

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYCAMTIN 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
HYCAMTIN 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

HYCAMTIN 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal sisaldab 1 mg topotekaani (*topotecanum*) (vesinikkloriidina).

Kogu viaali sisust vastavalt juhendile valmistatud lahus sisaldab toimeainet 1 mg/ml.

HYCAMTIN 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks viaal sisaldab 4 mg topotekaani (*topotecanum*) (vesinikkloriidina).

Kogu viaali sisust vastavalt juhendile valmistatud lahus sisaldab toimeainet 1 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Helekollane kuni rohekas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Topotekaani monoterapia on näidustatud:

- metastaatilise munasarja kartsinoomi raviks, kui esimese rea ravimite kasutamine või sellele järgnev ravi ei ole andnud tulemusi.
- retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähi (*small cell lung cancer, SCLC*) raviks, kui korduv ravi esimese rea ravimitega ei ole sobiv (vt lõik 5.1).

Topotekaan kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud patsientidele, kellel esineb pärast kiiritusravi retsidiveerunud emakakaela kartsinoom, ja patsientidele, kellel on IV B staadiumi kasvaja. Eelnevalt tsisplatiini saanud patsiendid vajavad ravivaba intervalli enne ravi alustamist kombinatsiooniga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Topotekaani kasutamine peab toimuma tsütotoksiliseks kemoterapiaks mõeldud spetsiaalses osakonnas. Topotekaani manustamine tohib aset leida ainult kemoterapias kogenud arsti järelevalve all (vt lõik 6.6).

Annustamine

Kui topotekaani kasutatakse kombinatsioonis tsisplatiiniga, tuleb tutvuda tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Enne topotekaani esimese kuuri manustamist peab patsientide ravieelne neutrofiilide arv olema $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinisisaldus ≥ 9 g/dl (pärast vereülekannet, kui see on vajalik).

Munasarja kartsinoom ja väikerakk-kopsuvähk

Algannus

Topotekaani soovitatav annus on $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul viiel järjestikusel päeval, kusjuures enne iga kuuri algust peetakse kolmenädalane paus. Hea talutavuse korral võib ravi jätkata kuni haiguse progresseerumiseni (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Järgnevad annused

Topotekaani ei tohi taasmanustada, kui neutrofiilide arv ei ole $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ning hemoglobiini tase ei ole ≥ 9 g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeeniat korral topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide arv.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeeniat (neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$) kestusega vähemalt seitse päeva või raske neutropeeniat koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust vähendada $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ võrra annuseni $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ (või järgnevalt vajadusel kuni $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$).

Annuseid tuleb vähendada ka siis, kui trombotsüütide arv langeb alla $25 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes katkestati topotekaani manustamine, kui annust oli vähendatud kuni $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ ja kõrvaltoimete ohjeldamiseks oleks olnud vajalik edasine annuse vähendamine.

Emakakaela kartsinoom

Algannus

Topotekaani soovitatav annus on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul päevadel 1, 2 ja 3. Tsisplatiini manustatakse 1. päeval intravenoosse infusioonina annuses $50 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ pärast topotekaani annuse manustamist. Seda raviskeemi korratakse iga 21 päeva järel kuus korda või kuni haiguse progresseerumiseni.

Järgnevad annused

Topotekaani ei tohi uuesti manustada, kui neutrofiilide arv ei ole $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinisisaldus ≥ 9 g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeeniat korral topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide arv.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeeniat (neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$) kestusega vähemalt seitse päeva või raske neutropeeniat koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust järgnevate ravikuuride puhul vähendada 20% võrra annuseni $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ (või järgnevalt vajadusel kuni annuseni $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$).

Annuseid tuleb sarnaselt vähendada juhul, kui trombotsüütide arv langeb alla $25 \times 10^9/l$.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Monoteraapia (munasarja kartsinoom ja väikerakk-kopsuvähk):

Puudub piisav kogemus topotekaani kasutamisega raske neerufunktsiooni kahjustuse (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) korral. Selles patsiendirühmas ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.4).

Piiratud hulk andmeid osutab sellele, et mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada. Topotekaani monoteraapia soovitatav annus munasarja kartsinoomi või väikerakk-kopsuvähiga patsientidele kreatiniini kliirensiga $20 \dots 39$ ml/min on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ viiel järjestikusel päeval.

Kombinatsioonravi (emakakaela kartsinoom):

Kliinilistes uuringutes, kus topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga emakakaela vähi raviks, alustati ravi ainult patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega $\leq 1,5$ mg/dl. Kui topotekaani ja tsisplatiini kombinatsioonravi ajal ületab seerumi kreatiniinisaldus 1,5 mg/dl, soovitatakse järgida tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhiseid annuse vähendamise/ravi katkestamise kohta. Kui tsisplatiini manustamine lõpetatakse, ei ole piisavalt andmeid topotekaani monoterapia jätkamise kohta emakakaela vähiga patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid

Väikesele rühmale maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin vahemikus 1,5 ja 10 mg/dl) manustati viiel päeval intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m²/ööpäevas, iga kolme nädala järel. Täheledatakse topotekaani kliirensi vähenemist. Siiski ei ole andmed piisavad, et anda annustamissoovitusi sellele patsiendirühmale (vt lõik 4.4).

Puudub piisav kogemus topotekaani kasutamisega tsirroosi tagajärjel tekkinud raske maksafunktsiooni kahjustuse (seerumi bilirubiin ≥ 10 mg/dl) korral. Selles patsiendirühmas ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Topotekaani tuleb muuta manustamiskõlblikuks ja enne kasutamist lahjendada (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

- Raske ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainete suhtes.
- Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).
- Raske luuüdi depressioon enne esimese ravikuuri alustamist, mida kinnitab neutrofiilide lähte arv $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogiline toksilisus on annusest sõltuv, mistõttu tuleb regulaarselt määrata täisverepilt, sh trombotsüütide arv (vt lõik 4.2).

Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaani põhjustada rasket müelosupressiooni. Topotekaaniga ravitud patsientidel on kirjeldatud sepsisega lõppenud müelosupressiooni ja sepsisest tingitud surmajuhtumeid (vt lõik 4.8).

Topotekaanist tingitud neutropeenia võib põhjustada neutropeenilist koliiti. Topotekaani kliinilistes uuringutes on kirjeldatud neutropeenilisest koliidist tingitud surmajuhtumeid. Neutropeenilise koliidi võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esineb palavik, neutropeenia ja kaasuv kõhuvalu.

Topotekaani on seostatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) juhtudega, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Riskifaktoriteks on anamneesis esinev IKH, kopsufibroos, kopsuvähk, rindkere kiiritus ning pneumotoksiliste ainete ja/või kolooniat stimuleerivate faktorite kasutamine. Patsiente tuleb jälgida IKH-le viitavate sümptomite suhtes (nt kõha, palavik, hingeldus ja/või hüpoksia) ning kui kinnitust leiab uus IKH diagnoos, tuleb ravi topotekaaniga lõpetada.

Topotekaani monoterapiat või topotekaani kombinatsioonis tsisplatiiniga seostatakse sageli kliiniliselt olulise trombotsütopeenia tekkega. Seda tuleb arvesse võtta, kui HYCAMTINI määratakse, näiteks juhul, kui ravi alustamist kaalutakse patsientidel, kellel on suurenenud risk kasvaja verejooksu tekkeks.

Halvas üldseisundis (PS [*performance status*] > 1) patsientide ravivastus on oodatult väiksem ning komplikatsioonide oht on suurenenud (nt palavik, infektsioon ja sepsis) (vt lõik 4.8). Tähtis on patsientide üldseisundi täpne hindamine ravi ajal tagamaks, et see ei ole halvenenud PS 3 astmeni.

Topotekaani kasutamise kogemus raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens <20 ml/min) või tsirroosist tingitud raske maksafunktsiooni kahjustusega (seerumbilirubiin ≥ 10 mg/dl) patsientidel on ebapiisav. Nendes patsiendirühmades ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.2).

Väikesele arvule maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin 1,5...10 mg/dl) manustati intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m²/ööpäevas viie päeva jooksul iga kolme nädala järel. Tähtsate topotekaani kliirensi vähenemist. Samas ei ole küllaldaselt andmeid, et anda soovitusi selle patsiendigrupi jaoks (vt lõik 4.2).

Hycamtin sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Kui aga Hycamtini lahjendatakse enne manustamist tavalise soolalahusega (0,9% m/V naatriumkloriidi lahus), on sissevõetava soola kogus kõrgem.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole *in vivo* farmakokineetilisi koostoimeid uuritud.

Topotekaan ei inhibeerinud inimese tsütokroom P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Intravenoosse manustamisviisi populatsiooniuringus ei avaldanud granisetroni, ondansetrooni, morfiini või kortikosteroidide samaaegne manustamine märkimisväärset mõju kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) farmakokineetikale.

Kui topotekaani kombineeritakse teiste kemoterapiaravimitega, võib olla vaja kombineeritud ravi talutavuse kindlustamiseks vähendada kõigi ravimite annuseid. Kui topotekaani kombineeritakse platinapreparaatidega, esineb oluline manustamisjärjekorrast tingitud koostoime, mis sõltub sellest, kas platinapreparaati manustatakse topotekaanravi tsükli 1. või 5. päeval. Kui tsisplatiini või karboplatiini manustatakse topotekaanravi 1. päeval, tuleb kõigi ravimite annuseid vähendada, et antud kombinatsioon oleks sama talutav kui siis, kus platinapreparaati manustatakse 5. päeval.

Topotekaani (0,75 mg/m²/ööpäevas viiel järjestikusel päeval) ja tsisplatiini (60 mg/m²/ööpäevas 1. päeval) manustamisel 13 munasarjavähiga patsiendile täheldati 5. päeval AUC (12%, n=9) ja C_{max} (23%, n=11) vähest suurenemist. See muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Prekliinilistes uuringutes on topotekaan põhjustanud embrüo-loote surma ja väärarenguid (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaan põhjustada lootekahjustust ning seetõttu tuleb fertiilses eas naisi teavitada, et topotekaanravi ajal tuleb hoiduda rasestumisest.

Nagu igasuguse tsütotoksilise kemoterapia puhul, tuleb topotekaaniga ravitud patsientidele või nende partneritele soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Kui topotekaani kasutatakse raseduse ajal või kui patsient topotekaanravi ajal rasestub, tuleb teda teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Topotekaan on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kuigi ei ole teada, kas topotekaan eritub inimese rinnapiima, tuleb ravi alustamisel rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele (vt lõik 5.3). Kuid sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega on topotekaan genotoksiline ning ei saa välistada selle mõju viljakusele, sealhulgas meeste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Väsimuse ja astenia püsimisel tuleb autojuhtimisel või masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Annuse määramise uuringutes, kus osales 523 retsidiveerunud munasarjavähiga ja 631 retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähiga patsienti, osutusid topotekaani monoterapia annust piiravaks toksilisuseks hematoloogilised kõrvaltoimed. Toksilisus oli ennustatav ja pöörduv. Ei täheldatud kumulatiivse hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse ilminguid.

