

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HYCAMTIN 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
HYCAMTIN 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

HYCAMTIN 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).

Suosituksen mukaisen käyttökuntoon saattamisen jälkeen vaikuttavan aineen pitoisuudeksi saadaan 1 mg/ml.

HYCAMTIN 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 4 mg topotekaania (hydrokloridina).

Suosituksen mukaisen käyttökuntoon saattamisen jälkeen vaikuttavan aineen pitoisuudeksi saadaan 1 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
Vaaleankeltainen tai vihertävä jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilailla, joilla on

- metastasoitunut munasarjasyöpä, kun ensivaiheen hoitovaihtoehto tai myöhempi hoito on epäonnistunut.
- relapsivaiheessa oleva pienisoluisen keuhkosityöpä (SCLC) ja joilla ensivaiheen hoitovaihtoehto ei tule kysymykseen uusintahoitona (ks. kohta 5.1).

Topotekaani yhdistettynä sisplatiiniin on tarkoitettu käytettäväksi kohdunkaulansyöpäpotilailla, joilla tauti on uusiutunut sädehoidon jälkeen, ja kohdunkaulansyöpäpotilailla, joilla on asteen IV B tauti. Potilaat, jotka ovat saaneet sisplatiinia aikaisemmin, vaativat pitkäaikaisen hoitovapaan jakson, ennen kuin yhdistelmähoito voi tulla kysymykseen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Topotekaani tulee antaa syövän kemoterapiaan erikoistuneessa yksikössä. Topotekaania saa antaa vain syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 6.6).

Annostus

Kun topotekaania käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa, on huomioitava sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitetyt asiat.

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitajakson antoa lähtötilanteen neutrofiiliarvon on oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiä $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvon $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä

Aloitusannos

Topotekaaniin annossuositus on $1,5 \text{ mg/m}^2$ kehon pinta-alaan nähden vuorokaudessa laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana päivittäin viitenä peräkkäisenä päivänä kolmen viikon välein hoitajakson alusta lukien. Jos siedettävyys on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Seuraavat annokset

Topotekaania saa antaa uudelleen vain, jos neutrofiiliarvo on $\geq 1 \times 10^9/l$, trombosyyttiä $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Syövän hoidossa vakiintuneen käytännön mukaan neutropeniaa pyritään hallitsemaan joko antamalla topotekaania muiden lääkevalmisteiden kanssa (esim. G-CSF) tai pienentämällä annosta neutrofiilien määrän ylläpitämiseksi.

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan tai vaikea neutropenia, johon liittyy kuume tai infektio, tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$:ssa tasolle $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

Vastaavasti annoksia on pienennettävä, jos trombosyyttiä laskee alle $25 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa topotekaanihoito lopetettiin, jos annos oli pienennetty tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, ja sitä olisi pitänyt pienentää edelleen haittavaikutusten hillitsemiseksi.

Kohdunkaulan syöpä

Aloitusannos

Topotekaaniin suositeltu annos on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ annettuna 30 minuuttia kestävässä laskimoinfuusiona päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan laskimoinfuusiona päivänä 1 annostuksella $50 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ ja topotekaaniannoksen jälkeen. Tätä hoito-ohjelmaa toistetaan 21 päivän välein kuusi kertaa tai kunnes tauti progredioi.

Seuraavat annokset

Topotekaania ei pidä antaa uudestaan, ellei neutrofiiliarvo ole $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiä $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Syövän hoidossa vakiintuneen käytännön mukaan neutropeniaa pyritään hallitsemaan joko antamalla topotekaania muiden lääkkeiden kanssa (esim. G-CSF) tai pienentämällä annosta neutrofiilien määrän ylläpitämiseksi.

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea neutropenia, johon liittyy kuume tai infektio, tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää 20 % tasolle $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ seuraavien hoitajaksojen ajaksi (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

Annosta on pienennettävä samalla tavalla, jos trombosyyttiä laskevat alle $25 \times 10^9/l$.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Monoterapia (munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä):

Topotekaaniin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 20 \text{ ml/min}$). Topotekaaniin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Kun kreatiniinipuhdistuma on 20–39 ml/min, annossuositus on 0,75 mg/m²/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä munasarjasyövän ja pienisoluisen keuhkosyövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulan syöpä):

Kohdunkaulan syöpää käsittelevissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli ≤ 1,5 mg/dl. Jos seerumin kreatiniiniarvot suurenivat topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoidon aikana yli tason 1,5 mg/dl, tutkimuksissa kehoitettiin noudattamaan sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitettyjä ohjeita sisplatiiniannoksen pienentämisestä/jatkamisesta. Jos sisplatiinilääkitys keskeytetään, hoidon jatkamisesta topotekaanimonoterapiana ei ole riittävästi kokemusta kohdunkaulan syövässä.

Maksan vajaatoiminta

Pieni määrä potilaita, joilla oli maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini 1,5–10 mg/dl), sai topotekaania laskimoon 1,5 mg/m²/vrk viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanin puhdistumassa havaittiin vähenemistä. Tiedot eivät kuitenkaan riitä annostussuosituksen antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on kirroosista johtuva vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini ≥ 10 mg/dl). Topotekaanin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Topotekaani on liuotettava ja edelleen laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Vaikea luuydinsuppressio ennen ensimmäisen hoitajakson aloittamista eli lähtötilanteen neutrofiiliarvo on < 1,5 x 10⁹/l ja/tai trombosyyttiarvo < 100 x 10⁹/l.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Hematologinen toksisuus riippuu annoksesta, ja täydellinen verenkuva (trombosyyttiarvot mukaan lukien) on määritettävä säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, topotekaani voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota. Topotekaanilla hoidettujen potilaiden myelosuppression on raportoitu johtaneen sepsiksiin, joista osa on ollut fataaleja (ks. kohta 4.8).

Topotekaanin aiheuttama neutropenia voi johtaa neutropeeniseen koliittiin. Kuolemaan johtaneita neutropeenisiä koliittitapauksia on raportoitu topotekaanin kliinisissä tutkimuksissa. Neutropeenisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joille ilmaantuu kuumetta, neutropeniaa ja taudinkuvaan sopivaa vatsakipua.

Topotekaaniin käyttöön liittyen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta. Osa tapauksista on ollut kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8). Taustalla olevat riskitekijät ovat olleet aikaisempi interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi, keuhkosyöpä, rintakehään kohdistunut sädehoito ja pneumotoksisten aineiden ja/tai kasvutekijöiden käyttö. Potilaita tulee seurata interstitiaaliseen keuhkosairauteen viittaavien keuhko-oireiden varalta (esim. yskä, kuume, hengenahdistus ja/tai hypoksia), ja topotekaanihoito on lopetettava, jos interstitiaalinen keuhkosairaus todetaan.

Topotekaanimonoterapiaan ja topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombosytopenia. Tämä on huomioitava määrättäessä Hycamtinia, esimerkiksi jos potilaalla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

Kuten voidaan odottaa, suorituskyvyltään heikoilla potilailla (PS > 1) on pienempi vasteprocentti ja enemmän komplikaatioita, esimerkiksi kuumetta, infektioita ja sepsistä (ks. kohta 4.8). Suorituskyvyn huolellinen arviointi on hoidon aikana tärkeää. Näin varmistaudutaan siitä, että potilaan PS ei ole huonontunut tasolle 3.

Kokemus topotekaaniin käytöstä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai kirroosin aiheuttamassa vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini \geq 10 mg/dl) on riittämätöntä. Topotekaaniin käyttöä näille potilasryhmille ei suositella (ks. kohta 4.2).

Pieni määrä potilaita, joilla oli maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini 1,5–10 mg/dl), sai topotekaania laskimoon 1,5 mg/m²/vrk viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaaniin puhdistumassa havaittiin huononemista. Tiedot eivät kuitenkaan riitä annostussuosituksen antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Hycamtin sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Saadun natriumin määrä voi kuitenkin olla suurempi, jos Hycamtinin ennen antoa tehtävään laimentamiseen käytetään suolaliuosta (0,9 % w/v natriumkloridiliuos).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisellä *in vivo*.

Topotekaani ei estä ihmisellä P450-entsyymiä (ks. kohta 5.2). Väestötutkimuksissa granisetronin, ondansetronin, morfiinin tai kortikosteroidien samanaikainen antaminen ei näyttänyt vaikuttavan merkittävästi kokonaistopotekaaniin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) farmakokinetiikkaan, kun valmisteita annettiin laskimoon.

Kun topotekaania yhdistetään muihin kemoterapia-aineisiin, jokaisen lääkeaineen annosta on mahdollisesti pienennettävä siedettävyyden parantamiseksi. Kun topotekaani yhdistetään platinavalmisteisiin, on kuitenkin huomattava, että interaktio riippuu siitä, annetaanko platinavalmiste 1. vai 5. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta. Jos sisplatiinia tai karboplatiinia annetaan 1. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta, kunkin lääkeaineen annosta on pienennettävä enemmän siedettävyyden parantamiseksi verrattuna annostasoon, jota käytetään silloin, kun platinavalmiste annetaan 5. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta.

Kun topotekaania (0,75 mg/m²/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä) ja sisplatiinia (60 mg/m²/vrk 1. päivänä) annettiin 13 munasarjasyöpäpotilaalle, havaittiin päivänä 5 pieni nousu AUC-arvossa (12 %, n = 9) ja C_{max}-arvossa (23 %, n = 11). Havainnoilla ei arvella olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Topotekaanin on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä topotekaanihoidon aikana.

Kuten kaikkien sytotoksisten solunsalpaajien kohdalla, topotekaania saavalle potilaalle on kerrottava, että hänen tai hänen kumppaninsa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Raskaus

Potilasta on varoitettava mahdollisista sikiöön kohdistuvista haitoista, jos topotekaania käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana.

Imetys

Topotekaani on kontraindisoitu imetysaikana (ks. kohta 4.3). Vaikka topotekaanin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole varmuutta, imetys on lopetettava, kun topotekaanihoito aloitetaan.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uroksen tai naaraan fertiilitettiin (ks. kohta 5.3), mutta kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, topotekaani on genotoksinen. Vaikutukset fertiilitettiin, miehen fertiilitettiin mukaan lukien, ovat mahdollisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Ajettaessa tai koneita käytettäessä tulee kuitenkin noudattaa varovaisuutta, jos väsymystä ja voimattomuutta ilmaantuu.

4.8 Haittavaikutukset

Annoshakututkimuksiin osallistui 523 relapsivaiheen munasarjasyöpää sairastavaa potilasta ja 631 relapsivaiheen pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa topotekaanin monoterapia-annosta rajoittava toksisuus todettiin hematologiseksi. Toksisuus oli ennustettavissa ja korjautuva. Merkkejä kumulatiivisesta hematologisesta tai ei-hematologisesta toksisuudesta ei saatu.

