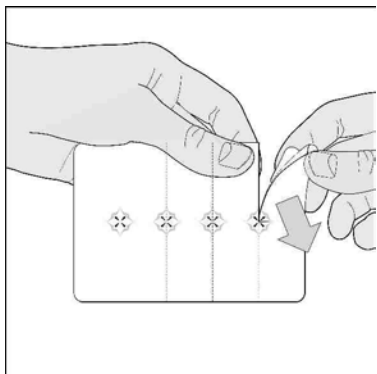
Предписаният брой капсули трябва да се глътат цели, веднъж дневно за пет дни.

Нусамтин капсули не трябва да се отварят или смачкват. Ако капсулите са пробити или пукнати трябва незабавно да измиете старателно ръцете си със сапун и вода. Ако съдържанието на капсулата попадне в очите Ви, измийте ги незабавно със слабо течаща вода за най-малко 15 минути. Посъветвайте се с Вашия лекар при контакт с очите или ако имате кожна реакция.

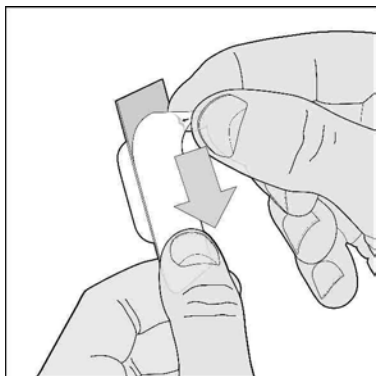
Изваждане на капсула

Капсулите имат специална опаковка, която предпазва от отваряне от деца.

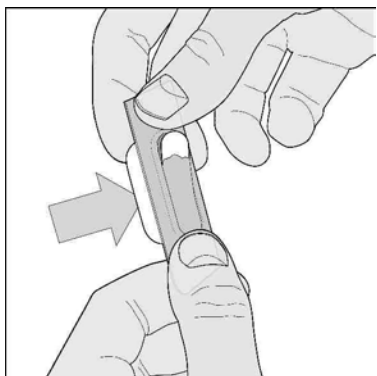
1. Отделете една капсула: откъснете по дължината на пунктирните линии, за да отделите едно капсулно “гнездо” от блистера.



2. Отстранете външния слой: започнете от оцветения ъгъл, повдигнете слоя и го отстранете от гнездото.



3. Извадете капсулата: леко натиснете едната страна на капсулата към фолиото.



Ако сте приели повече от необходимата доза Нусамтин

Ако сте приели твърде много капсули или ако случайно лекарството е било погълнато от дете се обърнете незабавно към лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Нусамтин

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Просто приемете следващата доза в определеното за това време.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тежки нежелани реакции: кажете на Вашия лекар

Тези **много чести** нежелани реакции могат да засегнат **повече от 1 на 10 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- **Признаци на инфекции:** Нусамтин може да намали броя на белите кръвни клетки и да понижи устойчивостта Ви към инфекция. Това може дори да бъде животозастрашаващо. Признаците включват:
 - повишена температура
 - сериозно влошаване на общото Ви състояние
 - локални симптоми като възпалено гърло или пикочни проблеми (например усещане за парене при уриниране, което може да е пикочна инфекция).
- **Диария.** Тя може да бъде тежка. Ако имате повече от три епизода на диария на ден трябва незабавно да се обърнете към Вашия лекар.
- Понякога силна коремна болка, повишена температура, възможност за поява на диария (рядко с кръв), които могат да бъдат признаци на възпаление на червата (*колит*).

Тази **рядка** нежелана реакция може да засегне **до 1 на 1 000 пациенти**, лекувани с Нусамтин.

- **Белодробно възпаление** (интерстициална белодробна болест): Вие сте подложени на риск, ако имате съществуващо белодробно заболяване, ако сте имали лъчелечение на белите дробове или сте приемали лекарства, които причиняват белодробно увреждане. Признаците включват:
 - затруднение в дишането
 - кашлица
 - повишена температура.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите някой от симптомите на тези състояния, тъй като може да се наложи да постъпите в болница.

Много чести нежелани реакции

Могат да засегнат **повече от 1 на 10 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- Чувство на обща слабост и умора (временна *анемия*). В някои случаи Вие може да се нуждаете от кръвопреливане.
- Необичайни кръвонасядания или кръвене, причинени от намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта. Това може да доведе до тежко кръвене от относително леки наранявания като малко порязване. Рядко може да се стигне до по-тежко кръвене (*хеморагия*). Консултирайте се с Вашия лекар за съвет как да намалите риска от кръвене.
- Загуба на тегло и загуба на апетит (*анорексия*), умора, слабост.
- Гадене, повръщане.
- Косопад.

Чести нежелани реакции

Могат да засегнат **до 1 на 10 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- Алергични реакции или реакции на *свръхчувствителност* (включително обрив).
- Възпаление и язви на устата, езика или венците.
- Повишена телесна температура (треска).
- Стомашна болка, запек, нарушено храносмилане.
- Неразположение.
- Сърбеж.

Нечести нежелани реакции

Могат да засегнат **до 1 на 100 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- Пожълтяване на кожата.

Редки нежелани реакции

Могат да засегнат **до 1 на 1 000 пациенти**, лекувани с Нусамтин:

- Тежки алергични реакции или *анафилактични* реакции.
- Оток, причинен от натрупване на течности (*ангиоедем*).
- Сърбящ обрив (или *уртикария*).

Нежелани реакции с неизвестна честота

Честотата на някои нежелани реакции е неизвестна (събитията са съобщени спонтанно и честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- Силна стомашна болка, гадене, повръщане на кръв, черни или кървави изпражнения (възможни симптоми на стомашно-чрвена перфорация).
- Афти в устата, затруднено преглъщане, коремна болка, гадене, повръщане, диария, кървави изпражнения (възможни признаци и симптоми на възпаление на лигавицата на устата, стомаха и/или червата [лигавично възпаление]).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия **лекар или фармацевт**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Нусамтин

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Нусамтин

- **Активно вещество:** топотекан. Всяка капсула съдържа 0,25 mg или 1 mg топотекан (като хидрохлорид).
- **Други съставки:** хидрогенирано растително масло, глицерилмоностеарат, желатин, титанов диоксид (E171) и само за капсулите от 1 mg червен железен оксид (E172). Капсулите са напечатани с черно мастило, съдържащо черен железен оксид (E172), шеллак, безводен етанол, пропиленгликол, изопропилов алкохол, бутанол, концентриран разтвор на амоняк и калиев хидроксид.

Как изглежда Нусамтин и какво съдържа опаковката

Нусамтин 0,25 mg капсули са бели до бледожълти на цвят с отпечатано "Нусамтин" и "0,25 mg".

Нусамтин 1 mg капсули са розови на цвят с отпечатано "Нусамтин" и "1 mg".

Hycamtin 0,25 mg и 1 mg капсули се предлага в опаковки, съдържащи 10 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Словения

Производител

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Испания

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Германия

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Италия

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1,

39179 Barleben,

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България

Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 234 142 222

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Bartók Béla út 43-47

H-1114 Budapest

Tel: +36 1 430 2890

Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

(Slovenia)

Tel: +35699644126

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Sandoz A/S
Sími: +45 63 95 10 00

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.