VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid), med et overskudd på 10 %.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.

Svakt gult til grønnlig pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Topotekan monoterapi er indisert til behandling av:
- pasienter med metastaserende ovarialcancer etter terapisvikt av førstelinjebehandling eller påfølgende behandling.
- pasienter med residiverende småcellet lungecancer (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet (se pkt. 5.1).

Topotekan i kombinasjon med cisplatin, er indisert for pasienter med tilbakevendende karsinom i cervix etter strålebehandling, samt for pasienter med sykdom i fase IVB. Et vedvarende opphold i behandlingen er nødvendig for pasienter som tidligere har vært behandlet med cisplatin, før behandling med kombinasjonen (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Bruken av topotekan skal begrenses til avdelinger som er spesialisert innen behandling med cytostatika og skal bare gis under veiledning av leger som har erfaring med kjemoterapibehandling (se pkt. 6.6).

Topotekan må rekonstitueres og fortynnes ytterligere før bruk (se pkt. 6.6).

Dosering

I kombinasjon med cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet.

Før den første behandlingskuren med topotekan, må pasientene ha et baseline nøytrofilantall på $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, et blodplateantall på $\geq 100 \times 10^9$/l og et hemoglobinnivå på ≥ 9 g/dl (etter blodoverføring hvis nødvendig).

Ovarial og småcellet lungekarsinom

Initial dosering
Den anbefalte topotekandosen er 1,5 mg/m^2/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i fem påfølgende dager med et tre ukers intervall mellom starten av hver

behandlingskur. Hvis pasienten tåler legemidlet kan behandlingen fortsette til sykdommen progredierer (se pkt. 4.8. og 5.1.).

Påfølgende dosering
Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er ≥ 1 x 10^9/1, blodplateantallet er ≥ 100 x 10^9/1 og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig).

Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (for eksempel G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilantallet.

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall < 0,5 x 10^9/1) i syv dager eller lenger, eller har alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni bør dosen reduseres med 0,25 mg/m^2/dag til 1,25 mg/m^2/dag (eller deretter om nødvendig ned til 1,0 mg/m^2/dag).

Dosen skal reduseres på samme måte dersom blodplateantallet faller under 25 x 10^9/1. I kliniske utprøvninger ble topotekan-behandlingen avbrutt dersom dosen ble redusert til 1,0 mg/m^2 og ytterligere redusering av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene.

Cervikal karsinom

Initial dosering
Anbefalt dosering med topotekan er 0,75 mg/m^2/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i tre påfølgende dager. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på 50 mg/m^2/dag, og skal administreres etter topotekan. Denne kuren gjentas hver 21. dag i seks omganger eller inntil sykdommen progredierer.

Påfølgende dosering
Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er ≥ 1,5 x 10^9/1, blodplateantallet er ≥ 100 x 10^9/1 og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig).

Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (for eksempel G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilantallet.

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall < 0,5 x 10^9/1) i syv dager eller lenger, eller alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, bør dosen reduseres med 20 %, til 0,60 mg/m^2/dag i de påfølgende behandlingskurene (eller deretter om nødvendig ned til 0,45 mg/m^2/dag).

Dosene skal tilsvarende reduseres hvis blodplateantallet faller lavere enn 25 x 10^9/1.

Dosering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Monoterapi (Ovarial og småcellet lungekarsinom)
Det finnes ikke tilstrekkelig med data for å anbefale behandling av pasienter med kreatininclearance < 20 ml/min.
Begrensede data tyder på at dosen skal reduseres til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Den anbefalte monoterapidosen av topotekan til pasienter med ovarial eller småcellet lungekarsinom og kreatininclearance mellom 20 og 39 ml/min, er 0,75 mg/m^2/dag i fem påfølgende dager.

Kombinasjonsbehandling (Cervikal karsinom)
I kliniske studier av topotekan i kombinasjon med cisplatin for behandling av cervikalcancer, ble behandlingen bare initiert hos pasienter med serum kreatinin ≤ 1,5 mg/dl. Hvis serum kreatinin overskrider 1,5 mg/dl i løpet av kombinasjonsbehandlingen med topotekan og cisplatin, er det anbefalt at preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet, som veiledning for enten dosereduksjon eller fortsatt behandling med cisplatin. Hvis behandlingen med cisplatin avsluttes, er de tilgjengelige data utilstrekkelige med hensyn til fortsatt behandling med topotekan monoterapi hos pasienter med cervikalcancer.

Pediatrisk populasjon
HYCAMTIN er ikke anbefalt til barn på grunn av begrenset erfaring (se pkt. 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Topotekan er kontraindisert til pasienter som
- tidligere har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- ammer (se pkt 4.6)
- allerede før start av første kur har en alvorlig benmargsdepresjon bekreftet med baseline-nøytrofilantall < 1,5 x 10^9/1 og/eller blodplateantall på < 100 x 10^9/1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet er doserelatert og fullstendig kontroll av blodverdiene inklusive blodplatene skal gjøres regelmessig (se pkt. 4.2).

Som andre cytotoksiske medikamenter, kan topotekan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon på grunn av sepsis og dødsfall på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter behandlet med topotekan (se pkt. 4.8).

Topotekanindusert nøytropeni kan forårsake nøytropen kolitt. Det er rapportert dødsfall på grunn av nøytropen kolitt ved bruk av topotekan i kliniske studier. Hos pasienter med symptomer som feber, nøytropeni, og et samsvarende mønster med abdominale smerter, må muligheten for nøytropen kolitt vurderes.

Topotekan har blitt forbundet med rapporter på interstitiell lungesykdom (ILD), hvorav noen har vært fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, lungefibrose, lungekreft, stråleeksponering av bryst og bruk av pneumotoksiske legemidler og/eller kolonistimulerende faktorer. Pasienter bør monitoreres for lungesymptomer som indikerer ILD (for eksempel hoste, feber, dyspné og/eller hypoksi), og topotekan skal seponeres hvis en ny ILD-diagnose bekreftes.

Topotekan monoterapi og topotekan i kombinasjon med cisplatin, assosieres ofte med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør tas i betraktning ved forskrivning av Hycamtin, f.eks. hvis pasienter med økt risiko for tumorblødninger overveies for behandling.

Som forventet har pasienter med nedsatt WHO performance status (PS > 1) en lavere responsrate og økt insidens av komplikasjoner som feber, infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Nøye vurdering av pasientens allmenntilstand under behandlingen er viktig, for å sikre at den ikke blir forverret til performance status grad 3.

Det mangler erfaring når det gjelder bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinclearance < 20 ml/min) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grunn av cirrhose. Topotekan anbefales ikke til disse pasientgruppene.

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med topotekan intravenøst ved 1,5 mg/m^2 i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført humane farmakokinetiske interaksjonsstudier *in vivo*.

Topotekan hemmer ikke humane P450-enzymer (se pkt 5.2). En populasjonsstudie med intravenøs topotekan viste at samtidig administrering av enten granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ikke hadde signifikant effekt på farmakokinetikken av total topotekan (aktiv og inaktiv form).

Når topotekan brukes i kombinasjon med andre kjemoterapeutika, kan det bli nødvendig å redusere dosene for hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. I kombinasjon med platinaderivater er det imidlertid en tydelig sekvensavhengig interaksjon, avhengig av om platinaderivatet er gitt på dag 1 eller 5 av topotekandoseringen. Hvis enten cisplatin eller karboplatin er gitt på dag 1 av topotekandoseringen, må det gis en lavere dose av hver av substansene for å forbedre toleransen sammenlignet med dosen for hver substans som kan gis hvis platina er gitt på dag 5 av topotekandoseringen.

Ved administrering av topotekan (0,75 mg/m^2/dag i 5 påfølgende dager) og cisplatin (60 mg/m^2/daglig på dag 1) i 13 pasienter med ovarialcancer, ble det registrert en liten økning i AUC (12 %, n=9) og C_{max} (23 %, n=11) på dag 5. Denne økningen er ikke ansett å ha klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner
Som med all cytotoksisk kjemoterapi må det brukes sikker prevensjon når den ene partneren behandles med topotekan.

Fertile kvinner
Prekliniske studier har vist at topotekan fører til embryoføtal letalitet og misdannelser (se pkt. 5.3). Som andre cytotoksiske legemidler kan topotekan føre til fosterskade. Derfor skal kvinner i fertil alder rådes til å ikke bli gravid under behandling med topotekan.

Graviditet
Dersom topotekan brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med topotekan, må pasienten advares om de potensielle skadelige effektene på fosteret.

Amming
Topotekan er kontraindisert ved amming (se pkt 4.3). Selv om det ikke er kjent om topotekan utskilles i morsmelk skal man slutte å amme ved start av behandlingen.

Fertilitet
I reproduksjonstoksikologistudier er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotter. Som med andre cytotoksiske medisiner, kan det allikevel ikke utelukkes at topotekan kan gi gentoksiske effekter på fertilitet, også mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Likevel bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring eller arbeid ved maskiner hvis tretthet og asteni vedvarer.

4.8 Bivirkninger

I dose-responsstudier med 523 pasienter med residiverende ovarialcancer og 631 pasienter med residiverende småcellet lungecancer, så man at den dosebegrensede toksisiteten av topotekan monoterapi, var hematologisk. Toksisiteten var forutsigbar og reversibel. Det var ikke tegn til kumulativ hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet.

I kliniske studier av cervikalcancer, var bivirkningsprofilen for topotekan i kombinasjon med cisplatin, tilsvarende den som er sett ved topotekan monoterapi. Den samlete hematologiske toksisiteten er

lavere hos pasienter behandlet med topotekan i kombinasjon med cisplatin, sammenlignet med topotekan monoterapi, men høyere enn ved cisplatin alene.