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa kliinisissä kohdunkaulansyöpätutkimuksissa, topotekaanin turvallisuusprofiili todettiin yhtäpitäväksi topotekaanin monoterapian yhteydessä todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kun topotekaania annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa, hematologinen kokonaistoksisuus on pienempi verrattuna topotekaanimonoterapiaan mutta suurempi verrattuna sisplatiinimonoterapiaan.

Haittavaikutuksia havaittiin lisää, kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa: kyseiset haittavaikutukset eivät kuitenkaan liittyneet topotekaaniin, sillä niitä havaittiin sisplatiinimonoterapiassa. Sisplatiinilla raportoidut haittavaikutukset on lueteltu sisplatiinin valmisteyhteenvedossa.

Topotekaanimonoterapian integroidut turvallisuustiedot on esitetty alla.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokittain ja absoluuttisten frekvenssien mukaan (kaikki raportoidut tapahtumat). Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	
Hyvin yleiset	Infektiot
Yleiset	Sepsis ¹
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Kuumeinen neutropenia, neutropenia (ks. Ruoansulatuselimistö), trombositopenia, anemia, leukopenia
Yleiset	Pansytopenia
Tuntematon	Vaikea verenvuoto (liittyy trombositopeniaan)
Immuunijärjestelmä	
Yleiset	Yliherkkyysoireet, ihottuma mukaan lukien
Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), ummetus, vatsakipu ² ja limakalvotulehdus
Tuntematon	Maha-suolikanavan perforaatio
Maksa ja sappi	
Yleiset	Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleiset	Hiustenlähtö
Yleiset	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Kuume, voimattomuus, väsymys
Yleiset	Huonovointisuus
Hyvin harvinaiset	Ekstravasaatio ³
Tuntematon	Limakalvotulehdus
¹ Kuolemaan johtaneita sepsistapauksia on raportoitu topotekaanilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.4). ² Neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtava neutropeeninen koliitti mukaan lukien, on raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropenian komplikaationa (ks. kohta 4.4). ³ Reaktiot ovat olleet lieviä eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.	

Yllä olevia haittavaikutuksia saattaa ilmaantua yleisemmin potilailla, joilla on huono suorituskyky (ks. kohta 4.4).

Alla luetellut hematologisiin ja ei-hematologisiin haittavaikutuksiin liittyvät frekvenssit edustavat niitä haittavaikutusraportteja, jotka on luokiteltu topotekaaniin liittyviksi tai mahdollisesti liittyviksi.

Hematologiset

Neutropenia

Vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) todettiin 1. hoitajakson aikana 55 %:lla potilaista, \geq seitsemän päivää kestäväenä 20 %:lla ja kaikkiaan 77 %:lla potilaista (39 % hoitajaksoista).

Vaikean neutropenian yhteydessä kuumetta tai infektio esiintyi 1. hoitajakson aikana 16 %:lla potilaista ja kaikkiaan 23 %:lla potilaista (6 % hoitajaksoista). Vaikean neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli yhdeksän päivää ja mediaanikesto seitsemän päivää. Vaikea neutropenia kesti yli seitsemän päivää kaikkiaan 11 %:ssa hoitajaksoista. Kaikista kliinisissä tutkimuksissa hoidetusta potilaista (joilla todettiin / ei todettu vaikea neutropenia) 11 %:lla (4 % hoitajaksoista) ilmeni kuumetta ja 26 %:lla (9 % hoitajaksoista) infektio. Lisäksi 5 %:lle (1 % hoitajaksoista) kaikista hoidetuista potilaista kehittyi sepsis (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia

Vaikea trombosytopenia (trombosyytti-arvo $< 25 \times 10^9/l$) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitajaksoista) ja keskivaikea (trombosyytti-arvo $25,0\text{--}50,0 \times 10^9/l$) 25 %:lla potilaista (15 % hoitajaksoista). Vaikean trombosytopenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 15 päivää ja mediaanikesto viisi päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 %:ssa hoitajaksoista. Raportit huomattavista trombosytopeniaan liittyvistä jälkitaudeista ovat olleet satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia

Keskivaikea tai vaikea anemia ($Hb \leq 80 \text{ g/l}$) todettiin 37 %:lla potilaista (14 % hoitajaksoista). Punasolusiirtoja annettiin 52 %:lle potilaista (21 % hoitajaksoista).

Muut kuin hematologiset vaikutukset

Usein ilmoitetut muut kuin hematologiset vaikutukset liittyivät maha-suolikanavaan, kuten pahoinvointi (52 %), oksentelu (32 %), ripuli (18 %), ummetus (9 %) ja limakalvotulehdus (14 %). Vaikea-asteista (aste 3 tai 4) pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja limakalvotulehdusta ilmaantui vastaavasti 4, 3, 2 ja 1 %:lla.

Lievää vatsakipua raportoitiin 4 %:lla potilaista.

Väsymystä havaittiin noin 25 %:lla topotekaania saavista potilaista ja voimattomuutta noin 16 %:lla. Vaikeaa (aste 3 tai 4) väsymystä ja voimattomuutta ilmaantui kumpaakin 3 %:lla.

Täydellinen tai huomattava hiustenlähtö todettiin 30 %:lla potilaista ja osittaista hiustenlähtöä 15 %:lla potilaista.

Muita vaikeita topotekaaniin liittyviksi tai siihen mahdollisesti liittyviksi kirjattuja tapahtumia olivat ruokahaluttomuus (12 %), huonovointisuus (3 %) ja hyperbilirubinemia (1 %).

Yliherkkyyksireaktioita, joita ovat olleet ihottuma, urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot, on ilmoitettu harvoin. Kliinisissä tutkimuksissa ihottumaa ilmoitettiin 4 %:lla ja kutinaa 1,5 %:lla kaikista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu potilailla laskimoon annettavaa topotekaania käytettäessä (enimmillään 10-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden) ja topotekaanikapseleita käytettäessä (enimmillään 5-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden). Yliannostusten jälkeen havaitut oireet ja löydökset olivat yhdenmukaiset topotekaanin tunnettujen haittatapahtumien kanssa (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus. Lisäksi laskimoon annettavan topotekaanin yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kohonneita maksaentsyymiarvoja.

Topotekaanin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Jatkohoito suunnitellaan kliinisen tilan mukaan tai kansallisen myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan, jos niitä on saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX17.

Vaikutusmekanismi

Topotekaanin antituumorivaikutus perustuu topoisomeraasi I:n estoon. Topoisomeraasi I on kiinteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi I:tä stabiloimalla entsyymin kovalenttikompleksia ja säikeikseen auennutta DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaanin aikaansaama topoisomeraasi I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin liittyviä yksittäisen DNA-säikeen katkoksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Relapsivaiheessa oleva munasarjasyöpä

Topotekaanin (n = 112) ja paklitakselin (n = 114) vertailututkimuksessa aiemmin platinapohjaista kemoterapiaa munasarjasyöpävän hoitoon saaneilla potilailla vasteprosentti (95 % lv) oli topotekaanilla 20,5 % (13 %, 28 %) ja paklitakselilla 14 % (8 %, 20 %) ja progressioon kuluva mediaaniaika topotekaanilla 19 viikkoa ja paklitakselilla 15 viikkoa (riskisuhde 0,7 [0,6, 1,0]).

Kokonaiselossaoloajan mediaani oli topotekaanilla 62 viikkoa ja paklitakselilla 53 viikkoa (riskisuhde 0,9 [0,6, 1,3]).

Vasteprosentti koko munasarjasyöpäohjelmassa (n = 392, kaikki aiemmin sisplatiinia tai sisplatiinia ja paklitakselia saaneita) oli 16 %. Vasteen saavuttamiseen kuluvan ajan mediaani oli kliinisissä tutkimuksissa 7,6–11,6 viikkoa. Hoitoon reagoimattomilla tai kolmen kuukauden sisällä sisplatiinihoidosta relapsoineilla (n = 186) vasteprosentti oli 10 %.

Näitä tietoja tulee arvioida lääkevalmisteen turvallisuusprofiilin valossa kokonaisuudessaan, etenkin merkittävän hematologisen toksisuuden valossa (ks. kohta 4.8).

Retrospektiivinen lisäanalyysi tehtiin tiedoista, jotka koskevat 523:a potilasta, joilla oli uusiutunut munasarjasyöpä. Kaikkiaan todettiin 87 täydellistä ja osittaista vastetta, ja näistä 13 saavutettiin hoitajaksojen 5 ja 6 aikana ja 3 myöhemmin. Yli 6 hoitajaksoa saaneista potilaista 91 % jatkoi osallistumisestaan tutkimuksen loppuun asti suunnitellun mukaisesti tai heitä hoidettiin sairauden etenemiseen asti, ja vain 3 % vetäytyi tutkimuksesta haittavaikutusten vuoksi.

Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä

Eräässä vertailevassa faasin III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalisen topotekaaniin ja parhaan tukihoidon (BSC) yhdistelmää (n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen tukihoidon (n = 70) potilailla, joille oli tullut relapsi ensivaiheen hoidon jälkeen. Progressioon kuluva aika (TTP) ensivaiheen hoidon jälkeen oli 84 päivää (mediaaniarvo) oraalisen topotekaaniin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 90 päivää (mediaaniarvo) pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä. Näille potilaille laskimoon annettava uusintakemoterapia ei tullut kysymykseen. Kokonaiselossaoloaika oli oraalisen topotekaaniin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä (log-rank-p = 0,0104). Oraalisen topotekaaniin ja BSC:n yhdistelmää saaneen ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % lv: 0,45, 0,90) pelkkää BSC:tä saaneeseen ryhmään verrattuna. Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli oraalisen topotekaaniin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % lv: 18,3, 31,6) ja BSC-ryhmässä 13,9 viikkoa (95 % lv: 11,1, 18,6) (p = 0,0104).

Potilaiden oman arvion mukaan oireet olivat johdonmukaisesti vähäisempiä oraalisen topotekaaniin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Potilaat raportoivat oireita käyttämällä ei-sokkoutettua arviointiasteikkoa.

Potilaille, jotka saivat relapsin ≥ 90 vuorokauden kuluttua yhden aikaisemman kemoterapiahoidon jälkeen, tehtiin yksi faasin II tutkimus (tutkimus 065) ja yksi faasin III tutkimus (tutkimus 396). Tutkimuksissa verrattiin oraalisen topotekaaniin tehoa laskimoon annettavaan topotekaaniin. (Ks. taulukko 1.) Nämä raportit osoittavat, että oraalilla ja laskimoon annettavalla topotekaaniin saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivisistä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita käyttämällä ei-sokkoutettua arviointiasteikkoa.