Emakakaelavähi kliinilistes uuringutes on topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni ohutusprofiil sarnane topotekaani monoterapia puhul täheldatuga. Üldine hematoloogiline toksilisus on topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul väiksem kui topotekaani monoterapiat saavatel patsientidel, kuid suurem kui ainult tsisplatiini kasutamisel.

Topotekaani manustamisel koos tsisplatiiniga täheldati täiendavaid kõrvaltoimeid, kuid need kõrvaltoimeid on täheldatud tsisplatiini monoterapia puhul ning need ei ole tingitud topotekaanist. Tsisplatiiniga seotud kõrvaltoimete täieliku loetelu leiate tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Topotekaani monoterapia ohutuse koondandmed on toodud allpool.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja absoluutsele esinemissagedusele (kõik teatatud kõrvaltoimed). Esinemissagedused klassifitseeritakse kui: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Infektsioon
Sage	Sepsis ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Febriilne neutropeenia, neutropeenia (Vt "Seedetrakti häired"), trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia
Sage	Pantsütopeenia
Teadmata	Raske veritsus (seotud trombotsütopeeniaga)
Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkusreaktsioon, sh lööve
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, angioödem, urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Anoreksia (mis võib olla raske)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus (mõned surmlõppega juhud)

Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (kõik võivad olla rasked), kõhukinnisus, kõhuvalu ² , mukosiit
Teadmata	Seedetrakti perforatsioon
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Alopeetsia
Sage	Sügelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreksia, asteenia, väsimus
Sage	Halb enesetunne
Väga harv	Ekstrasvasatsioon ³
Teadmata	Limaskestapõletik
¹ Topotekaani kasutanud patsientidel on teatatud sepsisega seotud surmadest (vt lõik 4.4).	
² Teatatud on topotekaani kasutamise tagajärjel tekkinud neutropeenia tüsistusena tekkinud neutropeenilisest koliidist, sealhulgas surmlõppega neutropeeniline koliit, (vt lõik 4.4).	
³ Kõrvaltoime on olnud kerge ning enamasti ei ole vajanud ravi.	

Eespool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla suurem halvas üldseisundis patsientidel (vt lõik 4.4).

Allpool loetletud hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedused hõlmavad teateid kõrvaltoimetest, mis loeti seotuks/võimalikult seotuks topotekaanraviga.

Hematoloogilised

Neutropeenia

Raske vorm (neutrofiilide arv $<0,5 \times 10^9/l$) esimese kuuri jooksul 55% patsientidest, kusjuures selle kestus üle seitse päeva esines 20%-l ja kokku üldse 77%-l patsientidest (39% keskmiselt kõigi kuuride lõikes). Koos raske neutropeeniaga esinesid palavik või infektsioon 16%-l patsientidest esimese kuuri jooksul ja kokku 23%-l patsientidest (6% keskmiselt kõigi kuuride lõikes). Raske neutropeenia vallandus keskmiselt üheksandal päeval ning kestis keskmiselt seitse päeva. Raske neutropeenia kestis üle seitse päeva 11%-l juhtudest kõigi kuuride kohta kokku. Kliiniliste uuringute käigus ravitud kõigist patsientidest (sh need, kellel arenes raske neutropeenia, kui ka need, kellel seda ei arenenud) tekkis 11%-l (4% kuuride lõikes) palavik ja 26%-l (9% kuuride lõikes) infektsioon. Peale selle arenes 5%-l kõigist ravitud patsientidest (1% kuuride lõikes) sepsis (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia

Raske vorm (trombotsüüte $<25 \times 10^9/l$) arenes 25%-l patsientidest (8% kuuride lõikes), mõõdukas vorm (trombotsüüte vahemikus $25,0 \dots 50,0 \times 10^9/l$) 25%-l patsientidest (15% kuuride lõikes). Raske trombotsütopeenia tekkis keskmiselt 15. päeval ja kestis keskmiselt viis päeva. Trombotsüütide ülekannet tehti 4%-l juhtudel kõigi kuuride lõikes. Teated trombotsütopeeniaga seotud märkimisväärsetest järelnähtudest (sh kasvaja verejooksust tingitud surmajuhud) on olnud harvad.

Aneemia

Mõõdukat või rasket vormi (Hb $\leq 8,0$ g/dl) esines 37%-l patsientidest (14% kuuride lõikes). Erütrotsüütide ülekannet tehti 52%-l patsientidest (21% kuuride lõikes).

Mittehematoloogilised

Sagedamini registreeritud mittehematoloogilisteks kõrvaltoimeteks olid seedetrakti häired, nagu iiveldus (52%), oksendamine (32%), kõhulahtisus (18%), kõhukinnisus (9%) ja mukosiit (14%). Raske iivelduse (3. või 4. raskusaste), oksendamise, kõhulahtisuse ja mukosiidi esinemissagedus oli vastavalt 4, 3, 2 ja 1%.

Kerget kõhuvalu registreeriti 4% patsientidest.

Topotekaani kasutamise ajal täheldati ligikaudu 25% patsientidest väsimust ja 16% asteeniat. Väsimuse ja asteenia raskete vormide (3. või 4. raskusaste) esinemissagedus oli mõlema korral 3%.

Täielikku või tugevalt väljendunud alopeetsiat täheldati 30%-l patsientidest ja osalist alopeetsiat 15%-l patsientidest.

Teised rasked kõrvaltoimed, mida registreeriti kui topotekaanraviga seotud või võimalikult seotud, olid isutus (12%), halb enesetunne (3%) ja hüperbilirubineemia (1%).

Harva täheldati ülitundlikkusreaktsioone, nagu lööve, urtikaaria, angioödeem ning anafülaktilised reaktsioonid. Kliiniliste uuringute andmetel esines löövet 4% ja naha sügelust 1,5% patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamist on kirjeldatud intravenoosse topotekaani (soovitatust kuni 10 korda suurema annuse) ja topotekaani kapslite (soovitatust kuni 5 korda suurema annuse) kasutamisel. Üleannustamisel täheldatud nähud ja sümptomid olid kooskõlas teadaolevate topotekaaniga seotud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8). Üleannustamise esmased komplikatsioonid on luuüdi supressioon ja mukosiit. Lisaks on topotekaani intravenoosse üleannustamise korral kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Topotekaani üleannustamise korral teadaolev antidoot puudub. Edasine ravi lähtub kliinilisest näidustusest või olemasolu korral riikliku mürgistuskeskuse soovistest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, ATC-kood: L01CE01.

Toimemehhanism

Topotekaani kasvajavastane toime põhineb DNA replikatsioonis vahetult osaleva ensüümi topoisomeraas-I inhibeerimisel, mis leevendab enne replikatsioonihargnemist tekkinud torsioonipinget. Topotekaan inhibeerib topoisomeraas-I, stabiliseerides ensüümi ja keermest lahknenu DNA (katalüütilise mehhanismi vahelüli) kovalentset kompleksi. Topotekaani poolt topoisomeraas-I pärssimise rakusiseseks tagajärjeks on valguliselt seotud DNA ühekeermeliste katkestuste teke.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retsidiveerunud munasarjavähk

Topotekaani ja paklitakseeli võrdlevas uuringus patsientidel, kes olid eelnevalt saanud munasarja kartsinoomi raviks plaatal põhinevat kemoteraapiat (vastavalt n=112 ja 114), oli ravile reageerinuid (95% CI) 20,5% (13%, 28%) versus 14% (8%, 20%) ja keskmine aeg progresseerumiseni 19 nädalat versus 15 nädalat (riski suhtarv 0,7 [0,6; 1,0]) vastavalt topotekaani ja paklitakseeli korral. Üldise elulemuse mediaan oli topotekaani puhul 62 nädalat ja paklitakseeli puhul 53 nädalat (riski suhtarv 0,9 [0,6; 1,3]).

Ravivastuse määr kogu munasarja kartsinoomi programmis (n = 392, kõiki oli eelnevalt ravitud tsisplatiini või tsisplatiini ja paklitakseeliga) oli 16%. Kliinilistes uuringutes oli ravivastuse saabumise keskmine aeg 7,6...11,6 nädalat. Patsientidel, kes allusid raskesti ravile või kellel esines retsidiiv 3 kuu jooksul pärast tsisplatiinravi (n = 186), oli ravivastuse määr 10%.

Neid andmeid tuleb hinnata ravimi üldise ohutuse kontekstis, eriti olulise hematoloogilise toksilisuse osas (vt lõik 4.8).

Retsideerunud munasarjavähiga 523 patsiendilt saadud andmeid analüüsiti täiendavalt retrospektiivselt. Kokku täheldati 87 täielikku ja osalist ravivastust, millest 13 ilmnesid 5. ja 6. ravikuuri ajal ning 3 pärast seda. Patsientidest, kes said üle 6 ravikuuri, lõpetas 91% uuringu plaanipäraselt või sai ravi kuni haiguse progresseerumiseni, sealjuures katkestas uuringu kõrvaltoimete tõttu vaid 3%.

Retsideerunud väikerakk-kopsuvähk (SCLC)

III faasi uuring (uuring 478) võrdles suukaudset topotekaani pluss BSC-d (*Best Supportive Care*) (n = 71) ainult BSC-ga (n = 70) patsientidel, kellel oli haigus retsideerunud pärast esimese rea ravi (keskmine aeg haiguse progresseerumiseni [TTP] pärast esimese rea ravi: 84 päeva suukaudse topotekaani pluss BSC, 90 päeva BSC puhul) ning kellel korduv ravi intravenoosse kemoterapiaga ei olnud sobiv. Suukaudse topotekaani pluss BSC grupis täheldati üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes ainult BSC grupiga (logaritmiline astaktest p = 0,0104). Suukaudse topotekaani pluss BSC grupi kohandamata riskimäär ainult BSC grupi suhtes oli 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Suukaudse topotekaani pluss BSC patsientidel oli keskmine elulemus 25,9 nädalat (95% CI: 18,3; 31,6) võrreldes 13,9 nädalaga (95% CI: 11,1; 18,6) ainult BSC puhul (p = 0,0104).

Patsientide poolt teatatud sümptomid avatud hindamisskaalal näitasid suukaudse topotekaani pluss BSC puhul ühesugust sümptomite vähenemise trendi.

Viidi läbi üks II faasi uuring (uuring 065) ja üks III faasi uuring (uuring 396), et hinnata suukaudse topotekaani efektiivsust võrreldes intravenoosse topotekaaniga patsientidel, kelle haigus oli retsideerunud ≥ 90 päeva pärast ühe eelneva kemoterapia skeemi lõpetamist (vt tabel 1). Nendes kahes uuringus seostati suukaudset ja intravenoosset topotekaani sarnase sümptomite vähenemisega retsideerunud tundliku väikerakk-kopsuvähiga patsientidel nende poolt teatatud sümptomite alusel avatud hindamisskaalal.