Ytterligere bivirkninger ble sett når topotekan ble gitt i kombinasjon med cisplatin, men disse ble observert ved cisplatin monoterapi, og kunne ikke knyttes til topotekan. For en fullstendig oversikt over bivirkninger knyttet til bruk av cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres.

De integrerte sikkerhetsdata for topotekan monoterapi er presentert nedenfor.

Bivirkningene er listet nedenfor etter system-organ klasse og absolutt frekvens (alle rapporterte tilfeller). Frekvensene er definert som: Svært vanlig (≥ 1/10), vanlig (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlig (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000), inkludert isolerte tilfeller og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Svært vanlige: febril nøytropeni, nøytropeni (se Gastrointestinale sykdommer), trombocytopeni, anemi, leukopeni.
Vanlig: pancytopeni
Ikke kjent: alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Sjeldne: interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)

Gastrointestinale sykdommer
Svært vanlige: kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), forstoppelse, abdominale smerter[1], mukositt
[1] Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4)

Hud- og underhudssykdommer
Svært vanlig: alopesi
Vanlig: kløe

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Svært vanlige: anoreksi (som kan være alvorlig)

Infeksiøse og parasittære sykdommer
Svært vanlig: infeksjon
Vanlig: sepsis[2]
[2] Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Svært vanlige: feber, asteni, tretthet
Vanlig: utmattelse
Svært sjelden: ekstravasasjon[3]
[3] Tilfeller av ekstravasasjon er svært sjeldent rapportert. Reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi

Forstyrrelser i immunsystemet
Vanlig: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett
Sjeldne: anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlig: hyperbilirubinemi

Bivirkningene listet ovenfor kan potensielt forekomme med en høyere frekvens hos pasienter med nedsatt allmenntilstand (se pkt. 4.4).

Frekvensene av de hematologiske og ikke-hematologiske bivirkningene listet nedenfor, er hentet fra bivirkningsrapporter som er ansett å ha en sammenheng/mulig sammenheng med topotekanterapi.

Hematologiske
Nøytropeni: Alvorlig, (nøytrofilantall < $0{,}5 \times 10^9/1$) ble sett hos 55 % av pasientene i løpet av behandlingskur 1 og varte ≥syv dager hos 20 % av pasientene, og ble totalt sett hos 77 % av pasientene (39 % av kurene). I forbindelse med alvorlig nøytropeni fikk 16 % av pasientene feber eller infeksjoner i løpet av behandlingskur 1, og totalt 23 % av pasientene (6 % av kurene). Mediantiden for utvikling av alvorlig nøytropeni var ni dager og medianvarigheten var syv dager. Alvorlig nøytropeni varte i mer enn syv dager i 11 % av kurene totalt. Blant alle de pasienter som ble behandlet i kliniske studier (inkl. både de med alvorlig nøytropeni og de som ikke utviklet alvorlig nøytropeni) fikk 11 % (4 % av kurene) feber og 26 % (9 % av kurene) infeksjon. Dessuten utviklet 5 % av alle pasienter som ble behandlet (1 % av kurene) sepsis (se pkt 4.4).

Trombocytopeni: Alvorlig, (antall blodplater mindre enn $25 \times 10^9/1$) hos 25 % av pasientene (8 % av kurene); moderat (antall blodplater mellom 25,0 og $50{,}0 \times 10^9/1$) hos 25 % av pasientene (15 % av kurene). Mediantiden for utvikling av alvorlig trombocytopeni var dag 15 og medianvarighet var fem dager. Transfusjon av blodplater ble gitt i 4 % av kurene. Betydelig sekvele i forbindelse med trombocytopeni inkludert fataliteter knyttet til tumorblødninger, er sjelden rapportert.

Anemi: Moderat til alvorlig (Hb ≤ 8,0 g/dl) hos 37 % av pasientene
(14 % av kurene). Transfusjon av røde blodlegemer ble gitt til 52 % av pasientene (21 % av kurene).

Ikke-hematologiske
Hyppige rapporterte ikke-hematologiske bivirkninger var gastrointestinale bivirkninger som kvalme (52 %), brekninger (32 %) og diaré (18 %), forstoppelse (9 %) og mukositt (14 %). Insidensen av alvorlig (grad 3 eller 4) kvalme, brekninger, diaré og mukositt var henholdsvis 4, 3, 2 og 1 %.

Lette magesmerter ble også rapportert hos 4 % av pasientene.

Tretthet ble observert hos ca. 25 % og asteni hos ca. 16 % av pasientene mens de fikk topotekan. Insidensen av alvorlig (grad 3 eller 4) tretthet og asteni var henholdsvis 3 og 3 %.

Total eller uttalt alopesi ble observert hos 30 % av pasientene og partiell alopesi hos 15 %.

Andre alvorlige hendelser som inntraff hos pasientene og som ble rapportert som relaterte eller mulig relaterte til topotekanbehandling var anoreksi (12 %), utmattelse (3 %) og hyper-bilirubinemi (1 %).

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett, urtikaria, angioødem og anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert i sjeldne tilfeller. Utslett er rapportert i kliniske studier hos 4 % og hudkløe hos 1.5 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdoser har blitt rapportert hos pasienter som er blitt behandlet med intravenøs topotekan (opp til 10 ganger anbefalt dose) og topotekan kapsler (opp til 5 ganger anbefalt dose). Observerte tegn og symptomer på overdose er i overensstemmelse med de kjente bivirkningene assosiert med topotekan (se pkt. 4.8). De primære komplikasjonene ved overdose er benmargssuppresjon og mukositt. Forhøyede leverenzymverdier har i tillegg blitt rapportert ved overdose av intravenøs topotekan.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av topotekan.Videre behandling bør baseres på klinisk tilstand eller gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX17.

Antitumoraktiviteten av topotekan involverer hemming av topoisomerase-I, et enzym direkte involvert i DNA-replikasjonen ettersom det eliminerer den vridningsspenningen som oppstår foran den bevegelige replikasjonsgaffelen. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente kompleks av enzym og splittet DNA-kjede som er et mellomprodukt i den katalytiske mekanismen. Det cellulære resultat av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelse av proteinassosierte enkelttrådsbrudd i DNA.

Residiverende ovarialcancer

I en sammenlignende studie med topotekan og paklitaxel på pasienter som tidligere hadde blitt behandlet for ovarialcancer med platinumbasert kjemoterapi (n=112 respektiv 114) oppnådde man responsrate på (95 % CI) 20,5 % (13 %, 28 %) og 14 % (8 %, 20 %) for henholdsvis topotekan- og paklitaxelbehandling. Mediantiden til progresjon var 19 uker og 15 uker (hasardratio 0,7 [0,6; 1,0]) for henholdsvis topotekan og paklitaxel. Mediantiden for overlevelse var 62 uker for topotekan mot 53 uker for paklitaxel (hasard ratio 0,9 [0,6; 1,3]).

Responsraten i hele ovarialcancerprogrammet (n=392, alle tidligere behandlet med cisplatin eller cisplatin og paklitaxel) var 16 %. I kliniske forsøk var mediantiden til respons 7,6-11,6 uker. Hos pasienter som var refraktære eller pasienter som fikk tilbakefall innen 3 måneder etter cisplatinbehandling (n=186) var responsraten 10 %.

Disse data skal bedømmes i sammenheng med legemiddelets totale sikkerhetsprofil, og særlig den viktige hematologiske toksisiteten (se pkt 4.8).

En supplerende retrospektiv analyse ble utført på data fra 523 pasienter med residiverende ovarialcancer. Totalt ble 87 fullstendige og partielle responser sett. 13 av disse inntraff i løpet av 5. og 6. behandlingskur og 3 senere. Av pasienter som fikk mer enn 6 behandlingskurer, fullførte 91 % studien som planlagt eller fikk behandling til sykdommen progredierte. 3 % avbrøt studien som følge av bivirkninger.

Residiverende SCLC

I en fase III (studie 478) studie sammenlignet man oral topotekan + Best Supportive Care (BSC) (N=71) mot kun BSC (n=70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (mediantid til progresjon [TTP] for førstelinjebehandling: 84 dager for oral topotekan + BSC, 90 dager for BSC) og hvor gjentatt behandling med intravenøs kjemoterapi ikke var egnet. Gruppen med oral topotekan + BSC hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til samlet overlevelse, sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC (Log-rank p=0,0104). Den ujusterte hasard ratio for oral topotekan + BSC gruppen sammenlignet med kun BSC gruppen var 0,64 (95 % KI: 0,45; 0,90). Median overlevelse for pasienter som ble behandlet med topotekan + BSC var 25,9 uker (95 % KI

18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uker (95 % KI 11,1; 18,6) for pasienter som ble behandlet med kun BSC (p=0,0104).

Pasientenes egne rapporteringer av symptomer ved bruk av en ikke-blindet bedømming, viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan + BSC.

En fase 2 studie (studie 065) og en fase 3 studie (studie 396) ble utført for å evaluere effekten av oral topotekan versus intravenøs topotekan hos pasienter som hadde tilbakefall ≥ 90 dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egen-rapporter i en ikke-blindet symptomskala vurdering i disse to studiene, ble oral og intravenøs topotekan assosiert med liknende symptomlindring hos pasienter med residiverende sensitive SCLC.