Taulukko 1 Elossaoloaika, vasteiden määrä ja progressioon kuluva aika pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla oraalisen ja laskimoon annettavan topotekaaniin annon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	Laskimoon annettava topotekaani	Oraalinen topotekaani	Laskimoon annettava topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Elossaoloaika viikkoina (mediaaniarvo) (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)
Riskisuhde (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Vasteiden määrä (%) (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)
Vastemäärien ero (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Progressioon kuluva aika viikkoina (mediaaniarvo) (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)
Riskisuhde (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä

CI = luottamusväli

Topotekaania laskimoon (i.v.) annosteltuna on myös tutkittu eräässä satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluista keuhkosityöpää. Kokonaisvaste oli topotekaaniinryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (topotekaaniinryhmässä 13,3 viikkoa ja CAV-ryhmässä 12,3 viikkoa). Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli topotekaaniinryhmässä 25,0 ja CAV-ryhmässä 24,7 viikkoa. Laskimoon annettavaan topotekaaniin liittyvä elossaoloajan riskisuhde suhteessa CAV-hoitoon oli 1,04 (95 % CI: 0,78, 1,40).

Yhdistetyssä pienisoluisen keuhkosityövän tutkimusohjelmassa (n = 480) vaste topotekaanille oli 20,2 % potilailla, joilla oli relapsivaiheessa oleva ja ensivaiheen hoidolle herkkä tauti. Elosoaloaika oli 30,3 viikkoa (mediaaniarvo, 95 % CI: 27,6, 33,4).

Refraktorista pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (potilaat, jotka eivät reagoineet ensivaiheen hoitoon) topotekaanivaste oli 4,0 %.

Kohdunkaulan syöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasin III tutkimuksessa (toteuttajana Gynecologic Oncology Group, GOG 0179) topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n = 146) potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutunut tai asteen IV B kohdunkaulan syöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty kokonaisalossaoloajassa pelkkään sisplatiiniryhmään verrattuna, kun tulokset oli korjattu väliala-analyysien tietojen suhteen (log-rank-p = 0,033).

Taulukko 2 Tutkimuksen GOG 0179 tulokset

ITT-populaatio		
	Sisplatiini 50 mg/m² päivänä 1, 21 päivän välein	Sisplatiini 50 mg/m² päivänä 1 + topotekaani 0,75 mg/m² päivinä 1–3, 21 päivän välein
Elosoaloaika (kuukausia)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaani (95 % CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,76 (0,59, 0,98)	
Log-rank-p-arvo	0,033	
Potilaat, jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin sisplatiini-kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/sisplatiini
Elosoaloaika (kuukausia)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaani (95 % CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Riskisuhde (95 % CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
Potilaat, jotka olivat saaneet aikaisemmin sisplatiini-kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/sisplatiini
Elosoaloaika (kuukausia)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaani (95 % CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

CI=luottamusväli

Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän sisällä sisplatiini-kemosädehoidosta (n = 39), elossaoloajan mediaani topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä oli 4,6 kuukautta (95 % lv: 2,6, 6,1) ja sisplatiiniryhmässä 4,5 kuukautta (95 % lv: 2,9, 9,6). Riskisuhde oli 1,15 (0,59, 2,23). Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän jälkeen (n = 102), elossaoloajan mediaani oli topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 9,9 kuukautta (95 % lv: 7,0, 12,6) ja sisplatiiniryhmässä 6,3 kuukautta (95 % lv: 4,9, 9,5). Riskisuhde oli 0,75 (0,49 - 1,16).

Pediatriset potilaat

Topotekaaania tutkittiin myös lapsilla, mutta sen tehosta ja turvallisuudesta on vain rajoitetusti tietoa.

Avoimessa tutkimuksessa topotekaaania annettiin lapsille ($n = 108$, ikä vauvoista 16-vuotiaisiin), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia solideja tuumoreita. Aloitusannostus oli $2,0 \text{ mg/m}^2$ annettuna 30 minuuttia kestävässä infuusiona viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein ad vuoden ajan vasteesta riippuen. Tuumorityypit olivat Ewingin sarkooma/primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettia todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktorinen solidi tuumori, topotekaanin toksisuus oli samanlainen kuin historiallisesti aikuisilla potilailla. Tässä tutkimuksessa 46 (43 %) potilasta sai G-CSF:ää 192 (42,1 %) hoitajakson ajan; 65 (60 %) potilasta sai veren punasoluja 139 (30,5 %) hoitajakson ajan ja 50 (46 %) potilasta sai trombosyyttejä 159 (34,9 %) hoitajakson ajan. Farmakokineettisessä tutkimuksessa lapsipotilailla, joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita, myelosuppressiota pidettiin annostusta rajoittavana toksisuutena. Tässä tutkimuksessa G-CSF-lääkitystä saaneilla lapsipotilailla suurin siedetty annostus oli $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$. Ilman G-CSF-lääkitystä suurin siedetty annostus oli $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ (ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Kun topotekaaania annettiin $0,5\text{--}1,5 \text{ mg/m}^2$ 30 minuutin laskimoinfuusiona päivittäin viiden päivän ajan, sen plasmapuhdistuma osoittautui suureksi (62 l/h , keskihajonta 22) vastaten noin $2/3$ maksaperfuusiosta. Topotekaanilla oli myös suuri jakautumistilavuus, noin 132 l (keskihajonta 57), ja suhteellisen lyhyt 2–3 tunnin puoliintumisaika. Farmakokineettisten parametrien vertailu ei viitannut farmakokinetiikan muutoksiin viiden päivän annostelun aikana. AUC-arvo kasvoi suurin piirtein suhteessa annokseen. Topotekaanin kertyy elimistöön vähäisessä määrin tai ei ollenkaan toistuvassa päivittäisessä annostelussa. Toistuvassa annostelussa ei ole havaittu farmakokineettisiä muutoksia. Prekliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen valossa topotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäistä (35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

Biotransformaatio

Topotekaanin eliminaatiota ihmisellä on tutkittu vain osittain. Topotekaanin poistuu elimistöä pääasiassa siten, että laktonirengas hydrolysoituu avoimeksi karboksylaatiksi.

Topotekaanista $< 10 \%$ eliminoituu metaboloitumalla. Virtsassa, plasmassa ja ulosteessa on havaittu N-desmetyylimetaboliittia, jolla on solututkimuksessa osoitettu sama tai heikompi aktiiviteetti kuin topotekaanilla. Pääsiallisen metaboliitin / topotekaanin AUC-suhde oli $< 10 \%$ sekä kokonaistopotekaanille että topotekaanilaktonille. Virtsasta on todettu topotekaanin O-glukuronidaatiometaboliitti ja N-desmetyylimetaboliitti.

Eliminaatio

Viiden päivittäisen laskimoon annetun annoksen jälkeen topotekaaniin liittyviä yhdisteitä on löytynyt kaikkiaan 71–76 % annoksesta. Virtsaan erittyi kokonaistopotekaanina noin 51 % ja N-desmetyylitopotekaanina 3 %. Ulosteen mukana poistui kokonaistopotekaanina 18 % ja N-desmetyylitopotekaanina 1,7 %. Kaiken kaikkiaan vähemmän kuin keskimäärin 7 % (vaihteluväli 4–9 %) topotekaaniin liittyvistä yhdisteistä oli läsnä N-desmetyylimetaboliittina virtsassa ja ulosteessa. Topotekaanin O-glukuronidia ja N-desmetyylitopotekaanin O-glukuronidia oli virtsassa vähemmän kuin 2,0 %.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-demetyloitunutta topotekaania. Topotekaani ei estänyt *in vitro* ihmisen P450-entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ja CYP4A eikä myöskään ihmisen sytosolientsyymejä, dihydropyrimidiinia ja ksantiinioksidiaasia.

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa (sisplatiinia päivänä 1, topotekaania päivinä 1-5), topotekaanin puhdistuma pieneni päivänä 5 ensimmäiseen päivään verrattuna (19,1 l/h/m² verrattuna 21,3 l/h/m², n = 9) (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini 1,5–10 mg/dl) pieneni noin 67 %:iin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Topotekaanin puoliintumisaika piteni noin 30 %, mutta jakautumistilavuudessa ei havaittu selvää muutosta. Kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa pieneni vain noin 10 % kontrolliryhmään verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasmapuhdistuma munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 41–60 ml/min) pieneni noin 67 %:iin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Jakautumistilavuus pieneni hieman, jolloin puoliintumisaika piteni vain 14 %. Keskiarvoissa munuaisten vajaatoiminnassa topotekaanin plasmapuhdistuma pieneni 34 %:iin kontrolliryhmän potilaiden arvosta. Keskimääräinen puoliintumisaika piteni 1,9 tunnista 4,9 tuntiin.

Ikä/paino

Väestötutkimuksessa useat tekijät, mm. ikä, paino ja askites, eivät vaikuttaneet merkittävästi kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) puhdistumaan.

Pediatriset potilaat

Topotekaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa siten, että topotekaania annettiin 30 minuuttia kestävässä infuusiona viiden päivän ajan. Toisessa tutkimuksessa annos oli 1,4–2,4 mg/m² lapsilla (2–12-vuotiaat, n = 18), nuorilla (12–16-vuotiaat, n = 9) ja nuorilla aikuisilla (16–21-vuotiaat, n = 9), joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita. Toisessa tutkimuksessa annos oli 2,0–5,2 mg/m² lapsilla (n = 8), nuorilla (n = 3) ja nuorilla aikuisilla (n = 3), joilla oli leukemia. Näissä tutkimuksissa ei havaittu selviä eroja topotekaanin farmakokinetiikassa lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla oli solideja tuumoreita tai leukemia. Tiedot eivät kuitenkaan riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikutusmekanisminsa vuoksi topotekaani on genotoksinen nisäkässoluille (hiiren lymfoomasolut ja ihmisen imusolut) *in vitro* ja hiiren luuydinsoluille *in vivo*. Topotekaanin osoitettiin myös aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta, kun sitä annettiin rotille ja kaniineille.

Toksisuutta selvittämissä lisääntymistutkimuksissa rotilla topotekaani ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden fertiilitettiin. Naarasrotilla havaittiin kuitenkin superovulaatiota sekä implantaatiota edeltävien alkiokuolemien lievää lisääntymistä.

Topotekaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Viinihappo (E334)
Mannitoli (E421)
Kloorivetyhappo (E507)
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine
3 vuotta.

Konsentraattiliuos ja laimennetut liuokset

Valmiste tulee käyttää heti käyttöönvalmistamisen jälkeen, koska se ei sisällä antibakteerista säilytysainetta. Jos liuottaminen ja laimentaminen tapahtuvat ehdottoman aseptisissä olosuhteissa (esim. laminaarivirtauskaapissa), valmiste tulee injektiopullon ensimmäisen lävistämisen jälkeen käyttää (infuusio antaa) 12 tunnin kuluessa huoneenlämmössä tai 24 tunnin kuluessa 2-8°C:ssa säilytettäessä.

6.4 Säilytys

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HYCAMTIN 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Injektiopullo (tyypin I piilasia), jossa on harmaa butyylikumitulppa ja alumiinisuojuus ja muovinen repäisykorkki ja joka sisältää 1 mg topotekaania.

HYCAMTIN 1 mg on saatavana 1 injektiopullon ja 5 injektiopullon pakkauksissa.