Tabel 1 Elulemuse, ravivastuse sageduse ja haiguse progresseerumiseni kulunud aja kokkuvõtte väikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda raviti suukaudse või

intravenoosse topotekaaniga

	Uuring 065		Uuring 396	
	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Keskmine elulemus (nädalad) (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)
Riskimäär (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Ravivastuse sagedus (%) (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)
Ravivastuse sageduse erinevus (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Keskmine aeg haiguse progresseerumiseni (nädalad) (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)
Riskimäär (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = ravitud patsientide koguarv

CI = usaldusvahemik

Ühes teises randomiseeritud III faasi uuringus, mis võrdles topotekaaniga (i.v.) tsüklofosfamiidi, doksorubiini ja vinkristiini (CAV) retsidiveerunud, ravile tundliku SCLC-ga patsientidel, oli üldine ravile reageerimise sagedus 24,3% topotekaaniga ja 18,3% CAV grupi puhul. Keskmine aeg haiguse progresseerumiseni oli sarnane kahes grupis (vastavalt 13,3 ja 12,3 nädalat). Elulemuse mediaan kahes grupis oli vastavalt 25,0 ja 24,7 nädalat. Intravenoosse topotekaaniga elulemuse riskitiheduste suhe CAV suhtes oli 1,04 (95% CI: 0,78; 1,40).

Topotekaanravile reageerimise sagedus kombineeritud väikerakk-kopsuvähi programmis (n=480) oli 20,2% esimese rea ravile tundliku retsidiveerunud haigusega patsientidel. Elulemuse mediaan oli 30,3 nädalat (95% CI: 27,6, 33,4).

Refraktaarse SCLC-ga patsientidel (kes ei reageerinud esimese rea ravile) oli topotekaanravile reageerimise sagedus 4,0%.

Emakakaela kartsinoom

Günekoloogilise onkoloogia grupi poolt läbi viidud randomiseeritud, võrdlevas III faasi uuringus (GOG 0179) võrreldi topotekaaniga ja tsisplatiini kombinatsiooni (n = 147) ainult tsisplatiiniga (n = 146) histoloogiliselt kinnitatud püsiva, retsidiveerunud või IVB staadiumi emakakaela kartsinoomi ravis, kus kirurgiline ja/või kiiritusravi ei osutunud sobivaks. Topotekaaniga ja tsisplatiini kombinatsioon oli üldise elulemuse suhtes statistiliselt oluliselt parem tsisplatiini monoteerapiast pärast kohandamist vaheanalüüsi järgi (logaritmilise astaktesti p = 0,033).

Tabel 2 Uuringu GOG-0179 tulemused

ITT populatsioon		
	Tsisplatiin 50 mg/m² 1. päeval, iga 21 päeva järel	Tsisplatiin 50 mg/m² 1. päeval + Topotekaan 0,75 mg/m² 1...3. päeval, iga 21 päeva järel
Elulemus (kuud)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaan (95% usaldusvahemik)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Riskimäär (95% usaldusvahemik)	0,76 (0,59, 0,98)	
Logaritmilise astak testi p-väärtus	0,033	
Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat mittesaanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaan (95% usaldusvahemik)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Riskimäär (95% usaldusvahemik)	0,51 (0,31, 0,82)	
Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat saanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaan (95% usaldusvahemik)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskimäär (95% usaldusvahemik)	0,85 (0,59, 1,21)	

Patsientide seas (n = 39), kellel tekkis retsidiiv 180 päeva jooksul pärast kemoradioterapiat tsisplatiiniga, oli keskmine elulemus topotekaani pluss tsisplatiini grupis 4,6 kuud (95% usaldusvahemik: 2,6, 6,1) ja tsisplatiini grupis 4,5 kuud (95% usaldusvahemik: 2,9, 9,6); riskimäär 1,15 (0,59, 2,23). Pärast 180 päeva tekkinud retsidiiviga patsientide seas (n = 102) oli keskmine elulemus topotekaani pluss tsisplatiini grupis 9,9 kuud (95% usaldusvahemik: 7, 12,6) ja tsisplatiini grupis 6,3 kuud (95% usaldusvahemik: 4,9, 9,5); riskimäär 0,75 (0,49, 1,16).

Lapsed

Topotekaani uuriti ka lastel, kuid ohutuse ja efektiivsuse kohta on saadud vähe andmeid.

Avatud uuringus, kus osalesid retsidiiveerunud või progresseeruva soliidtuumoriga lapsed (n = 108, vanusevahemik: väikelapsed kuni 16-aastased), manustati topotekaan algannuses 2,0 mg/m² 30-minutilise infusioonina viiel päeval. Seda korrati iga 3 nädala järel kuni ühe aasta jooksul sõltuvalt ravile reageerimisest. Tuumoriteks olid Ewingi sarkoom/primitiivne neuroektodermaalne tuumor, neuroblastoom, osteoblastoom ja rabdomüosarkoom. Kasvajavastane aktiivsus leidis tõestust peamiselt neuroblastoomiga patsientidel. Retsidiiveerunud või refraktaarse soliidtuumoriga lastel oli topotekaan toksilisus sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga. Selles uuringus said nelikümmend kuus (43%) patsienti G-CSF'i üle 192 (42,1%) kuuri; kuuskümmend viis (60%) patsienti said erütrotsüütide massi ülekannet ja viiskümmend (46%) trombotsüütide ülekannet vastavalt üle 139 ja 159 kuuri (30,5% ja 34,9%). Refraktaarse soliidtuumoriga lastel läbiviidud farmakokineetika uuringus määrati annust limiteeriva müelosupressiooni põhjal kindlaks maksimaalne talutav annus 2,0 mg/m²/ööpäevas koos G-CSF'iga ja 1,4 mg/m²/ööpäevas ilma G-CSF'ita kasutamisel (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Pärast topotekaan intravenooset manustamist annustes 0,5...1,5 mg/m² 30-minutilise infusioonina ööpäevas viie päeva jooksul täheldati topotekaanil kõrget plasmakliirensit 62 l/t (SD 22), mis vastab

ligikaudu 2/3-le maksa verevoolust. Topotekaanil oli ka suur jaotusruumala, umbes 132 l, (SD 57) ja suhteliselt lühike poolväärtusaeg (2...3 tundi). Farmakokineetiliste parameetrite võrdlus ei osutanud mingile farmakokineetika muutusele pärast 5-päevast annustamist. AUC suurenes ligikaudu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Topotekaani korduval igapäevasel manustamisel on ravimi kuhjumine vähene või puudub ning korduvannuste manustamise järgselt puuduvad viited farmakokineetika muutusele. Prekliinilised uuringud näitavad, et topotekaani seonduvus plasmavalkudega oli vähene (35%) ning jaotumine vererakkude ja plasma vahel küllaltki homogeenne.

Biotransformatsioon

Topotekaani eliminatsiooni on inimesel uuritud ainult osaliselt. Topotekaani kliirens toimub peamiselt laktootsükli hüdrolüüsi kaudu, mille tulemusena moodustub avatud tsükliga karboksülaad.

Metabolism moodustab <10% topotekaani eliminatsioonist. N-desmetüülmetaboliiti, millel oli rakkudel baseeruv analüüsis sarnane või väiksem aktiivsus kui topotekaanil, leidis uriinis, plasmas ja roojas. Keskmine metaboliidi:topotekaani AUC suhe oli <10% nii kogu topotekaani kui topotekaanlaktooni puhul. Topotekaani O-glükuronisatsiooni metaboliit ja N-desmetüültopotekaan on kindlaks tehtud uriinis.

Eritumine

Topotekaaniga seotud materjali üldine eliminatsioon pärast topotekaani viit ööpäevast annust oli 71...76% manustatud i.v. annusest. Ligikaudu 51% eritus muutumatul kujul topotekaanina ja 3% N-desmetüültopotekaanina uriiniga. Roojaga eritus muutumatul kujul 18% ja N-desmetüültopotekaanina 1,7%. Üldiselt moodustas N-desmetüülmetaboliit keskmiselt alla 7% (vahemik 4...9%) kogu topotekaaniga seotud materjalist uriinis ja roojas. Topotekaan-O-glükuroniidi ja N-desmetüültopotekaan-O-glükuroniidi sisaldus uriinis oli alla 2,0%.

In vitro andmed, mis on saadud inimmaksa mikrosoome kasutades, viitavad väikeste koguste N-desmetüülitud topotekaani moodustumisele. *In vitro* ei inhibeerinud topotekaan inimese P450 ensüüme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A või CYP4A ega inimese tsütosoolseid ensüüme dihidropürimidiini ja ksantiinoksüdaasi.

Kui topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga (tsisplatiini 1. päeval, topotekaani päevadel 1...5), oli 5. päeval topotekaani kliirens vähenenud 1. päevaga võrreldes (19,1 l/h/m² versus 21,3 l/h/m² [n = 9]) (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Plasma kliirens langes maksakahjustusega patsientidel (seerumi bilirubiin 1,5...10 mg/dl) kontrollgrupiga võrreldes umbes 67%-ni. Topotekaani poolväärtusaeg oli umbes 30% võrra pikenenud, kuid jaotusruumala ilmset muutust ei täheldatud. Kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) plasma kliirens langes maksakahjustusega patsientidel võrreldes kontrollgrupiga ainult umbes 10%.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 41...60 ml/min) patsientide plasma kliirens vähenes kontrollgrupiga võrreldes umbes 67%-ni. Jaotusruumala oli veidi vähenenud ja seega poolväärtusaeg pikenes ainult 14% võrra. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähenes topotekaani plasma kliirens 34%-ni kontrollgrupi patsientide vastavast väärtusest. Keskmine poolväärtusaeg pikenes 1,9 tunnilt 4,9 tunnini.

Vanus/kehakaal

Populatsiooniuuringus ei avaldanud kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) kliirensile mingit olulist mõju rida tegureid, mille hulka kuulusid vanus, kehakaal ja astsiit.

Lapsed

Viiel päeval 30 minutit kestva infusiooni teel manustatud topotekaani farmakokineetikat hinnati kahes uuringus. Ühes uuringus jäi refraktaarse tuumoriga lastel (vanuses 2...12 aastat, n = 18), noorukitel (vanuses 12...16 aastat, n = 9) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 16...21 aastat, n = 9) annus vahemikku 1,4...2,4 mg/m². Teises uuringus jäi leukeemiaga lastel (n = 8), noorukitel (n = 3) ja noortel täiskasvanutel (n = 3) annus vahemikku 2,0...5,2 mg/m². Nendes uuringutes ei ilmnunud selget erinevust topotekaani farmakokineetika osas soliidtuumori või leukeemiaga lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel, kuid lõplike järelduste tegemiseks on andmeid liiga vähe.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toimemehhanismist tulenevalt on topotekaanil genotoksiline toime imetajarakkudele (hiire lümfoomirakud ja inimese lümfotsüüdid) *in vitro* ja hiire luuüdirakkudele *in vivo*. Rottidele ja küülikutele manustamisel põhjustas topotekaan ka embrüo-loote surma.