Tabell 1. Sammendrag av overlevelse, responsrate og tid til progresjon hos pasienter med SCLC behandlet med oral HYCAMTIN og intravenøs HYCAMTIN

	Studie 065		**Studie 396**	
	Oral topotekan	**Intravenøs** topotekan	**Oral** topotekan	**Intravenøs** topotekan
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Median overlevelse (uker) (95 % KI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Responsrate (%) (95 % KI)	23,1 (11,6: 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Forskjell i responsrate (95 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Median tid til progresjon (uker) (95 % KI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % KI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = totalt antall behandlede pasienter.
KI = konfidensintervall.

En annen randomisert fase III studie sammenlignet intravenøs topotekan med cyklofosfamid, Adriamycin (doksorubicin) og vinkristin (CAV) hos pasienter med residiverende, sensitiv SCLC. Den samlete responsraten var 24,3 % for topotekan sammenlignet med 18,3 % for CAV gruppen. Mediantid til progresjon var lik i de to gruppene (henholdsvis 13,3 uker og 12,3 uker). Median overlevelse i de to gruppene var henholdsvis 25,0 og 24,7 uker. Hasardratio for overlevelse etter intravenøs topotekan behandling i forhold til behandling med CAV var 1,04 (95 % KI 0,78 – 1,40).

I den kombinerte behandlingen av småcellet lungecancer (n = 480) var responsraten for topotekan 20,2 % hos pasienter med residiverende sykdom som var sensitiv til førstelinjebehandlig. Median overlevelse var 30,3 uker (95 % KI: 27,6, 33,4).

I en pasientpopulasjon med refraktær SCLC (pasienter som ikke responderte på førstelinjebehandling), var topotekan responsraten 4,0 %.

Cervikal karsinom

I en randomisert, sammenlignende fase III studie, utført av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), ble topotekan og cisplatin (n=147) sammenlignet med cisplatin alene (n=146) i behandling av histologisk bekreftet vedvarende, tilbakevendende eller cervikal karsinom i fase IVB, hvor kurativ kirurgisk behandling og/eller stålebehandling ikke var egnet. Behandlingen med topotekan og cisplatin hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til samlet overlevelse, sammenlignet med cisplatin monoterapi, etter justering for interim analyser (Log-rank p=0,033).

Tabell 2. Resultater fra studie GOG-0179

ITT populasjon		
	Cisplatin 50 mg/m^2 daglig på dag 1 kurintervall = 21 dager	**Cisplatin 50 mg/m^2 daglig på dag 1 + topotekan 0,75mg/m^2 daglig i 3 påfølgende dager kurintervall = 21 dager**
Overlevelse (måneder)	**(n= 146)**	**(n = 147)**
Median (95% KI)	6;5 (5;8; 8;8)	9;4 (7;9; 11;9)
Hazard ratio (95% KI)	0;76 (0;59; 0;98)	
Log rank p-verdi	0,033	
Pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi		
	Cisplatin	**Topotekan/cisplatin**
Overlevelse (måneder)	**(n= 46)**	**(n = 44)**
Median (95 % KI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % KI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pasienter som tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi		
	Cisplatin	**Topotekan/cisplatin**
Overlevelse (måneder)	**(n= 72)**	**(n = 69)**
Median (95 % KI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % KI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Hos de pasientene (n=39) som hadde tilbakefall innen 180 dager etter kjemoradioterapi med cisplatin, var median overlevelse i armen for topotekan og cisplatin 4,6 måneder (95 % KI: 2,6; 6,1) versus 4,5 måneder (95 % KI: 2,9; 9,6) for cisplatinarmen, med en hazard ratio på 1,15 (0,59; 2,23). Hos de pasientene (n=102) som hadde tilbakefall etter 180 dager, var median overlevelse i armen for topotekan og cisplatin 9,9 måneder (95 % KI: 7; 12,6) versus 6,3 måneder (95 % KI: 4,9; 9,5) for cisplatinarmen, med en hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatriske pasienter

Selv om topotekan også er blitt undersøkt hos pediatriske pasienter, er kun begrensete data for effekt og sikkerhet tilgjengelige.

I en open-label studie av barn (n=108, alder: spedbarn til 16 år) med tilbakevendende eller progressiv, solid tumor, ble topotekan administrert med en startdose på 2,0 mg/m^2 administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter i 5 påfølgende dager, hver 3. uke i opp til et år avhengig av terapirespons. Tumortyper som ble behandlet inkluderte Ewings sarkom/primitiv nevroektodermal tumor, neuroblastom, osteoblastom og rabdomyosakrom. Antitumor aktivitet ble demonstrert, fortrinnsvis hos pasienter med neuroblastom. Topotekans toksisitet i pediatriske pasienter med tilbakefallende og refraktær solid tumor, var tilsvarende den som histologisk sett er rapportert hos voksne pasienter. I denne studien, fikk 46 (43 %) pasienter G-CSF over 192 (42,1 %) kurer; 65 (60 %) pasienter fikk transfusjon av røde blodceller og 50 (46 %) pasienter fikk blodplatetransfusjon over henholdsvis 139 og 159 kurer (30,5 % og 34,9 %). Basert på den dosebegrensende toksisiteten av myelosuppresjon, var den maksimale tolererte dosen (MTD) 2,0 mg/m^2/daglig med G-CSF og 1,4 mg/m^2/daglig uten G-CSF, i en farmakokinetisk studie av pediatriske pasienter med refraktær solid tumor (se pkt 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering av topotekan med doser fra 0,5 til 1,5 mg/m^2, gitt som en 30 minutters infusjon daglig i 5 dager, viste topotekan høy plasmaclearance 62 l/h (SD 22), som tilsvarer ca. 2/3 av blodflow til lever. Topotekan hadde også stort distribusjonsvolum, ca. 132 l (SD 57) samt en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. En sammenligning av farmakokinetiske parametere viste ingen forandring i farmakokinetikken i løpet av de 5 doseringsdagene. Arealet under kurven (AUC) økte omtrent proporsjonalt med økningen i dose. Det er ingen eller lite akkumulering av topotekan ved gjentatt dosering og det finnes ikke belegg for at farmakokinetikken endres etter flere doser. Prekliniske studier indikerer at bindingen til plasmaproteiner var lav for topotekan (35 %) og distribusjonen mellom blodlegemer og plasma var stort sett homogen.

Eliminasjonen av topotekan er bare delvis undersøkt hos mennesker. En viktig eliminasjonsmåte for topotekan er hydrolyse av laktonringen slik at det dannes et karboksylat med åpen ring.

Metabolisme utgjør < 10 % av eliminasjonen av topotekan. En N-desmetyl metabolitt, som i et cellebasert assay viste seg å ha samme eller mindre effekt enn modersubstansen, ble funnet i urin, plasma og feces. Gjennomsnittlig hovedmetabolitt: modersubstans AUC ratio var mindre enn 10 % for både total topotekan og topotekanlakton. En O-glukuronisert metabolitt av topotekan og N-desmetyl topotekan er blitt identifisert i urin.

Totalt ble 71-76 % av den administrerte i.v. dosen gjenfunnet som legemiddelrelatert materiale etter fem daglige doser av topotekan. Ca. 51 % ble utskilt som total topotekan og 3 % ble utskilt som N-desmetyl topotekan i urinen. Fekal eliminasjon av total topotekan utgjorde 18 %, mens 1,7 % av N-desmetyl- topotekan ble eliminert fekalt. Til sammen utgjorde N-desmetyl metabolitten i gjennomsnitt mindre enn 7 % (mellom 4-9 %) av de totale topotekan-relaterte forbindelsene i urin og feces. Mengden av topotekan-O-glukuronid og N-desmetyl topotekan-O-glukuronid i urin var mindre enn 2,0 %.

In-vitro data fra humane levermikrosomer tyder på at det dannes små mengder N-demetylert topotekan. *In-vitro* hemmer topotekan verken de humane P450-enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A og CYP4A, eller de humane cytosoliske enzymene dihydropyrimidin og xantinoxidase.

I kombinasjon med cisplatin (cisplatin på dag 1, topotekan på dag 1-5), var topotekan clearance redusert på dag 5, sammenlignet med dag 1 (19,1 l/t/m^2 sammenlignet med 21,3 l/t/m^2 [n=91]) (se pkt. 4.5).

Plasma-clearance hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble redusert til ca. 67% sammenlignet med en kontrollgruppe med pasienter. Halveringstiden for topotekan økte med ca. 30% men det ble ikke observert noen tydelig forandring av distribusjonsvolumet. Plasmaclearance for total topotekan (aktiv og inaktiv form) hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble bare redusert med ca. 10% sammenlignet med kontrollgruppen.

Plasma-clearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 41-60 ml/min) ble redusert til ca. 67% sammenlignet med kontrollgruppen. Distribusjonsvolumet ble redusert noe og halveringstiden økte kun med 14%. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon reduserte topotekan plasma-clearance til 34% av verdien hos kontrollgruppens pasienter.
Den gjennomsnittlige halveringstiden økte fra 1,9 timer til 4,9 timer.

I en populasjonsstudie viste faktorer som alder, vekt og ascites ingen signifikant effekt på clearance for total topotekan (aktiv og inaktiv form).

Pediatriske pasienter

Farmakokinetikken av topotekan gitt som en infusjon i løpet av 30 minutter i 5 dager, ble undersøkt i to studier. En studie undersøkte en dosevariasjon på 1,4 mg/m^2 til 2,4 mg/m^2 hos barn (i alderen 2 opptil 12 år, n=18), ungdommer (i alderen 12 opptil 16 år, n=9) og unge voksne (i alderen 16 til 21 år, n=9) med refraktær solid tumor. Den andre studien undersøkte en dosevariasjon på 2,0 mg/m^2 til 5,2 mg/m^2 hos barn (n=8), ungdommer (n=3) og unge voksne (n=3) med leukemi. Disse studiene viste ingen tilsynelatende forskjell i topotekans farmakokinetikk hos barn, ungdommer og unge voksne med solide tumorer eller leukemi, men disse data er utilstrekkelige for å kunne dra endelige konklusjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for mammalieceller (lymfomceller hos mus og humane lymfocytter) *in vitro* samt benmargsceller hos mus *in vivo*. Topotekan viste også embryoføtal letalitet når det ble gitt til rotte og kanin.