HYCAMTIN 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Injektiopullo (tyypin I piilasia), jossa on harmaa butyylikumitulppa ja alumiinisuojuus ja muovinen repäisykorkki ja joka sisältää 4 mg topotekaania.

HYCAMTIN 4 mg on saatavana 1 injektiopullon ja 5 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

HYCAMTIN 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

HYCAMTIN 1 mg -injektiopulloon lisätään 1,1 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä. Koska injektiopullossa on 10 % ylitäyttö, valmis liuos sisältää 1 mg/ml topotekaania. Valmis liuos on kirkas ja väriltään keltainen tai vihertävän keltainen. Haluttu määrä tätä liuosta laimennetaan edelleen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla tai 5 % w/v glukoosilla lopulliseen pitoisuuteen 25–50 mikrog/ml.

HYCAMTIN 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

HYCAMTIN 4 mg -injektiopulloon lisätään 4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Valmis liuos on kirkas ja väriltään keltainen tai vihertävän keltainen ja sisältää 1 mg/ml topotekaania. Haluttu määrä tätä liuosta laimennetaan edelleen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla tai 5 % w/v glukoosilla lopulliseen pitoisuuteen 25–50 mikrog/ml.

Valmistetta on käsiteltävä ja se on hävitettävä syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaan:

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen liuottaminen ja laimentaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Läkettä käsittelevän henkilökunnan on liuottamisen ja laimentamisen aikana käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluvat kasvosuojain, suojalasit ja käsineet.
- Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.
- Kaikki anto- ja puhdistusarvikkeet, käsineet mukaan lukien, pannaan ongelmajätesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

HYCAMTIN 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

HYCAMTIN 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. marraskuuta 1996.
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2006.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HYCAMTIN 0,25 mg kovat kapselit
HYCAMTIN 1 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

HYCAMTIN 0,25 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 0,25 mg topotekaania (hydrokloridina).

HYCAMTIN 1 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

HYCAMTIN 0,25 mg kovat kapselit

Kapseli on läpikuultamaton ja valkoinen tai kellertävän valkoinen. Kapselissa on merkinnät ”HYCAMTIN” ja ”0.25 mg”.

HYCAMTIN 1 mg kovat kapselit

Kapseli on läpikuultamaton ja vaaleanpunainen. Kapselissa on merkinnät ”HYCAMTIN” ja ”1 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HYCAMTIN-kapselit on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana aikuisilla potilailla, joilla on relapsivaiheessa oleva pienisoluihin keuhkosyöpä (SCLC) ja joilla ensivaiheen hoitovaihtoehto ei tule kysymykseen uusintahoitona (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ainoastaan kemoterapiaan perehtyneen lääkärin tulee määrätä HYCAMTIN-kapseleita. Hoito tulee olla kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitojakson antoa lähtötilanteen neutrofiiliarvon on oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvon $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvon $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Aloituserannostus

HYCAMTIN-kapseleiden annossuositus on $2,3 \text{ mg/m}^2$ kehon pinta-alaan nähden vuorokaudessa viitenä peräkkäisenä päivänä kolmen viikon välein hoitojakson alusta lukien. Jos siedettävyyden on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kapseli(t) niellään kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata eikä jakaa. Hycamtin-kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 5.2).

Seuraavat annokset

Topotekaania saa antaa uudelleen vain, jos neutrofiiliarvo on $\geq 1 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Syövän hoidossa vakiintuneen käytännön mukaan neutropeniaa pyritään hallitsemaan joko antamalla topotekaania muiden lääkevalmisteiden kanssa (esim. G-CSF) tai pienentämällä annosta neutrofiilien määrän ylläpitämiseksi.

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan tai vaikea neutropenia, johon liittyy kuume tai infektio, tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$:ssa tasolle $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

Vastaavasti annoksia on pienennettävä, jos trombosyyttiarvo laskee alle $25 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa topotekaanihoito lopetettiin, jos annosta olisi jouduttu pienentämään alle tason $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$.

Annosta on pienennettävä $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ seuraavien hoitajaksojen ajaksi (ks. kohta 4.4) potilailla, jotka saavat 3. tai 4. asteen ripulin. Samoja annostussuosituksia on ehkä tarpeen noudattaa potilailla, jotka saavat 2. asteen ripulin.

Ripulin ennaltaehkäisy lääkkeillä on tärkeää. Vaikean ripulin hoito saattaa vaatia oraalisten tai laskimoon annettavien elektrolyyttien ja nesteiden antoa ja topotekaanihoidon lopettamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Oraalisen topotekaaniin suositeltu annostus pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30–49 ml/min, on monoterapiassa $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viitenä peräkkäisenä päivänä. Jos annostus on hyvin siedetty, annostusta voidaan suurentaa tasolle $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ seuraavilla hoitajaksoilla (ks. kohta 5.2).

Rajalliset tiedot korealaisista potilaista, joilla kreatiniinipuhdistuma oli alle 50 ml/min, viittaavat siihen, että annostusta on edelleen pienennettävä (ks. kohta 5.2).

Tietoja ei ole riittävästi annostussuosituksen antamiseksi potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on $< 30 \text{ ml/min}$.

Maksan vajaatoiminta

HYCAMTIN-kapseleiden farmakokinetiikkaa ei ole erikseen tutkittu maksan vajaatoiminnassa. Olemassa olevat tiedot eivät riitä oraalisen annostussuosituksen antamiseen tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät

Teho 65 vuotta täyttäneillä henkilöillä oli kaiken kaikkiaan samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla. Kahdessa tutkimuksessa, joissa annettiin sekä oraalista että laskimonsisäistä topotekaania, yli 65-vuotiaat potilaat saivat oraalisisäisessä annostelussa enemmän lääkitykseen liittyvää ripulia kuin nuoremmat henkilöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.3 Vasta-aiheet

- Vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Vaikea luuydinsuppressio ennen ensimmäisen hoitajakson aloittamista eli lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyytti-arvo $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen toksisuus riippuu annoksesta, ja täydellinen verenkuva (trombosyytti-arvot mukaan lukien) on määritettävä säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Kuten muutkin sytotoxiset lääkkeet, topotekaani voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota. Topotekaaniin hoidettujen potilaiden myelosuppression on raportoitu johtaneen sepsiksiin, joista osa on ollut fataaleja (ks. kohta 4.8).

Topotekaaniin aiheuttama neutropenia voi johtaa neutropeeniseen koliittiin. Kuolemaan johtaneita neutropeenisiä koliittitapauksia on raportoitu topotekaaniin kliinisissä tutkimuksissa. Neutropeenisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joille ilmaantuu kuumetta, neutropeniaa ja taudinkuvaan sopivaa vatsakipua.

Topotekaaniin käyttöön liittyen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta. Osa tapauksista on ollut kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8). Taustalla olevat riskitekijät ovat olleet aikaisempi interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi, keuhkosityöpä, rintakehään kohdistunut sädehoito ja pneumotoksisten aineiden ja/tai kasvutekijöiden käyttö. Potilaita tulee seurata interstitiaaliseen keuhkosairauteen viittaavien keuhko-oireiden varalta (esim. yskä, kuume, hengenahdistus ja/tai hypoksia), ja topotekaanihoito on lopetettava, jos interstitiaalinen keuhkosairaus todetaan.

Topotekaanimonoterapiaan ja topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombosytopenia. Tämä on huomioitava määrättäessä HYCAMTINia, esimerkiksi jos potilaalla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

Kuten voidaan odottaa, suorituskyvyltään heikoilla potilailla ($PS > 1$) on pienempi vasteprosentti ja enemmän komplikaatioita, esimerkiksi kuumetta, infektioita ja sepsistä (ks. kohta 4.8). Suorituskyvyn huolellinen arviointi on hoidon aikana tärkeää. Näin varmistaudutaan siitä, että potilaan PS ei ole huonontunut tasolle 3.

Topotekaani poistuu elimistöstä osittain munuaisten kautta. Altistuminen topotekaaniin saattaa olla runsaampaa munuaisten vajaatoiminnassa. Oraalisen topotekaaniin annostusohjeita ei ole olemassa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min. Topotekaaniin käyttöä näille potilaille ei suositella (ks. kohta 4.2).

Pieni määrä potilaita, joilla oli maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini 1,5–10 mg/dl), sai topotekaania laskimoon $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaaniin puhdistumassa havaittiin huononemista. Tiedot eivät kuitenkaan riitä annostussuosituksen antamiseen tälle potilasryhmälle. Topotekaaniin käytöstä vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini ≥ 10 mg/dl) on rajoitetusti tietoa. Topotekaaniin käyttöä näille potilaille ei suositella (ks. kohta 4.2).

Oraalisen topotekaanihoidon yhteydessä on raportoitu ripulia, myös vaikeaa, sairaalahoitoa vaatinutta ripulia. Oraalisen topotekaanin aiheuttama ripuli voi ilmaantua samanaikaisesti lääkkeen aiheuttaman neutropenian ja sen jälkivaikutusten kanssa. Potilalle on kerrottava näistä haittavaikutuksista ennen lääkityksen aloittamista. Ripulin oireiden ja löydösten hoito sekä varhainen ennalta ehkäisevä hoito ovat tärkeitä. Syöpähoidon aiheuttamaan ripuliin liittyy huomattava sairastavuus. Ripuli voi olla hengenvaarallinen. Lääkäreitä kehoitetaan hoitamaan ripulia aggressiivisesti sen ilmaantuessa oraalisessa topotekaanihoidossa. Syöpähoidon aiheuttaman ripulin aggressiivinen hoito on esitetty kliinisissä hoitosuosituksissa. Potilaalle on kerrottava ripulista ja hänen on oltava valppaana, varhaiset varoittavat merkit on tunnistettava, ripulilääkkeitä ja antibiootteja on käytettävä suositusten mukaisesti, nesteen saantia ja ruokavaliota on muutettava ja sairaalahoidon tarve on tunnistettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Topotekaanin antoa laskimoon on harkittava seuraavissa kliinisissä tilanteissa: kontrolloimaton oksentelu, nielemishäiriöt, kontrolloimaton ripuli, kliiniset tilat ja lääkitys, jotka saattavat muuttaa maha-suolikanavan motiliteettia ja lääkkeiden imeytymistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisellä *in vivo*.

Topotekaanin ei estä ihmisellä P450-entsyymiä (ks. kohta 5.2). Väestötutkimuksissa granisetronin, ondansetronin, morfiinin tai kortikosteroidien samanaikainen antaminen ei näyttänyt vaikuttavan merkittävästi kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) farmakokinetiikkaan, kun valmisteita annettiin laskimoon.

Topotekaanin on sekä ABCB1:n (P-glykoproteiini) että ABCG2:n (BCRP) substraatti. Samanaikaisesti annettujen ABCB1:n ja ABCG2:n estäjien on todettu suurentavan altistumista oraalille topotekaanille.