Topotekaani reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele; kuid emastel täheldati superovulatsiooni ja veidi sagenenud implantatsioonieelset loote kaotust.

Topotekaani kartsinogeenset toimet ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Viinhape (E334)
Mannitool (E421)
Soolhape (E507)
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaalid
3 aastat.

Lahustatud ja lahjendatud lahused

Valmislahus tuleb manustada koheselt pärast lahustamist, kuna see ei sisalda mingit antibakteriaalset säilitusainet. Kui lahustamine ja lahjendamine on toimunud rangelt aseptilistes tingimustes (nt laminaarkapis), tuleb lahus manustada infusiooni teel 12 tunni jooksul, kui seda hoitakse toatemperatuuril, või 24 tunni jooksul, kui viaali säilitati pärast esmast avamist temperatuuril 2...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HYCAMTIN 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

I tüüpi flintklaasist viaal, mis on suletud hallist butüülkummist korki, alumiiniumümbrise ja plastist eemaldatava kattega, sisaldab 1 mg topotekaani.

HYCAMTIN 1 mg pakendis on 1 viaal või 5 viaali.

HYCAMTIN 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

I tüüpi flintklaasist viaal, mis on suletud hallist butüülkummist korki, alumiiniumümbrise ja plastist eemaldatava kattega, sisaldab 4 mg topotekaani.

HYCAMTIN 4 mg pakendis on 1 viaal või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

HYCAMTIN 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

HYCAMTIN 1 mg viaali sisu tuleb lahustada 1,1 ml steriilse süsteveega. Kuna viaal on täidetud 10% liiaga, sisaldab 1 ml kollast kuni kollakasrohelist värvi selget manustamiskõlblikuks muudetud lahust 1 mg topotekaani. Vastava koguse lahustatud aine edasiseks lahjendamiseks tuleb kasutada kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi- või 5% (massi/mahu) glükoosilahust, et saada lõplik kontsentratsioon 25...50 µg/ml.

HYCAMTIN 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

HYCAMTIN 4 mg viaali sisu tuleb lahustada 4 ml steriilse süsteveega. 1 ml kollast kuni kollakasrohelist värvi selget manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 1 mg topotekaani. Vastava koguse lahustatud aine edasiseks lahjendamiseks tuleb kasutada kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi- või 5% (massi/mahu) glükoosilahust, et saada lõplik kontsentratsioon 25...50 µg/ml.

Rakendada tuleb järgmisi vähivastaste ravimite nõuetele vastava käsitlemise ja hävitamise tavapäraseid protseduure:

- Personal tuleb õpetada ravimit lahustama.
- Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad vahetult kokku selle ravimiga, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta kohe loputada suure hulga veega.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks tarvitavad esemed, k.a kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhastada kõrgel temperatuuril.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

HYCAMTIN 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

EU/1/96/027/004

EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

EU/1/96/027/001

EU/1/96/027/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. november 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYCAMTIN 0,25 mg kõvakapslid
HYCAMTIN 1 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

HYCAMTIN 0,25 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 0,25 mg topotekaani (*topotecanum*) (vesinikkloriidina).

HYCAMTIN 1 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 1 mg topotekaani (*topotecanum*) (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

HYCAMTIN 0,25 mg kõvakapslid

Kapslid on läbipaistmatud, valged kuni kollakasvalged ning neile on trükitud kiri „HYCAMTIN” ja „0,25 mg”.

HYCAMTIN 1 mg kõvakapslid

Kapslid on läbipaistmatud, roosad ning neil on märgistus „HYCAMTIN” ja „1 mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HYCAMTINI kapslid on näidustatud monoteraapiana täiskasvanud patsientidele retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähi (*small cell lung cancer, SCLC*) raviks, kui korduv ravi esimese rea ravimitega ei ole sobiv (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

HYCAMTINI kapsleid tohib määrata ja ravi jälgida ainult kemoteraapias kogunud arst.

Annustamine

Enne topotekaani esimese kuuri manustamist peab patsientide ravieelne neutrofiilide arv olema $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinisaldus ≥ 9 g/dl (pärast vereülekannet, kui see on vajalik).

Algannus

HYCAMTINI kapslite soovitatav annus on 2,3 mg/m²/ööpäevas, mida tuleb manustada viiel järjestikusel päeval, kusjuures enne iga kuuri algust peetakse kolmenädalane paus. Hea talutavuse korral võib ravi jätkata kuni haiguse progresseerumiseni (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Kapsel (kapslid) tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi purustada ega poolitada. HYCAMTINI kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Järgnevad annused

Topotekaani ei tohi taasmanustada, kui neutrofiilide arv ei ole $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ning hemoglobiini tase ≥ 9 g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeeniat korral topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide arv.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeeniat (neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$) kestusega vähemalt seitse päeva või raske neutropeeniat koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust vähendada $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ võrra kuni annuseni $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ (või järgnevalt vajadusel kuni $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$).

Annuseid tuleb vähendada ka siis, kui trombotsüütide arv langeb alla $25 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes katkestati topotekaani manustamine, kui annust oli vähendatud alla $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$.

Patsientidel, kellel esineb 3. või 4. raskusastme kõhulahtisus, tuleb annust järgnevate ravikuuride puhul vähendada $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ võrra (vt lõik 4.4). 2. raskusastme kõhulahtisusega patsiendid võivad vajada annuse muutmist samade juhiste järgi.

Oluline on teha diarröad ennetavat ravi diarröavastaste ravimitega. Raskekujulise diarröa korral võib olla vajalik elektrolüütide ja vedelike intravenoosne manustamine ja topotekaanravi katkestamine (vt lõik 4.4 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Suukaudse topotekaani soovitatav monoterapia annus väikerakk-kopsukartsinoomiga patsientidele, kellel on kreatiniini kliirens vahemikus $30..49 \text{ ml/min}$, on $1,9 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas viiel järjestikusel päeval. Kui see on hästi talutav, võib järgnevate tsüklite puhul annust suurendada $2,3 \text{ mg/m}^2$ -ni ööpäevas (vt lõik 5.2).

Piiratud hulgal andmed Korea patsientide kohta, kellel on kreatiniini kliirens alla 50 ml/min , viitavad annuse täiendava vähendamise vajadusele (vt lõik 5.2).

Puuduvad piisavad andmed, et anda soovitusi patsientidele kreatiniini kliirensiga $< 30 \text{ ml/min}$.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole HYCAMTINI kapslite farmakokineetikat eraldi uuritud. Nendele patsientidele annustamissoovituse andmiseks on HYCAMTINI kapslite kohta ebapiisavalt andmeid (vt lõik 4.4).

Lapsed

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Eakad

Üle 65-aastaste ja nooremate täiskasvanud patsientide vahel ei täheldatud efektiivsuse üldisi erinevusi. Kuid kahes uuringus, kus manustati nii suukaudset kui intravenooset topotekaani, saenes suukaudset topotekaani saanud üle 65-aastastel patsientidel ravimiga seotud kõhulahtisuse esinemine võrreldes alla 65-aastastega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.3 Vastunäidustused

- Raske ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainete suhtes.
- Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).
- Raske luuüdi depressioon enne esimese ravikuuri alustamist, mida kinnitab neutrofiilide lähtearv $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogiline toksilisus on annusest sõltuv, mistõttu tuleb regulaarselt määrata täisverepilt, sh trombotsüütide arv (vt lõik 4.2).

Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaan põhjustada rasket müelosupressiooni. Topotekaaniga ravitud patsientidel on kirjeldatud sepsisega lõppenud müelosupressiooni ja sepsisest tingitud surmajuhtumeid (vt lõik 4.8).

Topotekaanist tingitud neutropeenia võib põhjustada neutropeenilist koliiti. Topotekaani kliinilistes uuringutes on kirjeldatud neutropeenilisest koliidist tingitud surmajuhtumeid. Neutropeenilise koliidi võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esineb palavik, neutropeenia ja kaasuv kõhuvalu.

Topotekaani on seostatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) juhtudega, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Riskifaktoriteks on anamneesis esinev IKH, kopsufibroos, kopsuvähk, rindkere kiiritus ning pneumotoksiliste ainete ja/või kolooniati stimuleerivate faktorite kasutamine. Patsiente tuleb jälgida IKH-le viitavate sümptomite suhtes (nt kõha, palavik, hingeldus ja/või hüpoksia) ning kui kinnitust leiab uus IKH diagnoos, tuleb ravi topotekaaniga lõpetada.

Topotekaani monoterapia ja topotekaani kombinatsioonis tsisplatiiniga seostatakse sageli kliiniliselt olulise trombotsütopeenia tekkega. Seda tuleb arvesse võtta kui HYVAMTIN'i määratakse, näiteks juhul, kui ravi alustamist kaalutakse patsientidel, kellel on suurenenud risk kasvaja verejooksu tekkeks.

Halvas üldseisundis (PS [*performance status*] >) patsientide ravivastus on oodatult väiksem ning komplikatsioonide oht on suurenenud (nt palavik, infektsioon ja sepsis) (vt lõik 4.8). Tähtis on patsientide üldseisundi täpne hindamine ravi ajal tagamaks, et see ei ole halvenenud PS 3 astmeni.

Topotekaan eritub osaliselt neerude kaudu ning neerukahjustus võib põhjustada topotekaani ekspositsiooni suurenemist. Patsientidele kreatiniini kliirensiga alla 30 ml/min suukaudse topotekaani annustamissoovitused puuduvad. Nendes patsiendirühmades ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.2).

Väikesele arvule maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin 1,5...10 mg/dl) manustati intravenooset topotekaani 1,5 mg/m²/ööpäevas viie päeva jooksul iga kolme nädala järel. Täheldati topotekaani kliirensi vähenemist. Samas ei ole küllaldaselt andmeid, et anda soovitusi selle patsiendigrupi jaoks (vt lõik 4.2). Raske maksafunktsiooni häirega (seerumi bilirubiinisaldus ≥ 10 mg/dl) patsientidel on topotekaani kasutamise kogemus ebapiisav. Nendes patsiendirühmades ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.2).

Ravi ajal suukaudse topotekaaniga on tekkinud kõhulahtisus, sealhulgas haiglaravi vajav raske kõhulahtisus. Suukaudse topotekaaniga seotud kõhulahtisus võib tekkida samal ajal ravimiga seotud neutropeenia või selle järelnähtudega. Enne ravi alustamist tuleb patsiente teavitada nendest kõrvaltoimetest ning kõhulahtisuse varajaste ja kõikide nähtude proaktiivsest ravist. Vähiravist tingitud kõhulahtisus on seotud märkimisväärse haigestumusega ning võib olla eluohtlik. Suukaudse topotekaanravi ajal tekkinud kõhulahtisust tuleb intensiivselt ravida. Vähiravist tingitud kõhulahtisuse intensiivset ravi kirjeldavad kliinilised juhusid sisaldavad spetsiifilisi soovitusi patsiendi teavitamise, varajaste hoiatavate nähtude äratundmise, kõhulahtisuse vastaste ravimite ja antibiootikumide kasutamise, vedeliku tarbimise ja toitumise muutuste ning haiglaravi vajaduse kohta (vt lõik 4.2 ja 4.8).