I reproduksjonstoksikologi-studier på rotter med topotekan er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet, men det ble observert kvinnelig super-ovulasjon og økt preimplantasjonstap.

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vinsyre (E334)
Mannitol (E421)
Saltsyre (E507)
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass
3 år

Rekonstituerte og fortynnende oppløsninger
Produktet må brukes umiddelbart etter rekonstituering ettersom det ikke inneholder noe antibakterielt konserveringsmiddel. Dersom rekonstituering og fortynning skjer under strenge aseptiske forhold (f.eks. i LAF-benk) skal produktet brukes (infusjonen avsluttes) innen 12 timer ved oppbevaring i romtemperatur eller innen 24 timer dersom det oppbevares ved 2-8°C etter at hetteglasset er perforert første gangen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HYCAMTIN 1 mg leveres i 5 ml hetteglass (type 1), sammen med 13 mm grå butylgummipropp og 13 mm aluminiumslukning med avtakbart plastlokk.
HYCAMTIN 1 mg finnes i kartonger med 1 hetteglass og 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglass med 1 mg topotekan skal rekonstitueres med 1,1 ml vann til injeksjonsvæske. Fordi Hycamtin inneholder 10 % overskudd vil den rekonstituerte oppløsningen være klar, farget gul til gulgrønn og inneholde 1 mg topotekan pr. ml. Videre fortynning av det passende volumet av den rekonstituerte oppløsningen med enten 0,9% w/v natriumklorid infusjonsvæske eller 5% w/v glukose infusjonsvæske er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml.

Den normale fremgangsmåten for korrekt håndtering og destruksjon av cytostatika skal overholdes, dvs.:

- Personalet skal læres opp i å rekonstituere legemiddelet.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personale som rekonstituerer legemidlet skal bære beskyttelsesklær, inkl. maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkl. hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning. Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

1 mg hetteglass:
5 hetteglass: EU/1/96/027/004
1 hetteglass: EU/1/96/027/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 12.11.1996
Dato for siste fornyelse: 13.11.2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.

Svakt gult til grønnlig pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Topotekan monoterapi er indisert til behandling av:
- pasienter med metastaserende ovarialcancer etter terapisvikt av førstelinjebehandling eller påfølgende behandling.
- pasienter med residiverende småcellet lungecancer (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet (se pkt 5.1).

Topotekan i kombinasjon med cisplatin, er indisert for pasienter med tilbakevendende karsinom i cervix etter strålebehandling, samt for pasienter med sykdom i fase IVB. Et vedvarende opphold i behandlingen er nødvendig for pasienter som tidligere har vært behandlet med cisplatin, før behandling med kombinasjonen (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Bruken av topotekan skal begrenses til avdelinger som er spesialisert innen behandling med cytostatika og skal bare gis under veiledning av leger som har erfaring med kjemoterapibehandling (se pkt. 6.6).

Topotekan må rekonstitueres og fortynnes ytterligere før bruk (se pkt. 6.6).

Dosering

I kombinasjon med cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet.

Før den første behandlingskuren med topotekan, må pasientene ha et baseline nøytrofilantall på ≥ 1,5 x 10^9/l, et blodplateantall på ≥ 100 x 10^9/l og et hemoglobinnivå på ≥ 9 g/dl (etter blodoverføring hvis nødvendig).

Ovarial og småcellet lungekarsinom

Initial dosering
Den anbefalte topotekandosen er 1,5 mg/m^2/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i fem påfølgende dager med et tre ukers intervall mellom starten av hver

behandlingskur. Hvis pasienten tåler legemidlet kan behandlingen fortsette til sykdommen progredierer (se pkt. 4.8. og 5.1.).

Påfølgende dosering
Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er ≥ 1 x 10^9/1, blodplateantallet er ≥ 100 x 10^9/1 og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig).

Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (for eksempel G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilantallet.

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall < 0,5 x 10^9/1) i syv dager eller lenger, eller har alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, bør dosen reduseres med 0,25 mg/m^2/dag til 1,25 mg/m^2/dag (eller deretter om nødvendig ned til 1,0 mg/m^2/dag).

Dosene skal reduseres på samme måte dersom blodplateantallet faller under 25x10^9/1. I kliniske utprøvninger ble topotekan-behandlingen avbrutt dersom dosen ble redusert til 1,0 mg/m^2 og ytterligere redusering av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene.

Cervikal karsinom

Initial dosering
Anbefalt dosering med topotekan er 0,75 mg/m^2/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i tre påfølgende dager. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på 50 mg/m^2/dag, og skal administreres etter topotekan. Denne kuren gjentas hver 21. dag i seks omganger eller inntil sykdommen progredierer.

Påfølgende dosering
Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er ≥ 1,5 x 10^9/1, blodplateantallet er ≥ 100 x 10^9/1 og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig).

Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (for eksempel G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilantallet.

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall < 0,5 x 10^9/1) i syv dager eller lenger, eller alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, bør dosen reduseres med 20 %, til 0,60 mg/m^2/dag i de påfølgende behandlingskurene (eller deretter om nødvendig ned til 0,45 mg/m^2/dag).

Dosene skal tilsvarende reduseres hvis blodplateantallet faller lavere enn 25 x 10^9/1.

Dosering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Monoterapi (Ovarial og småcellet lungekarsinom)
Det finnes ikke tilstrekkelig med data for å anbefale behandling av pasienter med kreatininclearance < 20 ml/min.
Begrensede data tyder på at dosen skal reduseres til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Den anbefalte monoterapidosen av topotekan til pasienter med ovarial eller småcellet lungekarsinom og kreatininclearance mellom 20 og 39 ml/min er 0,75 mg/m^2/dag i fem påfølgende dager.

Kombinasjonsbehandling (Cervikal karsinom)
I kliniske studier av topotekan i kombinasjon med cisplatin for behandling av cervikalcancer, ble behandlingen bare initiert hos pasienter med serum kreatinin ≤ 1,5 mg/dl. Hvis serum kreatinin overskrider 1,5 mg/dl i løpet av kombinasjonsbehandlingen med topotekan og cisplatin, er det anbefalt at preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet, som veiledning for enten dosereduksjon eller fortsatt behandling med cisplatin. Hvis behandlingen med cisplatin avsluttes, er de tilgjengelige data utilstrekkelige med hensyn til fortsatt behandling med topotekan monoterapi hos pasienter med cervikalcancer.

Pediatrisk populasjon
HYCAMTIN er ikke anbefalt til barn på grunn av begrenset erfaring (se pkt. 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

HYCAMTIN er kontraindisert til pasienter som
- tidligere har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- ammer (se pkt. 4.6)
- allerede før start av første kur har en alvorlig benmargsdepresjon bekreftet med baseline-nøytrofilantall < 1,5 x 10^9/1 og/eller blodplateantall på < 100 x 10^9/1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet er doserelatert og fullstendig kontroll av blodverdiene inklusive blodplatene skal gjøres regelmessig (se pkt 4.2).

Som andre cytotoksiske medikamenter, kan topotekan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon på grunn av sepsis og dødsfall på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter behandlet med topotekan (se pkt. 4.8).

Topotekanindusert nøytropeni kan forårsake nøytropen kolitt. Det er rapportert dødsfall på grunn av nøytropen kolitt ved bruk av topotekan i kliniske studier. Hos pasienter med symptomer som feber, nøytropeni, og et samsvarende mønster med abdominale smerter, må muligheten for nøytropen kolitt vurderes.

Topotekan har blitt forbundet med rapporter på interstitiell lungesykdom (ILD), hvorav noen har vært fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, lungefribrose, lungekreft, stråleeksponering av bryst og bruk av pneumotoksiske legemidler og/eller kolonistimulerende faktorer. Pasienter bør monitoreres for lungesymptomer som indikerer ILD (for eksempel hoste, feber, dyspné og/eller hypoksi), og topotekan skal seponeres hvis en ny ILD-diagnose bekreftes.

Topotekan monoterapi og topotekan i kombinasjon med cisplatin, assosieres ofte med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør tas i betraktning ved forskrivning av Hycamtin, f.eks. hvis pasienter med økt risiko for tumorblødninger overveies for behandling.
Som forventet har pasienter med nedsatt allmenntilstand WHO performance status (PS > 1) en lavere responsrate og økt insidens av komplikasjoner som feber, infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Nøye vurdering av pasientens allmenntilstand under behandlingen er viktig, for å sikre at den ikke blir forverret til performance status grad 3.

Det mangler erfaring når det gjelder bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinclearance < 20 ml/min) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin ≥10 mg/dl) på grunn av cirrhose. Topotekan anbefales ikke til disse pasientgruppene.

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med topotekan intravenøst ved 1,5 mg/m^2 i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført humane farmakokinetiske interaksjonsstudier *in vivo*.

Topotekan hemmer ikke humane P450-enzymer (se pkt 5.2). En populasjonsstudie med intravenøs topotekan viste at samtidig administrering av enten granisetron, ondansetron, morfin eller

kortikosteroider ikke hadde signifikant effekt på farmakokinetikken av total topotekan (aktiv og inaktiv form).