Siklosporiini A (ABCB1:n, ABCC1:n [MRP-1] ja CYP3A4:n estäjä) annettuna yhdessä oraalisen topotekaanin kanssa suurensi topotekaanin AUC-arvoa 2–2,5-kertaiseksi kontrolliin nähden.

Potilaita on seurattava huolellisesti haittavaikutusten osalta, jos oraalista topotekaania annetaan yhdessä ABCB1:n tai ABCG2:n estäjän kanssa (ks. kohta 5.2).

Kun topotekaania yhdistetään muihin kemoterapia-aineisiin, jokaisen lääkeaineen annosta on mahdollisesti pienennettävä siedettävyyden parantamiseksi. Kun topotekaanin yhdistetään platinavalmisteisiin, on kuitenkin huomattava, että interaktio riippuu siitä, annetaanko platinavalmiste 1. vai 5. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta. Jos sisplatiinia tai karboplatiinia annetaan 1. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta, kunkin lääkeaineen annosta on pienennettävä enemmän siedettävyyden parantamiseksi verrattuna annostasoon, jota käytetään silloin, kun platinavalmiste annetaan 5. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta. Tällä hetkellä on vain rajoitetusti kokemusta oraalisen topotekaanilääkityksen yhdistämisestä muihin kemoterapia-aineisiin.

Topotekaanin farmakokinetiikka ei yleensä muutu, kun ranitidiinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Topotekaanin on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä topotekaanihoidon aikana.

Kuten kaikkien sytotoksisten solunsalpaajien kohdalla, topotekaania saavalle potilaalle on kerrottava, että hänen tai hänen kumppaninsa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Raskaus

Potilasta on varoitettava mahdollisista sikiöön kohdistuvista haitoista, jos topotekaania käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana.

Imetys

Topotekaani on kontraindisoitu imetysaikana (ks. kohta 4.3). Vaikka topotekaanin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole varmuutta, imetys on lopetettava, kun topotekaanihoito aloitetaan.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uroksen tai naaraan fertiilitettiin (ks. kohta 5.3), mutta kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, topotekaani on genotoksinen. Vaikutukset fertiilitettiin, miehen fertiilitettiin mukaan lukien, ovat mahdollisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Ajettaessa tai koneita käytettäessä tulee kuitenkin noudattaa varovaisuutta, jos väsymystä ja voimattomuutta ilmaantuu.

4.8 Haittavaikutukset

Relapsivaiheen pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa topotekaanin oraalista monoterapia-annosta rajoittava toksisuus todettiin hematologiseksi. Toksisuus oli ennustettavissa ja korjautuva. Merkkejä kumulatiivisesta hematologisesta tai ei-hematologisesta toksisuudesta ei saatu.

Alla luetellut hematologisiin ja ei-hematologisiin haittavaikutuksiin liittyvät frekvenssit edustavat niitä haittavaikutusraportteja, jotka on luokiteltu topotekaaniin liittyviksi tai mahdollisesti liittyviksi.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokittain ja absoluuttisten frekvenssien mukaan (kaikki raportoidut tapahtumat). Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	
Hyvin yleiset	Infektiot
Yleiset	Sepsis ¹
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Kuumeinen neutropenia, neutropenia (ks. Ruoansulatuselimistö), trombositopenia, anemia, leukopenia
Yleiset	Pansytopenia
Tuntematon	Vaikea verenvuoto (liittyy trombositopeniaan)
Immuunijärjestelmä	
Yleiset	Yliherkkyyksireaktiot, ihottuma mukaan lukien
Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), joka voi johtaa dehydraatioon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)
Yleiset	Vatsakipu ² , ummetus, limakalvotulehdus, ruoansulatushäiriö
Tuntematon	Maha-suolikanavan perforaatio
Maksa ja sappi	
Yleiset	Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleiset	Hiustenlähtö
Yleiset	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Väsytys
Yleiset	Voimattomuus, kuume, huonovointisuus
Tuntematon	Limakalvotulehdus
¹ Kuolemaan johtaneita sepsistapauksia on raportoitu topotekaanilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.4).	
² Neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtava neutropeeninen koliitti mukaan lukien, on raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropenian komplikaationa (ks. kohta 4.4).	

Yllä olevia haittavaikutuksia saattaa ilmaantua yleisemmin potilailla, joilla on huono suorituskyky (ks. kohta 4.4).

Turvallisuustiedot perustuvat integroituihin tietoihin 682:sta relapsivaiheessa olevasta keuhkosityöpötästä, jotka olivat saaneet 2 536 hoitajaksoa topotekaanilla oraalisesti monoterapiana (275 potilasta sairasti relapsivaiheen pienisoluista keuhkosityöpää ja 407 potilasta sairasti relapsivaiheen ei-pienisoluista keuhkosityöpää).

Hematologiset

Neutropenia

Vaikea neutropenia (4. aste, neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) todettiin 32 %:lla potilaista 13 %:ssa hoitojaksoista. Vaikean neutropenian kehittymiseen kulunut aika oli 12 päivää (mediaaniarvo) ja kesto seitsemän päivää (mediaaniarvo). Vaikean neutropenian kesto oli $>$ seitsemän päivää 34 %:ssa hoitojaksoista. Ensimmäisessä hoitojaksossa insidenssi oli 20 % ja neljännessä hoitojaksossa 8 %. Infektioita ilmaantui 17 %:lla, sepsistä 2 %:lla ja kuumeista neutropeniaa 4 %:lla potilaista. Sepsis johti kuolemaan 1 %:lla potilaista. Pansytopeniaa on raportoitu. Kasvutekijöitä annettiin 19 %:lle potilaista 8 %:ssa hoitojaksoista.

Trombosytopenia

Vaikeaa trombosytopeniaa (4. aste, trombosyytit $< 10 \times 10^9/l$) ilmaantui 6 %:lla potilaista 2 %:ssa hoitojaksoista. Vaikean trombosytopenian kehittymiseen kulunut aika oli 15 päivää (mediaaniarvo) ja kesto 2,5 päivää (mediaaniarvo). Vaikean trombosytopenian kesto oli $>$ seitsemän päivää 18 %:ssa hoitojaksoista. Keskivaikeaa trombosytopeniaa (3. aste, trombosyytit $10,0-50,0 \times 10^9/l$) ilmaantui 29 %:lla potilaista 14 %:ssa hoitojaksoista. Trombosyyttisiirtoja annettiin 10 %:lle potilaista 4 %:ssa hoitojaksoista. Merkittäviä trombosytopenian komplikaatioita, kuten fataaleja tuumorivuotoja, ilmaantui satunnaisesti.

Anemia

Keskivaikea tai vaikea anemia (3. ja 4. aste, Hb ≤ 80 g/l) todettiin 25 %:lla potilaista (12 % hoitojaksoista). Keskivaikean/vaikean anemian kehittymiseen kulunut aika oli 12 päivää (mediaaniarvo) ja kesto seitsemän päivää (mediaaniarvo). Keskivaikea/vaikea anemia kesti yli seitsemän päivää 46 %:ssa hoitojaksoista. Punasolusiirtoja annettiin 30 %:lle potilaista (13 % hoitojaksoista). Erytropoietiniä annettiin 10 %:lle potilaista 8 %:ssa hoitojaksoista.

Muut kuin hematologiset vaikutukset

Useimmin ilmoitetut muut kuin hematologiset vaikutukset olivat pahoinvointi (37 %), ripuli (29 %), uupuminen (26 %), oksentelu (24 %), hiustenlähtö (21 %) ja ruokahaluttomuus (18 %). Luvut ilmaisevat kaikkia raportoituja tapauksia syy-yhteydestä riippumatta. Vaikea-asteisten tapausten (CTC-aste 3/4) insidenssi oli: ripuli 5 % (ks. kohta 4.4), uupuminen 4 %, oksentelu 3 %, pahoinvointi 3 % ja ruokahaluttomuus 2 %. Näissä tapauksissa syy-yhteys on arvioitu olemassa olevaksi tai mahdollisesti olemassa olevaksi.

Lääkkeen aiheuttaman ripulin kokonaisinsidenssi oli 22 %. Tapauksista 4 % oli astetta 3 ja 0,4 % astetta 4. Lääkkeen aiheuttamaa ripulia ilmaantui useammin ≥ 65 -vuotiailla potilailla (28 %:lla) verrattuna < 65 -vuotiaisiin potilaisiin (19 %:lla).

Täydellinen hiustenlähtö todettiin 9 %:lla potilaista ja osittaista hiustenlähtöä 11 %:lla potilaista. Molemmissa tapauksissa syy-yhteys on arvioitu olemassa olevaksi tai mahdollisesti olemassa olevaksi.

Ei-hematologiset vaikutukset edellyttivät hoitoa seuraavasti: pahoinvointilääkkeitä annettiin 47 %:lle potilaista 38 %:ssa hoitojaksoista ja ripulilääkkeitä 15 %:lle potilaista 6 %:ssa hoitojaksoista. 5-HT3-antagonistia annettiin 30 %:lle potilaista 24 %:ssa hoitojaksoista. Loperamidia sai 13 % potilaista 5 %:ssa hoitojaksoista. Toisen asteen tai vaikeamman ripulin kehittymiseen kulunut aika oli yhdeksän päivää (mediaaniarvo).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu potilailla topotekaanikapseleita käytettäessä (enimmillään 5-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden) ja laskimoon annettavaa topotekaania käytettäessä (enimmillään 10-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden). Yliannostusten jälkeen havaitut oireet ja löydökset olivat yhdenmukaiset topotekaanin tunnettujen haittatapahtumien kanssa (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus. Lisäksi laskimoon annettavan topotekaanin yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kohonneita maksaentsyymiarvoja.

Topotekaanin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Jatkohoito suunnitellaan kliinisen tilan mukaan tai kansallisen myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan, jos niitä on saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX17.

Vaikutusmekanismi

Topotekaanin antituumorivaikutus perustuu topoisomeraasi I:n estoon. Topoisomeraasi I on kiinteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi I:tä stabiloimalla entsyymin kovalenttikompleksia ja säikeikseen auennutta DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaanin aikaansaama topoisomeraasi I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin liittyviä yksittäisen DNA-säikeen katkoksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä

Eräässä vertailevassa faasin III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalisen topotekaanin ja parhaan tukihoidon (BSC) yhdistelmää (n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen tukihoidon (n = 70) potilailla, joille oli tullut relapsi ensivaiheen hoidon jälkeen. Progressioon kuluva aika (TTP) ensivaiheen hoidon jälkeen oli 84 päivää (mediaaniarvo) oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 90 päivää (mediaaniarvo) pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä. Näille potilaille laskimoon annettava uusintakemoterapia ei tullut kysymykseen. Kokonaiselossaoloaika oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä (log-rank-p = 0,0104). Oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneen ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % lv: 0,45, 0,90) pelkkää BSC:tä saaneeseen ryhmään verrattuna. Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % lv: 18,3, 31,6) ja BSC-ryhmässä 13,9 viikkoa (95 % lv: 11,1, 18,6) (p = 0,0104).