Intravenoosse topotekaani kasutamist tuleb kaaluda järgmistes kliinilistes situatsioonides: kontrollimatu oksendamise, neelamishäired, kontrollimatu kõhulahtisus, kliinilised seisundid ja ravimid, mis võivad muuta seedetrakti motoorikat ja ravimi imendumist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimesel ei ole *in vivo* farmakokineetilisi koostoimeid uuritud.

Topotekaan ei inhibeeri inimese tsütokroom P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Intravenoosse manustamisviisi populatsiooniuuringus ei avaldanud granisetroni, ondansetrooni, morfiini või kortikosteroidide samaaegne manustamine märkimisväärset mõju kogu topotekaaniga (aktiivse ja inaktiivse vormi) farmakokineetikale.

Topotekaan on nii ABCB1 (P-glükoproteiini) kui ABCG2 (BCRP) substraat. Koos suukaudse topotekaaniga manustatud ABCB1 ja ABCG2 inhibiitorid põhjustavad topotekaaniga ekspositsiooni suurenemist.

Tsüklosporiin A (ABCB1, ABCC1 [MRP-1] ja CYP3A4) manustamisel koos suukaudse topotekaaniga suurenes topotekaaniga AUC ligikaudu 2...2,5 korda kontrollisikutele võrreldes.

Kui suukaudset topotekaaniga manustatakse koos teadaolevalt ABCB1 või ABCG2 inhibeeriva ainega, tuleb patsiente hoolega jälgida kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Kui topotekaaniga kombineeritakse teiste kemoteraapiaravimitega, võib olla vaja kombineeritud ravi talutavuse kindlustamiseks vähendada kõikide ravimite annuseid. Kui topotekaaniga kombineeritakse platinapreparaatidega, esineb oluline manustamisjärjekorrast tingitud koostoime, mis sõltub sellest, kas platinapreparaati manustatakse topotekaanravi tsükli 1. või 5. päeval. Kui tsisplatiini või karboplatiini manustatakse topotekaanravi 1. päeval, tuleb kõigi ravimite annuseid vähendada, et antud kombinatsioon oleks sama talutav kui siis, kus platinapreparaati manustatakse 5. päeval. Praegu on suukaudse topotekaaniga ja teiste kemoteraapiaravimite kombineerimise kogemus vähene.

Koos ranitidiiniga manustamisel püsis topotekaaniga farmakokineetika üldiselt muutumatuna.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Prekliinilistes uuringutes on topotekaan põhjustanud embrüo-loote surma ja väärarenguid (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaan põhjustada lootekahjustust ning seetõttu tuleb fertiilses eas naisi teavitada, et topotekaanravi ajal tuleb hoiduda rasestumisest.

Nagu igasuguse tsütotoksilise kemoteraapia puhul, tuleb topotekaaniga ravitud patsientidele või nende partneritele soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Kui topotekaaniga kasutatakse raseduse ajal või kui patsient topotekaanravi ajal rasestub, tuleb teda teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Imetamine

Topotekaan on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kuigi ei ole teada, kas topotekaan eritub inimese rinnapiima, tuleb ravi alustamisel rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele (vt lõik 5.3). Kuid sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega on topotekaan genotoksiline ning ei saa välistada selle mõju viljakusele, sealhulgas meeste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Väsimuse ja asteenia püsimisel tuleb autojuhtimisel või masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes, kus osalesid retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähiga patsiendid, osutusid suukaudse topotekaani monoterapia annust piiravaks toksilisuseks hematoloogilised kõrvaltoimed. Toksilisus oli ennustatav ja pöörduv. Ei täheldatud kumulatiivse hematoloogilise või mittehmatoloogilise toksilisuse ilminguid.

Allpool loetletud hematoloogiliste ja mittehmatoloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedused hõlmavad teateid kõrvaltoimetest, mis loeti seotuks/võimalikult seotuks suukaudse topotekaanraviga.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja absoluutsele esinemissagedusele (kõik teatatud kõrvalnähud). Esinemissagedused klassifitseeritakse kui: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Infektsioon
Sage	Sepsis ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Febriilne neutropeenia, neutropeenia (Vt "Seedetrakti häired"), trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia
Sage	Pantsütopeenia
Teadmata	Raske veritsus (seotud trombotsütopeeniaga)
Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkusreaktsioon, sh lööve
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, angioödem, urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Anoreksia (mis võib olla raske)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus (mõned surmlõppega juhud)
Seedetrakti häired	
Väga sage	Iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (kõik võivad olla rasked), mis võivad viia veetustumiseni (vt lõigud 4.2 ja 4.4)
Sage	Kõhuvalu ² , kõhukinnisus, mukosiit, düspepsia
Teadmata	Seedetrakti perforatsioon
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Alopeetsia
Sage	Sügelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus
Sage	Asteenia, püreeksia, halb enesetunne
Teadmata	Limaskestapõletik
¹ Topotekaani kasutanud patsientidel on teatatud sepsisega seotud surmadest (vt lõik 4.4).	
² Teatatud on topotekaani kasutamise tagajärjel tekkinud neutropeenia tüsistusena tekkinud neutropeenilisest koliidist, sealhulgas surmlõppega neutropeeniline koliit, (vt lõik 4.4).	

Eespool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla suurem halvas üldseisundis patsientidel (vt lõik 4.4).

Ohutusandmed põhinevad kombineeritud andmetel, mis saadi 682 retsidiveerunud kopsuvähiga patsiendilt, kellele manustati 2536 suukaudse topotekaani monoterapia kuuri (275 retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähiga patsienti ja 407 retsidiveerunud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsienti).

Hematoloogilised

Neutropeenia

Raske neutropeenia (4. raskusaste – neutrofiilide arv $<0,5 \times 10^9/l$) tekkis 32% patsientidest 13% kuuride jooksul. Raske neutropeenia vallandus keskmiselt 12. päeval ning kestis keskmiselt 7 päeva. 34% raske neutropeenia juhtudest kestis üle 7 päeva. Esimese kuuri jooksul oli esinemissagedus 20% ja 4. kuuriks 8%. Infektsioon, sepsis ja febriilne neutropeenia tekkisid vastavalt 17%, 2% ja 4% patsientidest. Sepsis lõppes surmaga 1% patsientidest. Kirjeldatud on pantsütopeeniat. Kasvufaktoreid manustati 19%-le patsientidest 8% kuuride jooksul.

Trombotsütopeenia

Raske trombotsütopeenia (4. raskusaste – trombotsüüte alla $10 \times 10^9/l$) tekkis 6% patsientidest (2% kuuride lõikes). Raske trombotsütopeenia tekkis keskmiselt 15. päeval ja kestis keskmiselt 2,5 päeva. 18% raske trombotsütopeenia juhtudest kestis üle 7 päeva. Mõõdukas trombotsütopeenia (3. raskusaste – trombotsüüte $10...50 \times 10^9/l$) tekkis 29% patsientidest (14% kuuride lõikes). Trombotsüütide ülekannet tehti 10%-le patsientidest 4% kuuride jooksul. Teated trombotsütopeeniaga seotud märkimisväärsetest järelnähtudest (sh kasvaja verejooksust tingitud surmajuhud) on olnud harvad.

Aneemia

Mõõdukas või rasket aneemiat (3. ja 4. raskusaste – Hb $\leq 8,0$ g/dl) esines 25% patsientidest (12% kuuride lõikes). Mõõdukas või raske aneemia tekkis keskmiselt 12. päeval ja kestis keskmiselt 7 päeva. 46% raske mõõduka või raske aneemia juhtudest kestis üle 7 päeva. Erütrotsüütide ülekannet tehti 30%-le patsientidest (13% kuuride lõikes). Erütropoetiini manustati 10%-le patsientidest 8% kuuride jooksul.

Mittehematoloogilised

Kõige sagedamini registreeritud mittehematoloogilisteks kõrvaltoimeteks olid iiveldus (37%), kõhulahtisus (29%), väsimus (26%), oksendamine (24%), alopeetsia (21%) ja isutus (18%). Kõigi juhud tekkisid põhjuslikust seosest sõltumata. Topotekaani manustamisega seotud / võimalikult seotud rasket (3. või 4. raskusaste) kõhulahtisust esines 5% (vt lõik 4.4), väsimust 4%, oksendamist 3%, iiveldust 3% ja isutust 2% patsientidest.

Ravimiga seotud kõhulahtisuse üldine esinemissagedus oli 22%, sealhulgas 4% 3. raskusastme ja 0,4% 4. raskusastme juhtusid. Ravimiga seotud kõhulahtisust esines sagedamini ≥ 65 -aastastel patsientidel (28%) alla 65-aastastega võrreldes (19%).

Topotekaani manustamisega seotud/võimalikult seotud täielikku alopeetsiat ja osalist alopeetsiat täheldati vastavalt 9% ja 11% patsientidest.

Mittehematoloogiliste kõrvaltoimetega seoses kasutatud ravimid oli oksendamisvastased ravimid, mida anti 47% patsientidele (38% kuuride lõikes) ja kõhulahtisuse vastased ravimid, mida anti 15% patsientidele (6% kuuride lõikes). 5-HT3 antagonisti manustati 30% patsientidele (24% kuuride lõikes). Loperamiidi manustati 13% patsientidele (5% kuuride lõikes). Keskmine aeg 2. või raskema astme kõhulahtisuse tekkeks oli 9 päeva.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamist on kirjeldatud topotekaani kapslite (soovitatust kuni 5 korda suurema annuse) ja intravenoosse topotekaani (soovitatust kuni 10 korda suurema annuse) kasutamisel. Üleannustamisel täheldatud nähud ja sümptomid olid kooskõlas teadaolevate topotekaaniga seotud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8). Üleannustamise esmased komplikatsioonid on luuüdi supressioon ja mukosiit. Lisaks on topotekaani intravenoosse üleannustamise korral kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Topotekaani üleannustamise korral teadaolev antidoot puudub. Edasine ravi lähtub kliinilisest näidustusest või olemasolu korral riikliku mürgistuskeskuse soovistest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, ATC-kood: L01CE01.