Når topotekan brukes i kombinasjon med andre kjemoterapeutika, kan det bli nødvendig å redusere dosene for hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. I kombinasjon med platinaderivater er det imidlertid en tydelig sekvensavhengig interaksjon, avhengig av om platinaderivatet er gitt på dag 1 eller 5 av topotekandoseringen. Hvis enten cisplatin eller karboplatin er gitt på dag 1 av topotekandoseringen, må det gis en lavere dose av hver av substansene for å forbedre toleransen sammenlignet med dosen for hver substans som kan gis hvis platina er gitt på dag 5 av topotekandoseringen.

Ved administrering av topotekan (0,75 mg/m^2/dag i 5 påfølgende dager) og cisplatin (60 mg/m^2/daglig på dag 1) i 13 pasienter med ovarialcancer, ble det registrert en liten økning i AUC (12 %, n=9) og C_{max} (23 %, n=11) på dag 5. Denne økningen er ikke ansett å ha klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner
Som med all cytotoksisk kjemoterapi må det brukes sikker prevensjon når den ene partneren behandles med topotekan.

Fertile kvinner
Prekliniske studier har vist at topotekan fører til embryoføtal letalitet og misdannelser (se pkt. 5.3). Som andre cytotoksiske legemidler kan topotekan føre til fosterskade. Derfor skal kvinner i fertil alder rådes til å ikke bli gravid under behandling med topotekan.

Graviditet
Dersom topotekan brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med topotekan, må pasienten advares om de potensielle skadelige effektene på fosteret.

Amming
Topotekan er kontraindisert ved amming (se pkt 4.3). Selv om det ikke er kjent om topotekan utskilles i morsmelk skal man slutte å amme ved start av behandlingen.

Fertilitet
I reproduksjonstoksikologi-studier er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotter. Som med andre cytotoksiske medisiner, kan det allikevel ikke utelukkes at topotekan kan gi gentoksiske effekter på fertilitet, også mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Likevel bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring eller arbeid ved maskiner hvis tretthet og asteni vedvarer.

4.8 Bivirkninger

I dose-responsstudier med 523 pasienter med residiverende ovarialcancer og 631 pasienter med residiverende småcellet lungecancer, så man at den dosebegrensede toksisiteten av topotekan monoterapi, var hematologisk. Toksisiteten var forutsigbar og reversibel. Det var ikke tegn til kumulativ hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet.

I kliniske studier av cervikalcancer, var bivirkningsprofilen for topotekan i kombinasjon med cisplatin, tilsvarende den som er sett ved topotekan monoterapi. Den samlete hematologiske toksisiteten er lavere hos pasienter behandlet med topotekan i kombinasjon med cisplatin, sammenlignet med topotekan monoterapi, men høyere enn ved cisplatin alene.

Ytterligere bivirkninger ble sett når topotekan ble gitt i kombinasjon med cisplatin, men disse ble observert ved cisplatin monoterapi, og kunne ikke knyttes til topotekan. For en fullstendig oversikt over bivirkninger knyttet til bruk av cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres.

De integrerte sikkerhetsdata for topotekan monoterapi er presentert nedenfor.

Bivirkningene er listet nedenfor etter system-organ klasse og absolutt frekvens (alle rapporterte tilfeller). Frekvensene er definert som: Svært vanlig (≥ 1/10), vanlig (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlig (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000), inkludert isolerte tilfeller og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Svært vanlige: febril nøytropeni, nøytropeni (se Gastrointestinale sykdommer), trombocytopeni, anemi, leukopeni.
Vanlig: pancytopeni
Ikke kjent: alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Sjeldne: interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)

Gastrointestinale sykdommer
Svært vanlige: kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), forstoppelse, abdominale smerter[1], mukositt
[1] Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4)

Hud- og underhudssykdommer
Svært vanlig: alopesi
Vanlig: kløe

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Svært vanlige: anoreksi (som kan være alvorlig)

Infeksiøse og parasittære sykdommer
Svært vanlig: infeksjon
Vanlig: sepsis[2]
[2] Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Svært vanlige: feber, asteni, tretthet
Vanlig: utmattelse
Svært sjelden: ekstravasasjon[3]
[3] Tilfeller av ekstravasasjon er svært sjeldent rapportert. Reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi

Forstyrrelser i immunsystemet
Vanlig: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett
Sjeldne: anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria

Sykdommer i lever og galleveier
Vanlig: hyperbilirubinemi

Bivirkningene listet ovenfor kan potensielt forekomme med en høyere frekvens hos pasienter med nedsatt allmenntilstand (se pkt. 4.4).

Frekvensene av de hematologiske og ikke-hematologiske bivirkningene listet nedenfor, er hentet fra bivirkningsrapporter som er ansett å ha en sammenheng/mulig sammenheng med topotekanterapi.

Hematologiske
Nøytropeni: Alvorlig, (nøytrofilantall < 0,5 x 10^9/1) ble sett hos 55 % av pasientene i løpet av behandlingskur 1 og varte ≥syv dager hos 20 % av pasientene, og ble totalt sett hos 77 % av pasientene (39 % av kurene). I forbindelse med alvorlig nøytropeni fikk 16 % av pasientene feber eller infeksjoner i løpet av behandlingskur 1, og totalt 23 % av pasientene (6 % av kurene). Mediantiden for utvikling av alvorlig nøytropeni var ni dager og medianvarigheten var syv dager. Alvorlig nøytropeni varte i mer enn syv dager i 11 % av kurene totalt. Blant alle de pasienter som ble behandlet i kliniske studier (inkl. både de med alvorlig nøytropeni og de som ikke utviklet alvorlig nøytropeni) fikk 11 % (4 % av kurene) feber og 26 % (9 % av kurene) infeksjon. Dessuten utviklet 5 % av alle pasienter som ble behandlet (1 % av kurene) sepsis (se pkt 4.4).

Trombocytopeni: Alvorlig, (antall blodplater mindre enn 25 x 10^9/1) hos 25 % av pasientene (8 % av kurene); moderat (antall blodplater mellom 25,0 og 50,0 x 10^9/1) hos 25 % av pasientene (15 % av kurene). Mediantiden for utvikling av alvorlig trombocytopeni var dag 15 og medianvarighet var fem dager. Transfusjon av blodplater ble gitt i 4 % av kurene. Betydelig sekvele i forbindelse med trombocytopeni inkludert fataliteter knyttet til tumorblødninger, er sjelden rapportert.

Anemi: Moderat til alvorlig (Hb ≤ 8,0 g/dl) hos 37 % av pasientene
(14 % av kurene). Transfusjon av røde blodlegemer ble gitt til 52 % av pasientene (21 % av kurene).

Ikke-hematologiske
Hyppige rapporterte ikke-hematologiske bivirkninger var gastrointestinale bivirkninger som kvalme (52 %), brekninger (32 %) og diaré (18 %), forstoppelse (9 %) og mukositt (14 %). Insidensen av alvorlig (grad 3 eller 4) kvalme, brekninger, diaré og mukositt var henholdsvis 4, 3, 2 og 1 %.

Lette magesmerter ble også rapportert hos 4 % av pasientene.
Tretthet ble observert hos ca. 25 % og asteni hos ca. 16 % av pasientene mens de fikk topotekan. Insidensen av alvorlig (grad 3 eller 4) tretthet og asteni var henholdsvis 3 og 3 %.
Total eller uttalt alopesi ble observert hos 30 % av pasientene og partiell alopesi hos 15 %.

Andre alvorlige hendelser som inntraff hos pasientene og som ble rapportert som relaterte eller mulig relaterte til topotekanbehandling var anoreksi (12 %), utmattelse (3 %) og hyper-bilirubinemi (1 %).

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett, urtikaria, angioødem og anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert i sjeldne tilfeller. Utslett er rapportert i kliniske studier hos 4 % og hudkløe hos 1,5 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdoser har blitt rapportert hos pasienter som er blitt behandlet med intravenøs topotekan (opp til 10 ganger anbefalt dose) og topotekan kapsler (opp til 5 ganger anbefalt dose). Observerte tegn og symptomer på overdose er i overensstemmelse med de kjente bivirkningene assosiert med topotekan (se pkt. 4.8). De primære komplikasjonene ved overdose er benmargssuppresjon og mukositt. Forhøyede leverenzymverdier har i tillegg blitt rapportert ved overdose av intravenøs topotekan.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av topotekan.Videre behandling bør baseres på klinisk tilstand eller gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX17.

Antitumoraktiviteten av topotekan involverer hemming av topoisomerase-I, et enzym direkte involvert i DNA-replikasjonen ettersom det eliminerer den vridningsspenningen som oppstår foran den bevegelige replikasjonsgaffelen. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente kompleks av enzym og splittet DNA-kjede som er et mellomprodukt i den katalytiske mekanismen. Det cellulære resultat av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelse av proteinassosierte enkelttrådssbrudd i DNA.

Residiverende ovarialcancer

I en sammenlignende studie med topotekan og paklitaxel på pasienter som tidligere hadde blitt behandlet for ovarialcancer med platinumbasert kjemoterapi (n=112 respektiv 114) oppnådde man responsrate på (95 % CI) 20,5 % (13 %, 28 %) og 14 % (8 %, 20 %) for henholdsvis topotekan- og paklitaxelbehandling. Mediantiden til progresjon var 19 uker og 15 uker (hasard ratio 0,7 [0,6; 1,0]) for henholdsvis topotekan og paklitaxel. Mediantiden for overlevelse var 62 uker for henholdsvis topotekan mot 53 uker for paklitaxel (hasard ratio 0,9 [0,6; 1,3]).