Potilaiden oman arvion mukaan oireet olivat johdonmukaisesti vähäisempiä oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Potilaat raportoivat oireita käyttämällä ei-sokkoutettua arviointiasteikkoa.

Potilaille, jotka saivat relapsin ≥ 90 vuorokauden kuluttua yhden aikaisemman kemoterapiahoidon jälkeen, tehtiin yksi faasin II tutkimus (tutkimus 065) ja yksi faasin III tutkimus (tutkimus 396). Tutkimuksissa verrattiin oraalisen topotekaanin tehoa laskimoon annettavaan topotekaaniin. (Ks. taulukko 1.) Nämä raportit osoittavat, että oraalisella ja laskimoon annettavalla topotekaanilla saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivistä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita käyttämällä ei-sokkoutettua arviointiasteikkoa.

Taulukko 1 Elossaoloaika, vasteiden määrä ja progressioon kuluva aika pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla oraalisen ja laskimoon annettavan topotekaaniannon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	Laskimoon annettava topotekaani	Oraalinen topotekaani	Laskimoon annettava topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Elossaoloaika viikkoina (mediaaniarvo) (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)
Riskisuhde (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Vasteiden määrä (%) (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)
Vastemäärien ero (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Progressioon kuluva aika viikkoina (mediaaniarvo) (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)
Riskisuhde (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä

CI = luottamusväli

Pediatriiset potilaat

Oraalisen topotekaaniannon tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu lapsipotilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Topotekaani farmakokinetiikkaa oraalisen annon jälkeen on tutkittu syöpäpotilailla. Tutkimuksissa annokset olivat 1,2–3,1 mg/m²/vrk ja 4 mg/m²/vrk annettuna päivittäin viiden päivän ajan. Oraalisen topotekaaniannon (kokonaismäärä ja laktoni) biologinen hyötyosuus ihmisellä on noin 40 %. Kokonaistopotekaaniannon (laktonin ja karboksylaattien) huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2,0 tunnissa ja topotekaaniannoksen laktonin (aktiivinen muoto) noin 1,5 tunnissa. Pitoisuudet pienenevät kaksoiseksponentiaalisesti, ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 3,0–6,0 tuntia. Kokonaisaltistumisessa (AUC) havaitaan suurenemista, joka on suurin piirtein verrannollinen annoksen suuruuteen. Topotekaani kertyy elimistöön vähäisessä määrin tai ei ollenkaan toistuvassa päivittäisessä annostelussa. Toistuvassa annostelussa ei ole havaittu farmakokineettisiä muutoksia. Prekliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen valossa topotekaaniannon sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäistä (35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

Biotransformaatio

Topotekaani poistuu elimistöstä pääasiassa siten, että laktonirengas hydrolysoituu avoimeksi karboksylaatiksi. Muu osa topotekaaniannon eliminoituu pääosin munuaisten kautta, mutta pieniä määriä havaitaan kuitenkin plasmassa, virtsassa ja ulosteessa N-desmetyylimetaboliittina (SB-209780).

Eliminaatio

Viiden päivittäisen oraalisen annoksen jälkeen topotekaanista peräisin olevia yhdisteitä saatiin talteen kaikkiaan 49–72 % (keskimäärin 57 %) oraalista annoksesta. Noin 20 % annoksesta erittyi virtsaan kokonaistopotekaanina ja 2 % N-desmetyylitopotekaanina. Kokonaistopotekaanista 33 % ja N-desmetyylitopotekaanista 1,5 % erittyi ulosteeseen. Kaiken kaikkiaan ulosteeseen ja virtsaan erittyneistä topotekaaniyhdisteistä N-desmetyylimetaboliittia oli keskimäärin alle 6 % (vaihteluväli 4–8 %). Virtsasta on löydetty sekä topotekaanin että N-desmetyylitopotekaanin O-glukuronideja. Pääasiallisen metaboliitin ja kanta-aineen AUC-suhde plasmassa oli alle 10 % sekä kokonaistopotekaanille että topotekaanilaktonille.

Topotekaani ei estänyt *in vitro* ihmisen P450-entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ja CYP4A eikä myöskään ihmisen sytosolientsyymejä, dihydropyrimidiinia ja ksantiinioksidaasia.

Kun oraalista topotekaania annettiin yhdessä ABCB1:n (P-gp) ja ABCG2:n (BCRP) estäjä elakridaarin (GF 120918) kanssa (elakridaarin annos 100–1 000 mg), topotekaanilaktonin ja kokonaistopotekaanin $AUC_{0-\infty}$ suureni noin 2,5-kertaiseksi (ks. lähemmin kohta 4.5).

Kuljettaja-aineiden, ABCB1 (P-gp) ja ABCC1 (MRP-1), sekä metaboloivan entsyymin CYP3A4:n estäjä oraalinen siklosporiini A suurensi topotekaanilaktonin annosnormalisoidun $AUC_{0-24\text{ h}}$ -arvon 2,0-kertaiseksi. Kokonaistopotekaanilla arvo suureni vastaavasti 2,5-kertaiseksi. Siklosporiini A:n annos oli 15 mg/kg ja se annettiin 4 tunnin kuluessa oraalista topotekaaniannostuksesta. (Ks. kohta 4.5.)

Runsasrasvainen ateria ei muuttanut topotekaanialtistusta verrattuna tilanteeseen, jossa annos otettiin tyhjään mahaan. Topotekaanilaktonin t_{\max} piteni 1,5 tunnista 3 tuntiin ja kokonaistopotekaanin t_{\max} piteni 3 tunnista 4 tuntiin.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Oraalisen topotekaanin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Useiden tutkimusten analyysin tulokset viittaavat siihen, että altistus topotekaanilaktonille, joka on topotekaanin aktiivinen osa sen annon jälkeen, suurenee munuaisten vajaatoiminnassa. Topotekaanilaktonin geometriset annosnormalisoidut $AUC_{(0-\infty)}$ -keskiarvot olivat 9,4 ng*h/ml (kreatiniinipuhdistuma yli 80 ml/min), 11,1 ng*h/ml (50–80 ml/min) ja 12,0 ng*h/ml (30–49 ml/min). Tässä analyysissä kreatiniinipuhdistuma laskettiin Cockcroft–Gaultin menetelmällä. Tulokset olivat samankaltaiset, kun arvioitiin glomerulussuodatusnopeutta (ml/min) käyttäen painon suhteen korjattua MDRD-kaavaa. Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 60 ml/min, otettiin mukaan topotekaanin teho-/turvallisuustutkimuksiin. Tästä syystä katsotaan selvitetyn, että normaalia aloitusannosta voidaan käyttää lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

Korealaisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla altistus oli yleensä suurempi kuin ei-aasialaisilla potilailla, joilla oli samanasteinen munuaisten vajaatoiminta. Löydöksen kliininen merkitys on epäselvä. Topotekaanilaktonin geometriset annosnormalisoidut $AUC_{(0-\infty)}$ -keskiarvot olivat korealaisilla 7,9 ng*h/ml (kreatiniinipuhdistuma yli 80 ml/min), 12,9 ng*h/ml (50–80 ml/min) ja 19,7 ng*h/ml (30–49 ml/min) (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Tietoa muista aasialaisista munuaisten vajaatoimintapotilaista kuin korealaisista ei ole saatavilla.

Sukupuoli

217 potilaalla tehdyn useiden tutkimusten analyysitulosten mukaan sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta pitkälle edenneiden solidien tuumorien hoitoon käytettyjen topotekaanikapseleiden farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikutusmekanisminsa vuoksi topotekaani on genotoksinen nisäkässoluille (hiiren lymfoomasolut ja ihmisen imusolut) *in vitro* ja hiiren luuydinsoluille *in vivo*. Topotekaanin osoitettiin myös aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta, kun sitä annettiin rotille ja kaniineille.

Toksisuutta selventävissä lisääntymistutkimuksissa rotilla topotekaani ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden fertiiliteettiin. Naarasrotilla havaittiin kuitenkin superovulaatiota sekä implantaatiota edeltävien alkiokuolemien lievää lisääntymistä.

Topotekaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

HYCAMTIN 0,25 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Hydrattu kasviöljy

Glyseryyliimonostearaatti

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Sulkeva nauha

Liivate

Musta muste

Musta rautaoksidi (E172)

Shellakka

Vedetön etanoli – lisätietoja pakkausselosteessa

Propyleeniglykoli

Isopropyylialkoholi

Butanoli

Väkevä ammoniakki

Kaliumhydroksidi

HYCAMTIN 1 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Hydrattu kasviöljy

Glyseryyliimonostearaatti

Kapselin kuori

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Sulkeva nauha

Liivate

Musta muste

Musta rautaoksidi (E172)

Shellakka

Vedetön etanoli – lisätietoja pakkausselosteessa

Propyleeniglykoli

Isopropyylialkoholi

Butanoli

Väkevä ammoniakki

Kaliumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)

Ei saa jäätyä.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen polyvinyylidokloridi/polyklooritrifluoroetyleeniläpipainopakkaus, suljettu alumiini/polyetyleenitereftalaatti (PET)/paperilevyllä. Läpipainopakkaukset on suljettu revi-työnnälapsiturvamekanismilla.

Yksi läpipainopakkaus sisältää 10 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

HYCAMTIN-kapseleita ei pidä avata eikä murskata.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

HYCAMTIN 0,25 mg kovat kapselit

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg kovat kapselit

EU/1/96/027/007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. marraskuuta 1996.

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2006.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Espanja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HYCAMTIN 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
topotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kun injektiopullon sisältämä vaikuttava aine valmistetaan käyttöön suositusten mukaisesti, saadaan vahvuudeksi 1 mg/ml (ks. Pakkausseloste).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: viinihappo (E334), mannitoli (E421), kloorivetyhappo (E507), natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 x 1 mg

5 x 1 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Käyttöönvalmistettava.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

VAROITUS: Sytotoksinen aine, erityiskäsittelyohjeet (ks. Pakkausseloste).

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

1 x 1 mg injektiopullo
5 x 1 mg injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HYCAMTIN 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
topotekaani
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 mg injektiopullo

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HYCAMTIN 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
topotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kun injektiopullon sisältämä vaikuttava aine valmistetaan käyttöön suositusten mukaisesti, saadaan vahvuudeksi 1 mg/ml (ks. Pakkausseloste).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: viinihappo (E334), mannitoli (E421), kloorivetyhappo (E507), natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 x 4 mg

5 x 4 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Käyttöönvalmistettava.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

VAROITUS: Sytotoksinen aine, erityiskäsittelyohjeet (ks. Pakkausseloste).

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

1 x 4 mg injektiopullo
5 x 4 mg injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

HYCAMTIN 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
topotekaani
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 mg injektiopullo

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HYCAMTIN 0,25 mg kovat kapselit
topotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää topotekaanihydrokloridia määrän, joka vastaa 0,25 mg topotekaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit

10 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

HYCAMTIN-kapseleita ei saa rikkoa eikä murskata.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

VAROITUS: Sytotoksinen aine, erityiskäsittelyohjeet (ks. pakkausseloste).