Toimemehhanism

Topotekaani kasvajavastane toime põhineb DNA replikatsioonis vahetult osaleva ensüümi topoisomeraas-I inhibeerimisel, mis leevendab enne replikatsioonihargnemist tekkinud torsioonipinget. Topotekaan inhibeerib topoisomeraas-I, stabiliseerides ensüümi ja keermest lahknenu DNA (katalüütilise mehhanismi vahelüli) kovalentset kompleksi. Topotekaani poolt topoisomeraas-I pärssimise rakusiseseks tagajärjeks on valguliselt seotud DNA ühekeermeliste katkestuste teke.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähk (SCLC)

III faasi uuring (uuring 478) võrdles suukaudset topotekaani pluss BSC-d (*Best Supportive Care*) (n = 71) ainult BSC-ga (n = 70) patsientidel, kellel oli haigus retsidiveerunud pärast esimese rea ravi (keskmine aeg haiguse progresseerumiseni [TTP] pärast esimese rea ravi: 84 päeva suukaudse topotekaani pluss BSC, 90 päeva BSC puhul) ning kellel korduv ravi intravenoosse kemoterapiaga ei olnud sobiv. Suukaudse topotekaani pluss BSC grupis täheldati üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes ainult BSC grupiga (logaritmiline astaktest $p = 0,0104$). Suukaudse topotekaani pluss BSC grupi kohandamata riskimäär ainult BSC grupi suhtes oli 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Suukaudse topotekaani pluss BSC patsientidel oli keskmine elulemus 25,9 nädalat (95% CI: 18,3; 31,6) võrreldes 13,9 nädalaga (95% CI: 11,1; 18,6) ainult BSC puhul ($p = 0,0104$).

Patsientide poolt teatatud sümptomid avatud hindamisskaalal näitasid suukaudse topotekaani pluss BSC puhul ühesugust sümptomite vähenemise trendi.

Viidi läbi üks II faasi uuring (uuring 065) ja üks III faasi uuring (uuring 396), et hinnata suukaudse topotekaani efektiivsust võrreldes intravenoosse topotekaaniga patsientidel, kelle haigus oli retsidiveerunud ≥ 90 päeva pärast ühe eelneva kemoterapia skeemi lõpetamist (vt tabel 1). Nendes kahes uuringus seostati suukaudset ja intravenoosset topotekaani sarnase sümptomite vähenemisega retsidiveerunud tundliku väikerakk-kopsuvähiga patsientidel nende poolt teatatud sümptomite alusel avatud hindamisskaalal.

Tabel 1 Elulemuse, ravivastuse sageduse ja haiguse progresseerumiseni kulunud aja kokkuvõtte väikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda raviti suukaudse või intravenoosse topotekaaniga

	Uuring 065		Uuring 396	
	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Keskmine elulemus (nädalad) (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)
Riskimäär (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Ravivastuse sagedus (%) (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)
Ravivastuse sageduse erinevus (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Keskmine aeg haiguse progresseerumiseni (nädalad) (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)
Riskimäär (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = ravitud patsientide koguarv
CI = usaldusvahemik

Lapsed

Lastel ei ole suukaudse topotekaaniga ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Topotekaaniga suukaudse manustamise järgset farmakokineetikat on hinnatud vähihaigetel pärast annuste 1,2...3,1 mg/m²/ööpäevas ja 4 mg/m²/ööpäevas manustamist 5 päeva jooksul. Suukaudse topotekaaniga (kogu ja laktooni) biosaadavus inimestel on ligikaudu 40%. Kogu topotekaaniga (st laktooni ja karboksülaadi) ja topotekaanlaktooni (aktiivne metaboliit) plasmakontsentratsioon on maksimaalne vastavalt 2 ja 1,5 tunni möödudes ning väheneb bieksponeentsiaalselt keskmise terminaalne poolväärtusajaga 3...6 tundi. Kogu ekspositsioon (AUC) suureneb ligikaudu proportsionaalselt annusega. Topotekaaniga korral igapäevasel manustamisel on ravimi kuhjumine vähene või puudub ning korduvannuste manustamise järgselt puuduvad viited farmakokineetika muutusele. Prekliinilised uuringud näitavad, et topotekaaniga seondumus plasmavalkudega oli vähene (35%) ning jaotumine vererakkude ja plasma vahel küllaltki homogeenne.

Biotransformatsioon

Topotekaaniga kliirens toimub peamiselt laktoonsükli hüdroolüüsi kaudu, mille tulemusena moodustub avatud tsükliga karboksülaad. Peale hüdroolüüsi elimineerub topotekaaniga peamiselt neerude kaudu, vähemal määral metaboliseerub N-desmetüülmetaboliidiks (SB-209780), mida leidub plasmas, uriinis ja roojas.

Eritumine

Topotekaaniga seotud materjali üldine eliminatsioon pärast topotekaaniga viie ööpäevase annuse manustamist oli 49...72 % (keskmiselt 57 %) manustatud suukaudsest annusest. Umbes 20 % eritus muutumatul kujul topotekaanina ja 2 % N-desmetüültopotekaanina uriiniga. Roojaga eritus 33 % muutumatul kujul topotekaanina ja 1,5 % N-desmetüültopotekaanina. Üldiselt moodustas N-desmetüülmetaboliit keskmiselt alla 6 % (vahemik 4...8 %) kogu topotekaaniga seotud materjalist,

mida leiti uriinis ja roojas. Nii topotekaani kui N-desmetüültopotekaani O-glükuroniide on leitud uriinis. Keskmine metaboliidi:ravimi plasma AUC suhe oli alla 10 % nii kogu topotekaani kui topotekaanlaktooni puhul.

In vitro ei inhibeerinud topotekaan inimese P450 ensüüme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A või CYP4A ega inimese tsütosoolseid ensüüme dihüdropürimidiini ja ksantiinoksüdaasi.

Pärast ABCB1 (P-glükoproteiini) ja ABCG2 (BCRP) inhibiitori elakridari (GF120918) 100...1000 mg manustamist koos suukaudse topotekaaniga suurenes topotekaanlaktooni ja kogu topotekaani $AUC_{0-\infty}$ ligikaudu 2,5 korda (vt lõik 4.5).

ABCB1 (P-glükoproteiini) ja ABCC1 (MRP-1) transporterite ning metaboliseeriva ensüümi CYP3A4 inhibiitori tsüklosporiin A (15 mg/kg) suukaudsel manustamisel 4 tunni jooksul pärast suukaudset topotekaani suurenes topotekaanlaktooni ja kogu topotekaani normaliseeritud AUC_{0-24h} vastavalt ligikaudu 2 ja 2,5 korda (vt lõik 4.5).

Ravimi ekspositsioon oli sarnane pärast rasvarikast einet ja tühja kõhuga manustamist, samal ajal kui t_{max} pikenes 1,5...3 tunnilt (topotekaanlaktoon) 3...4 tunnini (kogu topotekaan).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole suukaudse topotekaani farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

Risturingu analüüsi tulemused näitavad, et topotekaanlaktooni (topotekaani manustamise järgselt tekkiva aktiivse metaboliidi) ekspositsioon suureneb neerufunktsiooni langedes. Geomeetriselised keskmised topotekaanlaktooni annuse järgi normaliseeritud $AUC_{(0-\infty)}$ väärtused olid 9,4; 11,1 ja 12,0 ng*h/ml vastavalt kreatiniini kliirensi väärtustele üle 80 ml/min, 50...80 ml/min ja 30...49 ml/min. Selle analüüsi puhul arvutati kreatiniini kliirens Cockcroft-Gaulti meetodil. Sarnased tulemused saadi, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus (ml/min) arvutati MDRD valemi põhjal, korrigeerituna kehakaalu järgi. Topotekaani efektiivsuse/ohutuse uuringutesse on kaasatud patsiente kreatiniini kliirensiga >60 ml/min. Seetõttu võib kerge neerufunktsiooni häirega patsientidel kasutada tavalist algannust (vt lõik 4.2).

Neerukahjustusega Korea patsientidel täheldati üldjuhul kõrgemaid ekspositsiooni väärtusi kui sama raskusastme neerukahjustusega mitte-Aasia päritolu patsientidel. Selle leiu kliiniline tähtsus on ebaselge. Korea patsientidel olid geomeetriselised keskmised topotekaanlaktooni annuse järgi normaliseeritud $AUC_{(0-\infty)}$ väärtused 7,9; 12,9 ja 19,7 ng*h/ml vastavalt kreatiniini kliirensi väärtustele üle 80 ml/min, 50...80 ml/min ja 30...49 ml/min (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Puuduvad andmed neerukahjustusega teistelt Aasia päritolu patsientidelt peale korealaste.

Sugu

Ristuva ülesehitusega uuringu analüüs 217 kaugelearenenud soliidtuumoriga patsiendil näitas, et sugu ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral HYCAMTINI kapslite farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toimemehhanismist tulenevalt on topotekaanil genotoksiline toime imetajarakkudele (hiire lümfoomirakud ja inimese lümfotsüüdid) *in vitro* ja hiire luuüdirakkudele *in vivo*. Rottidele ja küülikutele manustamisel põhjustas topotekaan ka embrüo-loote surma.

Topotekaani reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele; kuid emastel täheldati superovulatsiooni ja veidi sagenenud implantatsioonieelset loote kaotust.

Topotekaani kartsinogeenset toimet ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

HYCAMTIN 0,25 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Hüdrogeenitud taimeõli
Glütserüülmonostearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Sidusaine

Želatiin

Must tint

Must raudoksiid (E172)
Šellak
Veevaba etanool – lisainformatsioon vt infoleht
Propüleenglükool
Isopropüülalkohol
Butanool
Kontsentreeritud ammoniaagilahus
Kaaliumhüdroksoid

HYCAMTIN 1 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Hüdrogeenitud taimeõli
Glütserüülmonostearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

Sidusaine

Želatiin

Must tint

Must raudoksiid (E172)
Šellak
Veevaba etanool – lisainformatsioon vt infoleht
Propüleenglükool
Isopropüülalkohol
Butanool
Kontsentreeritud ammoniaagilahus
Kaaliumhüdroksoid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumist / polüetüleentereftalaadist (PET) / paberist valmistatud kattega suletud valge polüvinüülkloriidist / polüklorotrifluoroetüleenist blister. Blistrid on suletud läbistatava lastekindla kattega.

Igas blistris on 10 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

HYCAMTINI kapsleid ei tohi avada ega purustada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

HYCAMTIN 0,25 mg kõvakapslid

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg kõvakapslid

EU/1/96/027/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. november 1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. november 2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

Kõvakapslid

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYCAMTIN 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
topotecanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast juhistele vastavat lahustamist (vt pakendi infoleht) on toimeaine sisaldus viaalis 1 mg/ml.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: viinhape (E334), mannitool (E421), soolhape (E507), naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 x 1 mg

5 x 1 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne.

Enne kasutamist lahustada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

HOIATUS: Tsütotoksiline aine, spetsiaalsed käsitusjuhised (vt pakendi infoleht).

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/027/005

1 x 1 mg viaal

EU/1/96/027/004

5 x 1 mg viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

HYCAMTIN 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
topotecanum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 mg viaal

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYCAMTIN 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
topotecanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast juhistelevastavat lahustamist (vt pakendi infoleht) on toimeaine sisaldus viaalis 1 mg/ml.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: viinhape (E334), mannitool (E421), soolhape (E507), naatriumhüdrokksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 x 4 mg

5 x 4 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne.