Responsraten i hele ovarialcancerprogrammet (n=392, alle tidligere behandlet med cisplatin eller cisplatin og paklitaxel) var 16%. I kliniske forsøk var mediantiden til respons 7,6 – 11,6 uker. Hos pasienter som var refraktære eller pasienter som fikk tilbakefall innen 3 måneder etter cisplatinbehandling (n=186) var responsraten 10%.

Disse data skal bedømmes i sammenheng med legemiddelets totale sikkerhetsprofil, og særlig den viktige hematologiske toksisiteten (se pkt 4.8).

En supplerende retrospektiv analyse ble utført på data fra 523 pasienter med residiverende ovarialcancer. Totalt ble 87 fullstendige og delvis responser sett. 13 av disse inntraff i løpet av 5. og 6. behandlingskur og 3 senere. Av pasienter som fikk mer enn 6 behandlingskurer, fullførte 91 % studien som planlagt eller fikk behandling til sykdommen progredierte. 3 % avbrøt studien som følge av bivirkninger.

Residiverende SCLC

I en fase III (studie 478) studie sammenlignet man oral topotekan + Best Supportive Care (BSC) (N=71) mot kun BSC (n=70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (mediantid til progresjon [TTP] for førstelinjebehandling: 84 dager for oral topotekan + BSC, 90 dager for BSC) og hvor gjentatt behandling med intravenøs kjemoterapi ikke var egnet. Gruppen med oral topotekan + BSC hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til samlet overlevelse, sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC (Log-rank p=0,0104). Den ujusterte hasardratio for oral topotekan + BSC gruppen sammenlignet med kun BSC gruppen var 0,64 (95 % KI: 0,45; 0,90). Median overlevelse for pasienter som ble behandlet med topotekan + BSC var 25,9 uker (95 % KI 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uker (95 % KI 11,1; 18,6) for pasienter som ble behandlet med kun BSC (p=0,0104).

Pasientenes egne rapporteringer av symptomer ved bruk av en ikke-blindet bedømming, viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan + BSC.

En fase 2 studie (studie 065) og en fase 3 studie (studie 396) ble utført for å evaluere effekten av oral topotekan versus intravenøs topotekan hos pasienter som hadde tilbakefall ≥ 90 dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egen-rapporter i en ikke-blindet symptomskala vurdering i disse to studiene, ble oral og intravenøs topotekan assosiert med liknende symptomlindring hos pasienter med residiverende sensitive SCLC.

Tabell 1. Sammendrag av overlevelse, responsrate og tid til progresjon hos pasienter med SCLC behandlet med oral HYCAMTIN og intravenøs HYCAMTIN

	Studie 065		**Studie 396**	
	Oral topotekan	**Intravenøs** topotekan	**Oral** topotekan	**Intravenøs** topotekan
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Median overlevelse (uker) (95 % KI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Responsrate (%) (95 % KI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Forskjell i responsrate (95 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Median tid til progresjon (uker) (95 % KI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % KI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = totalt antall behandlede pasienter.
KI = konfidens intervall.

En annen randomisert fase III studie sammenlignet intravenøs topotekan med cyklofosfamid, Adriamycin (doksorubicin) og vinkristin (CAV) hos pasienter med residiverende, sensitiv SCLC. Den samlete responsraten var 24,3 % for topotekan sammenlignet med 18,3 % for CAV gruppen. Mediantid til progresjon var lik i de to gruppene (henholdsvis 13,3 uker og 12,3 uker). Median overlevelse i de to gruppene var henholdsvis 25,0 og 24,7 uker. Hasardratio for overlevelse etter intravenøs topotekan behandling i forhold til behandling med CAV var 1,04 (95 % KI 0,78 – 1,40). I den kombinerte behandlingen av småcellet lungecancer (n = 480) var responsraten for topotekan 20,2 % hos pasienter med residiverende sykdom som var sensitiv til førstelinjebehandlig. Median overlevelse var 30,3 uker (95 % KI: 27,6; 33,4).

I en pasientpopulasjon med refraktær SCLC (pasienter som ikke responderte på førstelinjebehandling), var topotekan responsraten 4,0 %.

Cervikal karsinom

I en randomisert, sammenlignende fase III studie, utført av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), ble topotekan og cisplatin (n=147) sammenlignet med cisplatin alene (n=146) i behandling av histologisk bekreftet vedvarende, tilbakevendende eller cervikal karsinom i fase IVB, hvor kurativ kirurgisk behandling og/eller stålebehandling ikke var egnet. Behandlingen med topotekan og cisplatin hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til samlet overlevelse, sammenlignet med cisplatin monoterapi, etter justering for interim analyser (Log-rank p=0,033).

Tabell 2. Resultater fra studie GOG-0179

ITT populasjon		
	Cisplatin 50 mg/m^2 daglig på dag 1 kurintervall = 21 dager	**Cisplatin 50 mg/m^2 daglig på dag 1 + topotekan 0,75mg/m^2 daglig i 3 påfølgende dager kurintervall = 21 dager**
Overlevelse (måneder)	**(n= 146)**	**(n = 147)**
Median (95% KI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95% KI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-verdi	0,033	
Pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi		
	Cisplatin	**Topotekan/cisplatin**
Overlevelse (måneder)	**(n= 46)**	**(n = 44)**
Median (95 % KI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % KI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pasienter som tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi		
	Cisplatin	**Topotekan/cisplatin**
Overlevelse (måneder)	**(n= 72)**	**(n = 69)**
Median (95 % KI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % KI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Hos de pasientene (n=39) som hadde tilbakefall innen 180 dager etter kjemoradioterapi med cisplatin, var median overlevelse i armen for topotekan og cisplatin 4,6 måneder (95 % KI: 2,6, 6,1) versus 4,5 måneder (95 % KI: 2,9; 9,6) for cisplatinarmen, med en hazard ratio på 1,15 (0,59; 2,23). Hos de pasientene (n=102) som hadde tilbakefall etter 180 dager, var median overlevelse i armen for topotekan og cisplatin 9,9 måneder (95 % KI: 7, 12,6) versus 6,3 måneder (95 % KI: 4,9; 9,5) for cisplatinarmen, med en hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatriske pasienter

Selv om topotekan også er blitt undersøkt hos pediatriske pasienter, er kun begrensete data for effekt og sikkerhet tilgjengelige.

I en open-label studie av barn (n=108, alder: spedbarn til 16 år) med tilbakevendende eller progressiv, solid tumor, ble topotekan administrert med en startdose på 2,0 mg/m^2 administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter i 5 påfølgende dager, hver 3. uke i opp til et år avhengig av terapirespons. Tumortyper som ble behandlet inkluderte Ewings sarkom/primitiv nevroektodermal tumor, neuroblastom, osteoblastom og rabdomyosakrom. Antitumor aktivitet ble demonstrert, fortrinnsvis hos pasienter med neuroblastom. Topotekans toksisitet i pediatriske pasienter med tilbakefallende og refraktær solid tumor, var tilsvarende den som histologisk sett er rapportert hos voksne pasienter. I denne studien, fikk 46 (43 %) pasienter G-CSF over 192 (42,1 %) kurer; 65 (60 %) pasienter fikk transfusjon av røde blodceller og 50 (46 %) pasienter fikk blodplatetransfusjon over henholdsvis 139 og 159 kurer (30,5 % og 34,9 %). Basert på den dosebegrensende toksisiteten av myelosuppresjon, var den maksimale tolererte dosen (MTD) 2,0 mg/m^2/daglig med G-CSF og 1,4 mg/m^2/daglig uten G-CSF, i en farmakokinetisk studie av pediatriske pasienter med refraktær solid tumor (se pkt 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering av topotekan med doser fra 0,5 til 1,5 mg/m^2, gitt som en 30 minutters infusjon daglig i 5 dager, viste topotekan høy plasmaclearance 62 l/h (SD 22), som tilsvarer ca. 2/3 av blodflow til lever. Topotekan hadde også stort distribusjonsvolum, ca. 132 l (SD 57) samt en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. En sammenligning av farmakokinetiske parametere viste ingen forandring i farmakokinetikken i løpet av de 5 doseringsdagene. Arealet under kurven (AUC) økte omtrent proporsjonalt med økningen i dose. Det er ingen eller lite akkumulering av topotekan ved gjentatt dosering og det finnes ikke belegg for at farmakokinetikken endres etter flere doser. Prekliniske studier indikerer at bindingen til plasmaproteiner var lav for topotekan (35 %) og distribusjonen mellom blodlegemer og plasma var stort sett homogen.

Eliminasjonen av topotekan er bare delvis undersøkt hos mennesker. En viktig eliminasjonsmåte for topotekan er hydrolyse av laktonringen slik at det dannes et karboksylat med åpen ring.

Metabolisme utgjør < 10 % av eliminasjonen av topotekan. En N-desmetyl metabolitt, som i et cellebasert assay viste seg å ha samme eller mindre effekt enn modersubstansen, ble funnet i urin, plasma og feces. Gjennomsnittlig hovedmetabolitt: modersubstans AUC ratio var mindre enn 10 % for både total topotekan og topotekanlakton. En O-glukuronisert metabolitt av topotekan og N-desmetyl topotekan er blitt identifisert i urin.

Totalt ble 71-76 % av den administrerte i.v. dosen gjenfunnet som legemiddelrelatert materiale etter fem daglige doser av topotekan. Ca. 51 % ble utskilt som total topotekan og 3 % ble utskilt som N-desmetyl topotekan i urinen. Fekal eliminasjon av total topotekan utgjorde 18 %, mens 1,7 % av N-desmetyl- topotekan ble eliminert fekalt. Til sammen utgjorde N-desmetyl metabolitten i gjennomsnitt mindre enn 7 % (mellom 4-9 %) av de totale topotekan-relaterte forbindelsene i urin og feces. Mengden av topotekan-O-glukuronid og N-desmetyl topotekan-O-glukuronid i urin var mindre enn 2,0 %.