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/027/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

hycamtin 0,25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HYCAMTIN 0,25 mg kovat kapselit
topotekaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HYCAMTIN 1 mg kovat kapselit
topotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää topotekaanihydrokloridia määrän, joka vastaa 1 mg topotekaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit

10 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

HYCAMTIN-kapseleita ei saa rikkoa eikä murskata.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

VAROITUS: Sytotoksinen aine, erityiskäsittelyohjeet (ks. pakkausseloste).

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/96/027/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

hycantin 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

HYCAMTIN 1 mg kovat kapselit
topotekaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Hycamtin 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos Hycamtin 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos topotekaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. Kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Hycamtin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Hycamtin-valmistetta
3. Miten Hycamtin-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hycamtin-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Hycamtin on ja mihin sitä käytetään

Hycamtin auttaa tuhoamaan kasvaimia. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sairaalassa Hycamtinin infuusiona laskimoon.

Hycamtinia käytetään:

- **munasarjasyövän tai pienisoluisen keuhkosyövän** hoitoon silloin, kun tauti on uusiutunut aikaisemman sytostaattihoidon jälkeen.
- **pitkälle edenneen kohdunkaulan syövän** hoitoon silloin, kun leikkaus tai sädehoito ei ole mahdollinen. Kohdunkaulan syövässä Hycamtin annetaan yhdessä toisen lääkkeen kanssa, jonka nimi on sisplatiini.

Lääkäri päättää yhdessä kanssasi, onko Hycamtin-hoito parempi sinulle vai tuleeko sinun saada samaa aikaisempaa lääkettä uudestaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Hycamtin-valmistetta

Älä käytä Hycamtin-valmistetta

- jos olet allerginen topotekaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät.
- jos verisolujen määrä on liian pieni. Lääkäri kertoo viimeisimmän verikokeesi perusteella, koskeeko tämä sinua.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin saat tätä lääkettä, lääkärin tulee saada tietää:

- jos sinulla on munuais- tai maksavika, koska silloin Hycamtinin annosta on ehkä muutettava.
- jos olet raskaana tai jos suunnittelet raskautta. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys” jäljempänä.
- jos sinulla on aikomus tulla isäksi. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys” jäljempänä.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Muut lääkevalmisteet ja Hycamtin

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä kasvirohdosvalmisteita.

Muista kertoa lääkärille, jos aloitat jonkin muun lääkehoidon Hycamtin-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Hycamtinia ei suositella raskaana oleville naisille. Hycamtin voi vahingoittaa lasta, jos hedelmöittyminen on tapahtunut ennen hoitoa, hoidon aikana tai pian hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Kysy lääkäriltä neuvoja. Älä yritä tulla raskaaksi ennen kuin lääkäri kertoo sinulle, että se on turvallista.

Isäksi haluavien miespotilaiden tulee kysyä lääkäriltä neuvoa hoitoa tai perhesuunnittelua varten. Kerro heti lääkärille, jos kumppanisi tulee raskaaksi hoitosi aikana.

Älä imetä, jos sinua hoidetaan Hycamtinilla. Älä aloita imettämistä uudelleen ennen kuin lääkärisi kertoo, että voit tehdä sen turvallisesti.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Hycamtin voi aiheuttaa väsymystä. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua väsyttää tai jos sinulla on heikko olo.

Hycamtin sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Jos lääkäri käyttää Hycamtinin laimentamiseen suolaliuosta, saadun natriumin määrä on suurempi.

3. Miten Hycamtin-valmistetta käytetään

Lääkärin laskema Hycamtin-annos perustuu

- kokoosi (kehon pinta-alaan mitattuna neliömetreissä)
- ennen hoitoa tehtyihin verikokeisiin
- hoidettavaan tautiin.

Tavallinen annos on

- 1,5 mg kehon pinta-alan neliometriä kohden vuorokaudessa **munasarjasyövässä ja pienisoluisessa keuhkosityövässä**. Hycamtin annetaan kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan. Tämä hoitajakso uusitaan normaalisti kolmen viikon välein.
- 0,75 mg kehon pinta-alan neliometriä kohden vuorokaudessa **kohdunkaulan syövässä**. Hycamtin annetaan kerran vuorokaudessa kolmen päivän ajan. Tämä hoitajakso uusitaan normaalisti kolmen viikon välein.
Kohdunkaulan syövässä Hycamtin yhdistetään toiseen lääkkeeseen, sisplatiiniin. Lääkärisi määrittää sisplatiinin oikean annoksen.

Hoito voi vaihdella säännöllisesti tehtävien verikokeiden tulosten mukaan.

Miten Hycamtin annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Hycamtinin infuusiona käsivarteen noin 30 minuutin aikana.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset: kerro lääkärille

Näitä **hyvin yleisiä** haittavaikutuksia voi ilmentua **useammin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 10:stä**:

- **Infektio-oireet:** Hycamtin saattaa vähentää valkosolujen määrää, ja vastustuskykyä saattaa heikentyä. Tilanne voi jopa kehittyä hengenvaaralliseksi. Oireet ovat:
 - kuume
 - vakava yleiskunnon huononeminen
 - paikalliset oireet kuten kurkkukipu tai virtsaamisvaikeudet (esim. polttava tunne virtsatessa saattaa olla virtsatieinfektion oire).
- Satunnaisesti vaikea vatsakipu, kuume ja mahdollisesti ripuli (harvoin veristä) voivat olla oireita paksusuolitulehduksesta (*koliitti*).

Tämä **harvinainen** haittavaikutus voi ilmentua **harvemmin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 1 000:sta**:

- **Keuhkotulehdus** (*interstitiaalinen keuhkosairaus*). Riski on korkeimmillaan, jos sinulla on olemassa oleva keuhkosairaus, jos sinulle on annettu sädehoitoa keuhkojen alueelle tai jos olet aikaisemmin ottanut lääkkeitä, jotka vaurioittavat keuhkoja. Oireita ovat:
 - hengitysvaikeudet
 - yskä
 - kuume.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset tällaisia oireita, sillä oireet saattavat vaatia sairaalahoitoa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi ilmentua **useammin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 10:stä**:

- Yleinen heikkouden tunne ja väsymys (tilapäinen *anemia*). Joissakin tapauksissa verensiirto on välttämätön.
- Tavallista herkemmin tulevat mustelmat tai verenvuodot. Näitä aiheuttaa verihiutaleiden väheneminen. Verihiutaleiden vähenemisestä voi seurata vaikeampaa verenvuotoa myös pienistä haavoista, kuten naarmuista. Tästä voi harvoin olla seurauksena vielä vaikeampaa verenvuotoa (*hemorragia*). Kysy lääkäriltä neuvoja verenvuotoriskin minimoimiseksi.
- Painonmenetyks ja ruokahaluttomuus; väsymys, heikkous
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, ummetus
- Suun, kielen tai ikenien tulehdus ja haavaumat
- Korkea ruumiinlämpö (kuume)
- Hiustenlähtö.

Yleiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi ilmentua **harvemmin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 10:stä**:

- Allergiset reaktiot tai *yliherkkyysreaktiot* (ihottuma mukaan lukien)
- Ihon keltaisuus
- Huonovointisuus
- Kutina.

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi ilmentua **harvemmin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 1 000:sta**:

- Vaikeat allergiset tai *anafylaktiset* reaktiot
- Turvotus, joka johtuu nesteiden kertymisestä kehoon (*angioedeema*)
- Lievä kipu ja tulehdus injektio kohdassa
- Kutiseva ihottuma (*nokkosihottuma*).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon

Joidenkin haittavaikutusten yleisyyttä ei tunneta (spontaanisti ilmoitettuja tapahtumia ja yleisyyttä ei voida arvioida, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Vaikea mahakipu, pahoinvointi, verioksenukset, mustat tai veriset ulosteet (maha-suolikanavan puhkeaman mahdollisia oireita)
- Suun haavaumat, nielemisvaikeus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, veriset ulosteet (suun, mahan ja/tai suoliston limakalvotulehduksen mahdollisia oireita ja löydöksiä).

Jos sinulla on kohdunkaulan syöpä, saatat kokea muita haittavaikutuksia, jotka ovat sisplatiinin aiheuttamia. Kohdunkaulan syövässä sisplatiinia annetaan yhdessä Hycamtinin kanssa. Lisää tietoa näistä haittavaikutuksista saat sisplatiinin pakkausselosteesta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä **lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Hycamtin-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääke on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Valmiste on käytettävä heti avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Jos liuottaminen ja laimentaminen tapahtuvat ehdottoman aseptisissä olosuhteissa (esim. laminaarivirtauskaapissa), valmiste tulee injektiopullon tulpan ensimmäisen lävistämisen jälkeen käyttää (infuusio antaa) 24 tunnin kuluessa 2–8 °C:ssa säilytettäessä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä sytotoksisia aineita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hycamtin sisältää

- **Vaikuttava aine on** topotekaani. Yksi injektiopullo sisältää 1 mg tai 4 mg topotekaania (hydrokloridina).
- **Muut aineet ovat:** viinihappo (E334), mannitoli (E421), kloorivetyhappo (E507) ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Hycamtinin lääkekuoto on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Lääke on pakattu yhden tai viiden lasi-injektiopullon pakkauksiin. Yksi injektiopullo sisältää 1 mg tai 4 mg topotekaania.

Ennen infuusiota kuiva-aine liuotetaan ja laimennetaan.

Injektiopullo sisältää vaikuttavaa ainetta kuiva-aineena määrän, joka oikein liuotettuna muodostaa konsentraattiliuoksen, jonka vahvuus on 1 mg/ml.

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Espanja

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz

Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.

Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited

Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.

Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

România

Sandoz S.R.L.

Tel: +40 21 40751 60

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy

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

Sverige

Sandoz A/S

Tel: +45 63 95 10 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Hycamtinin käyttöönvalmistusohjeet, säilyttämisohjeet ja hävittämisohjeet

Käyttöönvalmistus

Hycamtin 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos valmistetaan käyttöön lisäämällä siihen 1,1 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 1 mg/ml:n topotekaaniliuos.

Hycamtin 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos valmistetaan käyttöön lisäämällä siihen 4 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 1 mg/ml:n topotekaaniliuos.

Nämä liuokset on edelleen laimennettava. Asianmukainen määrä valmista liuosta jatkolaimennetaan lisäämällä **joko** 0,9 % w/v natriumkloridi-infuusionestettä **tai** 5 % w/v glukoosi-infuusionestettä, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 25–50 mikrog/ml.

Valmiin liuoksen säilytys

Käyttöönvalmistettu infuusioliuos tulee käyttää heti. Jos käyttöönvalmistus tapahtuu ehdottoman aseptisissä olosuhteissa, Hycamtin tulee käyttää (infuusio antaa) 12 tunnin sisällä huoneenlämmössä (tai 24 tunnin sisällä, jos liuos säilytetään 2–8 °C:ssa).