Enne kasutamist lahustada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

HOIATUS: Tsütotoksiline aine, spetsiaalsed käsitusjuhised (vt pakendi infoleht).

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/027/003

1 x 4 mg viaal

EU/1/96/027/001

5 x 4 mg viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

HYCAMTIN 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
topotecanum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4 mg viaal

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYCAMTIN 0,25 mg kõvakapslid
topotecanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab topotekaanvesinikkloriidi koguses, mis vastab 0,25 mg topotekaanile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

10 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HYCAMTIN kapsleid ei tohi poolitada ega purustada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

HOIATUS: Tsütotoksiline aine, spetsiaalsed käsitusjuhised (vt pakendi infoleht).

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/027/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

hycamtin 0,25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYCAMTIN 0,25 mg kõvakapslid
topotecanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYCAMTIN 1 mg kõvakapslid
topotecanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab topotekaanvesinikkloriidi koguses, mis vastab 1 mg topotekaanile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

10 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HYCAMTIN kapsleid ei tohi poolitada ega purustada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

HOIATUS: Tsütotoksiline aine, spetsiaalsed käsitusjuhised (vt pakendi infoleht).

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/96/027/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

hycamtin 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HYCAMTIN 1 mg kõvakapslid
topotecanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Hycamtin 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Hycamtin 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber topotekaan (*topotecanum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Hycamtin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hycamtini kasutamist
3. Kuidas Hycamtini kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hycamtini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hycamtin ja milleks seda kasutatakse

Hycamtin aitab hävitada kasvajaid. Arst või õde manustab teile haiglas ravimit tilkinfusioonina veeni.

Hycamtini kasutatakse:

- **munasarjavähi või väikerakk-kopsuvähi raviks**, mis on taastuhkenud pärast keemiaravi
- **kaugelearenenud emakakaela vähi raviks**, kui kirurgiline ravi või kiiritusravi ei ole võimalik. Emakakaelavähi ravis manustatakse Hycamtini kombinatsioonis ühe teise ravimi tsisplatiiniga.

Arst otsustab koos teiega, kas ravi Hycamtiniga on parem kui edasine ravi teie esialgsete keemiaravi preparaatidega.

2. Mida on vaja teada enne Hycamtini kasutamist

Hycamtini ei tohi kasutada

- kui olete topotekaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnaga.
- kui teie vererakkude arv on liiga madal. Sel juhul ütleb teile arst seda viimase vereanalüüsi vastuse põhjal.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, **öelge seda oma arstile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravimi manustamist peab arst olema teadlik sellest:

- kui teil on mõni neeru- või maksaprobleem. Teie Hycamtini annus võib vajada korrigeerimist.
- kui te olete rase või planeerite rasedust. Vt lõik „Rasedus ja imetamine“.
- kui te planeerite eostada last. Vt lõik „Rasedus ja imetamine“.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, **öelge seda oma arstile.**

Muud ravimid ja Hycamtin

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimseid preparaate või ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teavitage kindlasti oma arsti sellest, kui te alustate ravi ajal Hycamtiniga mõne teise ravimi võtmist.

Rasedus ja imetamine

Hycamtini ei soovitata raseduse ajal kasutada. See võib kahjustada last, kes eostatakse enne ravi, ravi ajal või vahetult pärast ravi. Te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Pidage nõu oma arstiga. Ärge püüdke rasestuda/last eostada enne, kui arst ütleb, et see on ohutu.

Meespatsiendid, kes soovivad last eostada, peaksid küsima oma arstilt pereplaneerimise alast nõu või ravi. Kui teie partner rasestub teie ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Ärge toitke ravi ajal Hycamtiniga last rinnaga. Ärge alustage rinnaga toitmist enne, kui arst ütleb, et see on ohutu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hycamtin võib põhjustada väsimust. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete väsimust või nõrkust.

Hycamtin sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Kui teie arst kasutab Hycamtini lahjendamiseks tavalist soolalahust, on sissevõetava soola kogus suurem.

3. Kuidas Hycamtini kasutada

Teile manustatava Hycamtini annuse määrab arst ja see sõltub:

- teie kehapiinna suurusest (kehapiinna suurus mõõdetakse ruutmeetrites)
- enne ravi tehtud vereproovide vastustest
- ravitavast haigusest.

Tavaline annus

- **Munasarja- ja väikerakk-kopsuvähi raviks:** 1,5 mg ruutmeetri kehapiinna kohta ööpäevas. Teile manustatakse ravimit üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul. Ravi korraldatakse tavaliselt iga 3 nädala järel.
- **Emakakaela vähi raviks:** 0,75 mg ruutmeetri kehapiinna kohta ööpäevas. Teile manustatakse ravimit üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Ravi korraldatakse tavaliselt iga 3 nädala järel.
Emakakaelavähi ravis manustatakse Hycamtini kombinatsioonis ühe teise ravimi tsisplatiiniga. Arst määrab teile tsisplatiini õige annuse.

Ravi võib erineda, sõltudes teie regulaarselt tehtavate vereproovide vastustest.

Kuidas Hycamtini manustatakse

Arst või õde manustab teile Hycamtini tavaliselt käe veeni 30-minutilise infusioonina.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed: informeerige oma arsti

Need väga sagedad kõrvaltoimed võivad tekkida **rohkem kui ühel** Hycamtiniga ravitud **patsiendil 10-st:**

- **Infektsiooninähud:** Hycamtin võib põhjustada valgete vereliblede arvu langust ning teie vastupanuvõime vähenemist infektsioonidele. See võib olla isegi eluohtlik. Nendeks nähtudeks on:
 - palavik;
 - üldseisundi tõsine halvenemine;

- paiksed sümptomid, nagu kurguvalu või kuseteede probleemid (näiteks põletav tunne urineerimisel, mis võib olla kuseteede infektsiooni tunnuseks).
- Mõnikord võivad tugev kõhuvalu, palavik ja võimalik kõhulahtisus (harva verine) olla soolepõletiku (*koliit*) nähtudeks.

See **harv** kõrvaltoime võib tekkida **kuni ühel** Hycamtiniga ravitud inimesel **1000-st**:

- **kopsupõletik** (*interstitsiaalne kopsuhaigus*): Te olete enim ohustatud juhul, kui teil on olemasolev kopsuhaigus, te olete saanud kopsude kiiritusravi või võtnud eelnevalt kopsukahjustust põhjustavaid ravimeid. Nähud on järgmised:
 - hingamisraskus;
 - köha;
 - palavik.

Kui teil tekib mõni nende haiguste sümptomitest, **pöörduge kohe oma arsti poole**, sest te võite vajada haiglaravi.

Väga sagedad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel** Hycamtiniga ravitud patsiendil **10-st**:

- üldine nõrkus ja väsimus (mööduv *aneemia* e kehvveresus). Mõnel juhul võite vajada vereülekannet;
- ebatavalised verevalumid või verejooksud, mis on põhjustatud verehüübimises osalevate vererakkude arvu vähenemisest. Tõsine verejooks võib tekkida ka suhteliselt väikeste vigastuste (nt väikese sisselõike) korral. Harva võib see viia veel tõsisema verejooksu (*hemorraagia*) tekkeni. Küsige nõu oma arstilt, kuidas vähendada verejooksuohu;
- kaalulangus ja söögiisu kaotus (*isutus*); väsimus; nõrkus;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus; kõhuvalu; kõhukinnisus;
- suu-, keele- või igemepõletik ja haavandid;
- kõrge kehatemperatuur (palavik);
- juuste väljalangemine.

Sagedad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel** Hycamtiniga ravitud patsiendil **10-st**:

- allergilised või *ülitundlikkus*reaktsioonid (sealhulgas lööve);
- nahakollasus;
- halb enesetunne;
- sügelus.

Harvad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel** Hycamtiniga ravitud patsiendil **1000-st**:

- raskekujulised allergilised või *anafülaktilised* reaktsioonid;
- vedeliku kogunemisest tingitud turse (*angioödeem*);
- kerge valu ja põletik süstekohas;
- sügelev lööve (*nõgestõbi*).

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata

Mõnede kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (kõrvaltoimed juhul on kogutud spontaansete teatistena ning esinemissagedust ei saa hinnaga olemasolevate andmete alusel):

- tugev kõhuvalu, iiveldus, veriokse, must väljaheide või veri väljaheites (seedetrakti mulgustumise võimalikud nähud);
- suuhaavandid, neelamisraskus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, veri väljaheites (suu-, mao- ja/või soolelimaskestast põletiku [limaskestast põletik] võimalikud nähud ja sümptomid).

Kui te saate emakakaela vähi vastast ravi, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, mis on tingitud teisest ravimist (tsisplatiin), mida te saate koos Hycamtiniga. Neid kõrvaltoimeid on kirjeldatud tsisplatiini pakendi infolehes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma **arsti või apteekriga**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hycamtini säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

See ravim on ühekordseks kasutamiseks. Pärast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui valmislahust ei kasutata kohe, on selle kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel. Kui manustamiskõlblikusk muutmine ja lahjendamine on toimunud rangelt aseptilistes tingimustes (nt laminaarkapis), tuleb ravim manustada (infusioon lõppenud) 24 tunni jooksul, kui viaali säilitati pärast esmast avamist temperatuuril 2...8 °C.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele, mis on kehtestatud tsütotoksiliste ainete käsitlemiseks.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hycamtin sisaldab

- **Toimeaine on** topotekaani. Viaal sisaldab 1 mg või 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina).
- **Teised koostisosad on:** viinhape (E334), mannitool (E421), soolhape (E507) ja naatriumhüdrosiid.

Kuidas Hycamtin välja näeb ja pakendi sisu

Hycamtin on pulber veeniinfusiooni lahuse kontsentradi valmistamiseks.

Pakendis on 1 või 5 klaasviaali; viaalis on 1 mg või 4 mg topotekaani.

Enne infusiooni tuleb pulber lahustada ja lahjendada.

Pärast pulbri juhiste vastavat lahustamist on toimeaine sisaldus viaalis 1 mg/ml.

Müügiloa hoidja

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Sloveenia

Tootja

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Hispaania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Saksamaa

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Hycamtini lahustamise, säilitamise ja hävitamise juhised

Lahustamine

Hycamtin 1 mg pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks tuleb lahustada 1,1 ml süsteveega, et saadud lahus sisaldaks 1 mg/ml topotekaani.

Hycamtin 4 mg pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks tuleb lahustada 4 ml süsteveega, et saadud lahus sisaldaks 1 mg/ml topotekaani.

Vajalik on edasine lahjendamine. Vastava koguse lahustatud aine lahjendamiseks tuleb kasutada **kas** 0,9 % naatriumkloriidi **või** 5 % glükoosi infusioonilahust kuni lõpliku kontsentratsioonini 25...50 µg/ml.