In-vitro data fra humane levermikrosomer tyder på at det dannes små mengder N-demetylert topotekan. *In vitro* hemmer topotekan verken de humane P450-enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A og CYP4A, eller de humane cytosoliske enzymene dihydropyrimidin og xantinoxidase.

I kombinasjon med cisplatin (cisplatin på dag 1, topotekan på dag 1-5), var topotekan clearance redusert på dag 5, sammenlignet med dag 1 (19,1 l/t/m^2 sammenlignet med 21,3 l/t/m^2 [n=91]) (se pkt. 4.5).

Plasma-clearance hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble redusert til ca. 67% sammenlignet med en kontrollgruppe med pasienter. Halveringstiden for topotekan økte med ca. 30% men det ble ikke observert noen tydelig forandring av distribusjonsvolumet. Plasmaclearance for total topotekan (aktiv og inaktiv form) hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble bare redusert med ca. 10% sammenlignet med kontrollgruppen.

Plasma-clearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 41-60 ml/min) ble redusert til ca. 67% sammenlignet med kontrollgruppen. Distribusjonsvolumet ble redusert noe og halveringstiden økte kun med 14%. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon reduserte topotekan plasma-clearance til 34% av verdien hos kontrollgruppens pasienter.
Den gjennomsnittlige halveringstiden økte fra 1,9 timer til 4,9 timer.

I en populasjonsstudie viste faktorer som alder, vekt og ascites ingen signifikant effekt på clearance for total topotekan (aktiv og inaktiv form).

Pediatriske pasienter

Farmakokinetikken av topotekan gitt som en infusjon i løpet av 30 minutter i 5 dager, ble undersøkt i to studier. En studie undersøkte en dosevariasjon på 1,4 mg/m^2 til 2,4 mg/m^2 hos barn (i alderen 2

opptil 12 år, n=18), ungdommer (i alderen 12 opptil 16 år, n=9) og unge voksne (i alderen 16 til 21 år, n=9) med refraktær solid tumor. Den andre studien undersøkte en dosevariasjon på 2,0 mg/m^2 til 5,2 mg/m^2 hos barn (n=8), ungdommer (n=3) og unge voksne (n=3) med leukemi. Disse studiene viste ingen tilsynelatende forskjell i topotekans farmakokinetikk hos barn, ungdommer og unge voksne med solide tumorer eller leukemi, men disse data er utilstrekkelige for å kunne dra endelige konklusjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for mammalieceller (lymfomceller hos mus og humane lymfocytter) *in vitro* samt benmargsceller hos mus *in vivo*. Topotekan viste også embryoføtal letalitet når det ble gitt til rotte og kanin.

I reproduksjonstoksikologistudier på rotter med topotekan er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet, men det ble observert kvinnelig super-ovulasjon og økt preimplantasjonstap.

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vinsyre (E334)
Mannitol (E421)
Saltsyre (E507)
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass
3 år

Rekonstituerte og fortynnende oppløsninger
Produktet må brukes umiddelbart etter rekonstituering ettersom det ikke inneholder noe antibakterielt konserveringsmiddel. Dersom rekonstituering og fortynning skjer under strenge aseptiske forhold (f.eks. i LAF-benk) skal produktet brukes (infusjonen avsluttes) innen 12 timer ved oppbevaring i romtemperatur eller innen 24 timer dersom det oppbevares ved 2-8°C etter at hetteglasset er perforert første gangen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HYCAMTIN 4 mg leveres i 17 ml hetteglass (type 1), sammen med X 20 mm grå butylgummipropp og X 20 mm aluminiumslukning med avtakbart plastlokk.
HYCAMTIN 4 mg finnes i kartonger med 1 hetteglass og 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglass med 4 mg topotekan skal rekonstitueres med 4 ml vann til injeksjonsvæsker. Den rekonstituerte løsningen er klar, farget gul til gulgrønn og inneholder 1 mg topotekan pr. ml. Videre fortynning av det passende volumet av den rekonstituerte løsningen med enten 0,9% w/v natriumklorid infusjonsvæske eller 5% w/v glukose infusjonsvæske er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml.

Den normale fremgangsmåten for korrekt håndtering og destruksjon av cytostatika skal overholdes, dvs.:

- Personalet skal læres opp i å rekonstituere legemiddelet.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personale som rekonstituerer legemidlet skal bære beskyttelsesklær, inkl. maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkl. hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning. Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

4 mg hetteglass:
5 hetteglass: EU/1/96/027/001
1 hetteglass: EU/1/96/027/003

9. MT-DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 12.11.1996
Dato for siste fornyelse: 13.11.2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder topotekanhydroklorid tilsvarende 0,25 mg topotekan.

For hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Kapslene er opak hvite til gulaktig hvite og preget med ”HYCAMTIN” og ”0.25 mg”.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

HYCAMTIN kapsler er indisert som monoterapi for behandlingen av voksne pasienter med residiverende småcellet lungecancer (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

HYCAMTIN kapsler bør bare forskrives og behandling overvåkes av lege med erfaring fra administrering av kjemoterapeutika.

Dosering

Initial dosering
Den anbefalte dosen av HYCAMTIN kapsler er 2,3 mg/m^2/dag, administrert i fem påfølgende dager med tre ukers intervall mellom starten av hver behandlingskur. Hvis pasienten tåler legemidlet kan behandlingen fortsette til sykdommen progredierer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Kapselen(e) må svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.
Hycamtin kapsler kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Før den første behandlingskuren med topotekan, må pasientene ha et baseline nøytrofilantall på $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, et blodplateantall på $\geq 100 \times 10^9$/l og et hemoglobinnivå på ≥ 9 g/dl (etter blodoverføring hvis nødvendig).

Påfølgende dosering
Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er $\geq 1 \times 10^9$/1, blodplateantallet er $\geq 100 \times 10^9$/1 og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig).

Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (for eksempel G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilantallet.

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall $< 0{,}5 \times 10^9$/1) i syv dager eller lenger, eller har alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon, eller som har

fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, skal dosen reduseres med 0,4 mg/m^2/dag til 1,9 mg/m^2/dag (eller senere redusert til 1,5 mg/m^2/dag hvis nødvendig).

Dosen skal reduseres på samme måte dersom blodplateantallet faller under 25 x 10^9/1. I kliniske utprøvninger ble topotekan-behandlingen avbrutt dersom dosen måtte reduseres til 1,5 mg/m^2.

Hos pasienter som får diaré av grad 3 eller 4, skal dosen reduseres med 0,4 mg/m^2/dag i de påfølgende behandlingskurene (se pkt. 4.4). Pasienter med diaré av grad 2 kan ha behov for å følge de samme retningslinjene for doseregulering.

Proaktiv diarébehandling med legemidler mot diaré er viktig. Alvorlige tilfeller av diaré kan kreve oral eller intravenøs administrering av elektrolytter og væske, og utsettelse av topotekanbehandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Dosering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Den anbefalte dosen oralt administrert topotekan ved monoterapi hos pasienter med småcellet lungekreft og kreatininclearance mellom 30 og 49 ml/min, er 1,9 mg/ m^2/dag i fem etterfølgende dager. Dersom dette tolereres godt, kan dosen økes til 2,3 mg/ m^2/dag i påfølgende kurer (se pkt 5.2).

Begrensede data indikerer at det kan være behov for ytterligere reduksjon av dosen hos koreanske pasienter med kreatininclearance lavere enn 50 ml/min (se pkt 5.2).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en anbefaling hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min.

Dosering til pasienter med nedsatt leverfunksjon
Farmakokinetikken til HYCAMTIN kapsler er ikke spesifikt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det finnes ikke tilstrekkelige data for HYCAMTIN kapsler til at doseanbefalinger kan gis for denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
HYCAMTIN er ikke anbefalt til barn på grunn av begrenset erfaring (se pkt. 5.1 og 5.2).

Eldre
Det ble ikke observert generelle forskjeller i effekt mellom pasienter over 65 år og yngre voksne pasienter. Allikevel opplevde pasienter over 65 år hyppigere legemiddelrelatert diaré enn pasienter yngre enn 65 år i to studier der det ble administrert både intravenøs og oral topotekan (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

HYCAMTIN er kontraindisert til pasienter som
- tidligere har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- ammer (se pkt. 4.6).
- allerede før start av første kur har en alvorlig benmargsdepresjon bekreftet med baseline-nøytrofilantall < 1,5 x 10^9/1 og/eller blodplateantall på < 100 x 10^9/1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet er doserelatert og fullstendig kontroll av blodverdiene inklusive blodplatene skal gjøres regelmessig (se pkt. 4.2).

Som andre cytotoksiske medikamenter, kan topotekan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon på grunn av sepsis og dødsfall på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter behandlet med topotekan (se pkt. 4.8).

Topotekanindusert nøytropeni kan forårsake nøytropen kolitt. Det er rapportert dødsfall på grunn av nøytropen kolitt ved bruk av topotekan i kliniske studier. Hos pasienter med symptomer som feber, nøytropeni, og et samsvarende mønster med abdominale smerter, må muligheten for nøytropen kolitt vurderes.

Topotekan har blitt forbundet med rapporter på interstitiell lungesykdom (ILD), hvorav noen har vært fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, lungefribrose, lungekreft, stråleeksponering av bryst og bruk av pneumotoksiske legemidler og/eller kolonistimulerende faktorer. Pasienter bør monitoreres for lungesymptomer som indikerer ILD (for eksempel hoste, feber, dyspné og/eller hypoksi), og topotekan skal seponeres hvis en ny ILD-diagnose bekreftes.