Hycamtinin käsittely- ja hävittämisohjeet

Valmistetta on käsiteltävä ja se on hävitettävä syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaan:

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen liuottaminen ja laimentaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Lääkettä käsittelevän henkilökunnan on liuottamisen ja laimentamisen aikana käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluvat kasv suojuain, suojalasit ja käsineet.
- Kaikki anto- ja puhdistustarvikkeet, käsineet mukaan lukien, pannaan ongelmajättesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa.
- Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Hycamtin 0,25 mg kovat kapselit

Hycamtin 1 mg kovat kapselit

topotekaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Hycamtin on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Hycamtin-valmistetta
3. Miten Hycamtin-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hycamtin-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Hycamtin on ja mihin sitä käytetään

Hycamtin auttaa tuhoamaan kasvaimia.

Hycamtinia käytetään pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon silloin, kun tauti on uusiutunut aikaisemman sytostaattihoidon jälkeen.

Lääkäri päättää yhdessä kanssasi, onko Hycamtin-hoito parempi sinulle vai tuleeko sinun saada samaa aikaisempaa lääkettä uudestaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Hycamtin-valmistetta

Älä ota Hycamtin-valmistetta

- jos olet allerginen topotekaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät.
- jos verisolujen määrä on liian pieni. Lääkäri kertoo viimeisimmän verikokeesi perusteella, koskeeko tämä sinua.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin saat tätä lääkettä, lääkärin tulee saada tietää:

- jos sinulla on munuais- tai maksavika, koska silloin Hycamtinin annosta on ehkä muutettava.
- jos olet raskaana tai jos suunnittelet raskautta. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys” jäljempänä.
- jos sinulla on aikomus tulla isäksi. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys” jäljempänä.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Muut lääkevalmisteet ja Hycamtin

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä kasvirohdosvalmisteita.

Haittavaikutusten riski saattaa olla tavallista suurempi, jos saat samanaikaisesti siklosporiini A:ta. Terveystilaasi seurataan tarkoin, jos käytät molempia lääkkeitä.

Muista kertoa lääkärille, jos aloitat jonkin muun lääkehoidon Hycamtin-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Hycamtinia ei suositella raskaana oleville naisille. Hycamtin voi vahingoittaa lasta, jos hedelmöittyminen on tapahtunut ennen hoitoa, hoidon aikana tai pian hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Kysy lääkäriltä neuvoja. Älä yritä tulla raskaaksi ennen kuin lääkäri kertoo sinulle, että se on turvallista.

Isäksi haluavien miespotilaiden tulee kysyä lääkäriltä neuvoa hoitoa tai perhesuunnittelua varten. Kerro heti lääkärille, jos kumppanisi tulee raskaaksi hoitosi aikana.

Älä imetä, jos sinua hoidetaan Hycamtinilla. Älä aloita imettämistä uudelleen ennen kuin lääkärisi kertoo, että voit tehdä sen turvallisesti.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Hycamtin voi aiheuttaa väsymystä. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua väsyttää tai jos sinulla on heikko olo.

Hycamtin sisältää etanolia

Tämä lääkevalmiste sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia).

3. Miten Hycamtin-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kapseli(t) tulee niellä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata eikä jakaa.

Lääkärin laskema Hycamtin-annos (kapselimäärä) perustuu

- kokoosi (kehon pinta-alaan mitattuna neliömetreissä)
- ennen hoitoa tehtyihin verikokeisiin.

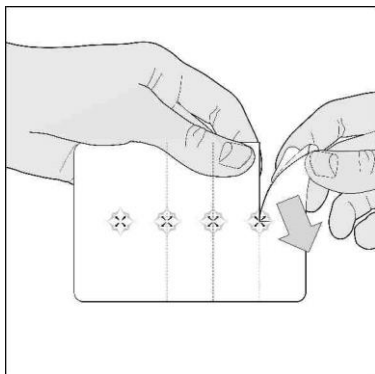
Lääkärin määräämä määrä kapseleita niellään kokonaisina kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan.

Hycamtin-kapseleita ei saa avata eikä murskata. Pese kädet heti huolellisesti saippualla ja vedellä, jos kapseli on mennyt rikki tai vuotanut. Jos kapselin sisältämää ainetta joutuu silmiin, ne on huuhdeltava heti hitaasti juoksevilla vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Ota yhteyttä lääkäriin, jos ainetta joutuu silmiin tai jos saat ihoreaktion.

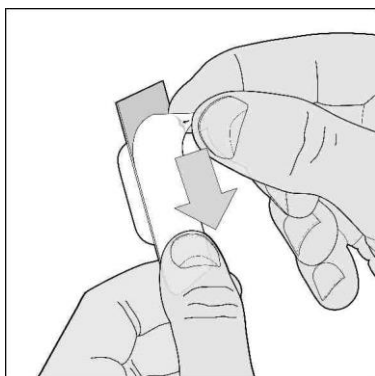
Kapselin irrottaminen

Nämä kapselit on pakattu erityispakkauksiin, mikä estää lapsia irrottamasta niitä.

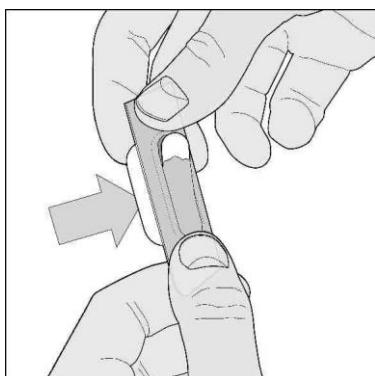
1. **Irrota yksi kapseli:** revi merkittyä rei'itettyä viivaa pitkin, jolloin yksi ”kapselitasku” irtoaa liuskasta.



2. **Poista ulkokerros:** aloita värillisestä kulmasta, nosta ja revi taskun päältä.



3. **Työnnä kapseli ulos:** kapselia työnnetään toisesta päästä varovaisesti ulos taskusta foliokalvon läpi.



Jos otat enemmän Hycamtin-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin ja kysy neuvoa, jos olet ottanut liikaa kapseleita tai jos lapsi on vahingossa ottanut lääkettä.

Jos unohtat ottaa Hycamtin-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota vain seuraava annos ajallaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset: kerro lääkärille

Näitä **hyvin yleisiä** haittavaikutuksia voi ilmentua **useammin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 10:stä**:

- **Infektio-oireet:** Hycamtin saattaa vähentää valkosolujen määrää, ja vastustuskyky saattaa heikentyä. Tilanne voi jopa kehittyä hengenvaaralliseksi. Oireet ovat:
 - kuume
 - vakava yleiskunnon huononeminen
 - paikalliset oireet kuten kurkkukipu tai virtsaamisvaikeudet (esim. polttava tunne virtsatessa saattaa olla virtsatieinfektion oire).
- **Ripuli**, joka voi olla vakavaa. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on enemmän kuin kolme ripulikohtausta päivässä.
- Satunnaisesti vaikea vatsakipu, kuume ja mahdollisesti ripuli (harvoin veristä) voivat olla oireita paksusuolitulehduksesta (*koliitti*).

Tämä **harvinainen** haittavaikutus voi ilmentua **harvemmin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 1 000:sta**:

- **Keuhkotulehdus** (interstitiaalinen keuhkosairaus). Riski on korkeimmillaan, jos sinulla on olemassa oleva keuhkosairaus, jos sinulle on annettu sädehoitoa keuhkojen alueelle tai jos olet aikaisemmin ottanut lääkkeitä, jotka vaurioittavat keuhkoja. Oireita ovat:
 - hengitysvaikeudet
 - yskä
 - kuume.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset tällaisia oireita, sillä oireet saattavat vaatia sairaalahoitoa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi ilmentua **useammin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 10:stä**:

- Yleinen heikkouden tunne ja väsymys (tilapäinen *anemia*). Joissakin tapauksissa verensiirto on välttämätön.
- Tavallista herkemmin tulevat mustelmat tai verenvuodot. Näitä aiheuttaa verihiutaleiden väheneminen. Verihiutaleiden vähenemisestä voi seurata vaikeampaa verenvuotoa myös pienistä haavoista, kuten naarmuista. Tästä voi harvoin olla seurauksena vielä vaikeampaa verenvuotoa (*hemorragia*). Kysy lääkäriltä neuvoja verenvuotoriskin minimoimiseksi.
- Painonmenetys ja ruokahaluttomuus; väsymys, heikkous
- Pahoinvointi, oksentelu
- Hiustenlähtö.

Yleiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi ilmentua **harvemmin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 10:stä**:

- Allergiset reaktiot tai *yliherkkyysreaktiot* (ihottuma mukaan lukien)
- Suun, kielen tai ikenien tulehdus ja haavaumat
- Korkea ruumiinlämpö (kuume)
- Vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriö
- Huonovointisuus
- Kutina.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi ilmentua **harvemmin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 100:sta**:

- Ihon keltaisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi ilmaantua **harvemmin kuin yhdellä** Hycamtin-hoidetulla **potilaalla 1 000:sta**:

- Vaikeat allergiset tai *anafylaktiset* reaktiot
- Turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä kehoon (*angioedeema*)
- Kutiseva ihottuma (*nokkosihottuma*).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon

Joidenkin haittavaikutusten yleisyyttä ei tunneta (spontaanisti ilmoitettuja tapahtumia ja yleisyyttä ei voida arvioida, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Vaikea mahakipu, pahoinvointi, verioksennuksiset, mustat tai veriset ulosteet (maha-suolikanavan puhkeaman mahdollisia oireita)
- Suun haavaumat, nielemisvaikeus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, veriset ulosteet (suun, mahan ja/tai suoliston limakalvotulehduksen mahdollisia oireita ja löydöksiä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä **lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Hycamtin-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Hycamtin sisältää

- **Vaikuttava aine on** topotekaani. Yksi kapseli sisältää 0,25 mg tai 1 mg topotekaania (hydrokloridina).
- **Muut aineet ovat:** hydrattu kasviöljy, glyseryylimonostearaatti, liivate, titaanidioksidi (E171) ja vain 1 mg:n kapseleissa punainen rautaoksidi (E172). Muste: musta rautaoksidi (E172), shellakka, vedetön etanoli, propyleeniglykoli, isopropyylialkoholi, butanoli, väkevä ammoniakki ja kaliumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Hycamtin 0,25 mg kapselit ovat valkoisia tai kellertävän valkoisia. Niissä on merkinnät ”Hycamtin” ja ”0.25 mg”.

Hycamtin 1 mg kapselit ovat vaaleanpunaisia. Niissä on merkinnät ”Hycamtin” ja ”1 mg”.

Hycamtin 0,25 mg ja 1 mg kapselit ovat saatavana 10 kapselin pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Espanja

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Saksa

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal

Tel: +372 66 30 810

Norge

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.

Tel: +34 900 456 856

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.