Valmislahuse säilitamine

Infusioonilahus tuleb manustada kohe pärast valmistamist. Kui lahustamine on toimunud rangelt aseptilistes tingimustes, võib Hycamtini infusiooni lõpule viia 12 tunni jooksul, kui seda hoitakse toatemperatuuril (või 24 tunni jooksul, kui seda hoitakse temperatuuril 2...8 °C).

Käsitsemine ja hävitamine

Rakendada tuleb vähivastaste ravimite nõuetele vastava käsitsemise ja hävitamise tavapäraseid protseduure:

- Personal tuleb õpetada ravimit lahustama.
- Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad vahetult kokku selle ravimiga, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks tarvitavad esemed, k.a kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhastada kõrgel temperatuuril.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta koheselt loputada suure hulga veega.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Hycamtin 0,25 mg kõvakapslid Hycamtin 1 mg kõvakapslid topotekaan (*topotecanum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Hycamtin ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Hycamtini võtmist
3. Kuidas Hycamtini võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Hycamtini säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Hycamtin ja milleks seda kasutatakse

Hycamtin aitab hävitada kasvajaid.

Hycamtini kasutatakse väikerakk-kopsuvähi raviks, mis on taaspuhkenud pärast keemiaravi

Arst otsustab koos teiega, kas ravi Hycamtiniga on parem kui edasine ravi teie esialgsete keemiaravi preparaatidega.

2. Mida on vaja teada enne Hycamtini võtmist

Hycamtini ei tohi võtta

- kui olete topotekaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnaga.
- kui teie vererakkude arv on liiga madal. Sel juhul ütleb teile arst seda viimase vereanalüüsi vastuse põhjal.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, **öelge seda oma arstile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravimi manustamist peab arst olema teadlik sellest:

- kui teil on mõni neeru- või maksaprobleem. Teie Hycamtini annus võib vajada korrigeerimist.
- kui te olete rase või planeerite rasedust. Vt lõik „Rasedus ja imetamine“.
- kui te planeerite eostada last. Vt lõik „Rasedus ja imetamine“.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, **öelge seda oma arstile.**

Muud ravimid ja Hycamtin

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimseid preparaate või ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kui te saate ka ravi tsüklosporiin A-ga, võib teil olla tavalisest suurem võimalus kõrvaltoimete tekkeks. Teid jälgitakse hoolikalt mõlema ravimi võtmise ajal.

Teavitage kindlasti oma arsti sellest, kui te alustate ravi ajal Hycamtiniga mõne teise ravimi võtmist.

Rasedus ja imetamine

Hycamtini ei soovitata raseduse ajal kasutada. See võib kahjustada last, kes eostatakse enne ravi, ravi ajal või varsti pärast ravi. Te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Küsige nõu oma arstilt. Ärge püüdke rasestuda/last eostada enne, kui arst ütleb, et see on ohutu.

Meespatsiendid, kes soovivad last eostada, peaksid küsima oma arstilt pereplaneerimise alast nõu või ravi. Kui teie partner rasestub teie ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Ärge toitke ravi ajal Hycamtiniga last rinnaga. Ärge alustage rinnaga toitmist enne, kui arst ütleb, et see on ohutu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Hycamtin võib põhjustada väsimust. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete väsimust või nõrkust.

Hycamtin sisaldab etanooli

See ravimpreparaat sisaldab väga väikeses koguses etanooli (alkoholi).

3. Kuidas Hycamtini võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kapslid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Teie Hycamtini annuse (ja kapslite arvu) määrab arst ja see sõltub:

- teie kehapiinna suurus (kehapiinna suurus mõõdetakse ruutmeerites)
- enne ravi tehtud vereproovide vastustest

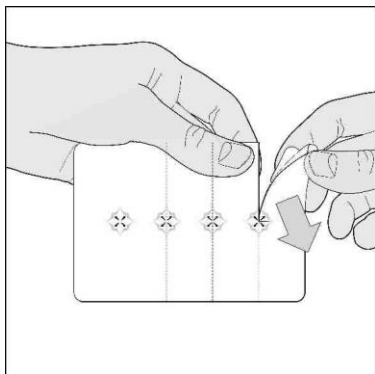
Määratud arv kapsleid tuleb neelata tervelt, üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul.

Hycamtini kapsleid ei tohi avada ega purustada. Kui kapslid on läbi torgatud või lekivad, peate otsekohe pesema käsi hoolikalt vee ja seebiga. Kui kapsli sisu satub silma, loputage kohe voolava veega vähemalt 15 minuti jooksul. Ravimi sattumisel silma või nahareaktsiooni tekkimisel pidage nõu arstiga.

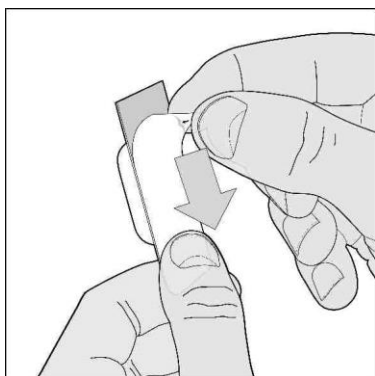
Kapsli pakendist väljavõtmine

Need kapslid on erilises pakendis, et lapsed neid kätte ei saaks.

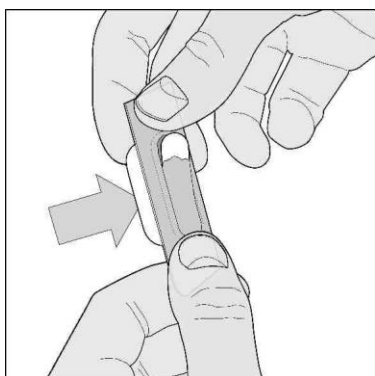
1. **Eraldage üks kapsel:** rebige piki perforeeritud joont, et eraldada ribapakendi küljest ühe kapsliga “tasku”.



2. **Tõmmake lahti väliskiht:** tõstke üles värviline nurk ja tõmmake tasku lahti.



3. **Suruge kapsel välja:** suruge kapsli üks ots ettevaatlikult läbi fooliumkatte.



Kui te võtate Hycamtini rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju kapsleid või kui ravimit on kogemata võtnud laps, võtke nõu küsimiseks otsekohe ühendust arsti või apteekriga.

Kui te unustate Hycamtini võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke lihtsalt järgmine annus ettenähtud ajal.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed: informeerige oma arsti

Need **väga sagedad** kõrvaltoimed võivad tekkida **rohkem kui ühel** Hycamtiniga ravitud **inimesel 10-st**.

- **Infektsiooninähud:** Hycamtin võib põhjustada valgete vereliblede arvu langust ning teie vastupanuvõime vähenemist infektsioonidele. See võib olla isegi eluohtlik. Nendeks nähtudeks on:
 - palavik;
 - üldseisundi tõsine halvenemine;
 - paiksed sümptomid, nagu kurguvalu või kuseteede probleemid (näiteks põletav tunne urineerimisel, mis võib olla kuseteede infektsiooni tunnuseks).
- **Kõhulahtisus.** See võib olla tõsine. Kui teil esineb üle 3 kõhulahtisuse episoodi päevas, võtke otsekohe ühendust oma arstiga.
 - Mõnikord võivad tugev kõhuvalu, palavik ja võimalik kõhulahtisus (harva verine) olla soolepõletiku (*koliit*) nähtudeks

See **harv** kõrvaltoime võib tekkida **kuni ühel** Hycamtiniga ravitud **inimesel 1000-st**:

- **Kopsupõletik** (*interstitsiaalne kopsuhaigus*): Te olete enim ohustatud juhul, kui teil on olemasolev kopsuhaigus, te olete saanud kopsude kiiritusravi või võtnud eelnevalt kopsukahjustust põhjustavaid ravimeid. Nähud on järgmised:
 - hingamisraskus;
 - köha;
 - palavik.

Kui teil tekib mõni nende haiguste sümptomitest, **pöörduge kohe oma arsti poole**, sest te võite vajada haiglaravi.

Väga sagedad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel** Hycamtiniga ravitud **inimesel 10-st**:

- üldine nõrkus ja väsimus (mööduv *aneemia* e kehvveresus). Mõnel juhul võite vajada vereülekannet;
- ebatavalised verevalumid või verejooksud, mis on põhjustatud verehüübimises osalevate vererakkude arvu vähenemisest. Tõsine verejooks võib tekkida ka suhteliselt väikeste vigastuste (nt väikese sisselõike) korral. Harva võib see viia veel tõsisema verejooksu (*hemorraagia*) tekkeni. Küsige nõu oma arstilt, kuidas vähendada verejooksuohu;
- kaalulangus ja söögiisu kaotus (*isutus*); väsimus; nõrkus;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus;
- juuste väljalangemine.

Sagedad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel** Hycamtiniga ravitud **inimesel 10-st**:

- allergilised või *ülitundlikkus*reaktsioonid (sealhulgas lööve);
- suu-, keele- või igemepõletik ja haavandid;
- kõrge kehatemperatuur (palavik);
- kõhuvalu, kõhukinnisus, seedehäired;
- halb enesetunne;
- sügelus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel** Hycamtiniga ravitud **inimesel 100-st**:

- nahakollasus.

Harvad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel** Hycamtiniga ravitud **inimesel 1000-st**.

- raskekujulised allergilised või *anafülaktilised* reaktsioonid;
- vedeliku kogunemisest tingitud turse (*angioödeem*);
- sügelev lööve (*nõgestõbi*).

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata

Mõnede kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (kõrvaltoimed juhud on kogutud spontaansete teatistena ning esinemissagedust ei saa hinnaga olemasolevate andmete alusel):

- tugev kõhuvalu, iiveldus, veriokse, must väljaheide või veri väljaheites (seedetrakti mulgustumise võimalikud nähud); suuhaavandid, neelamisraskus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, veri väljaheites (suu-, mao- ja/või soolelimaskestast põletiku [limaskestast põletik] võimalikud nähud ja sümptomid).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma **arsti või apteekriga**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Hycamtini säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Hycamtin sisaldab

- **Toimeaine on** topotekaan. Üks kapsel sisaldab 0,25 mg või 1 mg topotekaan (vesinikkloriidina).
- **Teised koostisosad on:** hüdrogeenitud taimeõli, glütserüülmonostearaat, želatiin, titaandioksiid (E171) ja ainult 1 mg kapslite puhul punane raudoksiid (E172). Kapslitele on trükitud musta tindiga, mis sisaldab musta raudoksiidi (E172), šellakit, veevaba etanooli, propüleenglükooli, isopropüülalkoholi, butanooli, kontsentreeritud ammoniaagilahust ja kaaliumhüdroksiidi.

Kuidas Hycamtin välja näeb ja pakendi sisu

Hycamtin 0,25 mg on valged kuni kollakasvalged kapslid, millel on märgistus „Hycamtin” ja „0.25 mg”.

Hycamtin 1 mg on roosad kapslid, millele on trükitud „Hycamtin” ja „1 mg”.

Hycamtin 0,25 mg ja 1 mg kapslid on saadaval 10 kapsliga pakendis.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.