Topotekan monoterapi og topotekan i kombinasjon med cisplatin, assosieres ofte med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør tas i betraktning ved forskrivning av Hycamtin, f.eks. hvis pasienter med økt risiko for tumorblødninger vurderes for behandling.

Som forventet har pasienter med nedsatt WHO funksjonstilstand (PS > 1) en lavere responsrate og økt insidens av komplikasjoner som feber, infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Nøye vurdering av pasientens allmenntilstand under behandlingen er viktig for å sikre at den ikke blir forverret til performance status grad 3.

Topotekan blir delvis eliminert renalt og nedsatt nyrefunksjon kan føre til økt eksponering av topotekan. Doseanbefalinger er ikke etablert for pasienter som får oral topotekan og som har kreatininclearance mindre enn 30 ml/min. Topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen.

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble gitt intravenøs topotekan 1,5 mg/m^2 i 5 dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen. Erfaring mangler for bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serum bilirubin ≥ 10 mg/dl). Topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen.

Diaré, inkludert alvorlig diaré som krever sykehusinnleggelse, er rapportert ved behandling med oral topotekan. Diaré forbundet med oral topotekan kan inntreffe samtidig som legemiddelrelatert nøytropeni og dets følgende. Det er viktig å kommunisere til pasienten før administrering om disse bivirkningene, samt forebyggende behandling av tidlige/alle tegn og symptomer på diaré. Diaré indusert av kreftbehandling (Cancer treatment-induced diarrhoea, CTID) er assosiert med signifikant morbiditet og kan være livstruende. Dersom diaré oppstår under behandling med oral topotekan, anbefales det å intenst behandle dette. Kliniske retningslinjer for effektiv behandling av CTID omfatter bestemte anbefalinger for pasientkommunikasjon og –bevissthet om CTID, oppmerksomhet på tidlige tegn på CTID, bruk av anti-diarémidler og antibiotika, endringer i væskeinntak og diett og behov for sykehusinnleggelse (se pkt. 4.2 og 4.8).

Intravenøs topotekan bør vurderes i følgende kliniske situasjoner: ukontrollert kvalme, svelgevansker, ukontrollert diaré, kliniske tilstander og medisinering som kan endre gastrointestinal motilitet og legemiddelabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført humane farmakokinetiske interaksjonsstudier *in vivo*.

Topotekan hemmer ikke humane P450-enzymer (se pkt. 5.2). En populasjonsstudie med intravenøs topotekan viste at samtidig administrering av enten granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ikke hadde signifikant effekt på farmakokinetikken av total topotekan (aktiv og inaktiv form).

Topotekan er et substrat for både ABCB1 (P-glykoprotein) og ABCG2 (BCRP). Økt eksponering av topotekan er vist ved samtidig administrering av hemmere av ABCB1 og ABCG2.

Når cyclosporin A (en hemmer av ABCB1, ABCC1 [MRP-1], og CYP3A4) ble administrert sammen med oral topotekan, ble AUC for topotekan økt med omtrent 2 – 2,5 ganger.
Pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger når oral topotekan administreres sammen med legemidler som er kjent for å hemme ABCB1 eller ABCG2 (se pkt. 5.2).

Når topotekan brukes i kombinasjon med andre kjemoterapeutika, kan det bli nødvendig å redusere dosene for hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. I kombinasjon med platinaderivater er det imidlertid en tydelig sekvensavhengig interaksjon, avhengig av om platinaderivatet er gitt på dag 1 eller 5 av topotekandoseringen. Hvis enten cisplatin eller karboplatin er gitt på dag 1 av topotekandoseringen, må det gis en lavere dose av hver av substansene for å forbedre toleransen sammenlignet med dosen for hver substans som kan gis hvis platina er gitt på dag 5 av topotekandoseringen. Det er for tiden kun begrenset erfaring med å kombinere oral topotekan med annen kjemoterapi.

Farmakokinetikken til topotekan var stort sett uendret når administrert sammen med ranitidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner
Som med all cytotoksisk kjemoterapi må det brukes sikker prevensjon når den ene partneren behandles med topotekan.

Fertile kvinner
Prekliniske studier har vist at topotekan fører til embryoføtal letalitet og misdannelser (se pkt. 5.3). Som andre cytotoksiske legemidler kan topotekan føre til fosterskade. Derfor skal kvinner i fertil alder rådes til å ikke bli gravid under behandling med topotekan.

Graviditet
Dersom topotekan brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med topotekan, må pasienten advares om de potensielle skadelige effektene på fosteret.

Amming
Topotekan er kontraindisert ved amming (se pkt 4.3). Selv om det ikke er kjent om topotekan utskilles i morsmelk skal man slutte å amme ved start av behandlingen.

Fertilitet
I reproduksjonstoksikologi-studier er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3). Som med andre cytotoksiske medisiner, kan det allikevel ikke utelukkes at topotekan kan gi gentoksiske effekter på fertilitet, også mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Likevel bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring eller arbeid ved maskiner hvis tretthet og asteni vedvarer.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med pasienter med residiverende småcellet lungecancer, så man at den dosebegrensede toksisiteten av topotekan monoterapi, var hematologisk. Toksisiteten var forutsigbar og reversibel. Det var ikke tegn til kumulativ hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet.

Frekvensene av de hematologiske og ikke-hematologiske bivirkningene listet nedenfor, er for bivirkninger som er ansett å ha en sammenheng/mulig sammenheng med topotekanterapi.

Bivirkningene er listet nedenfor etter system-organ klasse og absolutt frekvens (alle rapporterte tilfeller). Frekvensene er definert som: Svært vanlig (≥ 1/10), vanlig (≥ 1/100 til < 1/10); mindre

vanlig (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000), inkludert isolerte tilfeller og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene sortert synkende etter alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Svært vanlige: febril nøytropeni, nøytropeni (se Gastrointestinale sykdommer), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanlig: pancytopeni
Ikke kjent: alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Sjeldne: interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)

Gastrointestinale sykdommer
Svært vanlige: kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), som kan føre til dehydrering (se pkt. 4.2 og 4.4)
Vanlige: Abdominale smerter[1], obstipasjon, mukositt, dyspepsi
[1]Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4)

Hud- og underhudssykdommer
Svært vanlig: alopesi
Vanlig: kløe

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Svært vanlige: anoreksi (som kan være alvorlig)

Infeksiøse og parasittære sykdommer
Svært vanlig: infeksjon
Vanlig: sepsis[2]
[2] Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Svært vanlig: tretthet (fatigue)
Vanlig: asteni, pyreksi, uvel følelse

Forstyrrelser i immunsystemet
Vanlig: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett
Ikke kjent: anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria

Sykdommer i lever og galleveier
Mindre vanlig: hyperbilirubinemi

Bivirkningene listet ovenfor kan potensielt forekomme med en høyere frekvens hos pasienter med nedsatt funksjonstilstand (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsdata er lagt frem på grunnlag av integrerte data av 682 pasienter med residiverende lungecancer som har fått 2536 doser oral topotekan monoterapi (275 pasienter med residiverende SCLC og 407 med residiverende non-SCLC).

<u>*Hematologisk*</u>
Nøytropeni: Alvorlig nøytropeni (Grad 4 – nøytrofil tall < 0,5 x 10^9/l) oppstod hos 32 % av pasientene i 13 % av kurene. Mediantiden for utvikling av alvorlig nøytropeni var 12 dager og medianvarigheten var 7 dager. I 34 % av kurene med alvorlig nøytropeni var varigheten > 7 dager. Ved kur 1 var insidensen 20 %, og ved kur 4 var insidensen 8 %. Noen pasienter fikk infeksjon (17 %), sepsis (2 %)

og febril nøytropeni (4 %). 1 % av pasientene døde på grunn av sepsis. Pancytopeni er rapportert. Vekstfaktorer ble administrert til 19 % av pasientene i 8 % av kurene.

Trombocytopeni: Alvorlig trombocytopeni (Grad 4 – blodplate tall mindre enn 10 x 10^9/l) oppstod hos 6 % av pasientene i 2 % av kurene. Mediantiden for utvikling av trombocytopeni var 15 dager og medianvarigheten var 2,5 dager. I 18 % av kurene med trombocytopeni var varigheten > 7 dager. Moderat trombocytopeni (Grad 3 – blodplate tall mellom 10,0 og 50,0 x 10^9/l) oppstod hos 29 % av pasientene i 14 % av kurene. Transfusjon av blodplater ble gitt til 10 % av pasientene i 4 % av kurene. Betydelig sekvele i forbindelse med trombocytopeni inkludert fataliteter knyttet til tumorblødninger, er sjelden rapportert.

Anemi: Moderat til alvorlig anemi (Grad 3 og 4 – Hb ≤ 8,0 g/dl) oppstod hos 25 % av pasientene (12 % av kurene). Mediantiden for utvikling av moderat til alvorlig anemi var 12 dager og medianvarigheten var 7 dager. I 46 % av kurene med moderat til alvorlig anemi var varigheten > 7 dager. Transfusjon av røde blodlegemer ble gitt til 30 % av pasientene (13 % av kurene). Erytropoietin ble gitt til 10 % av pasientene i 8 % av kurene.

Ikke-hematologiske
De hyppigst rapporterte ikke-hematologiske bivirkninger var kvalme (37 %), diaré (29 %), tretthet (fatigue) (26 %), oppkast (24 %) alopesi (21 %) og anoreksi (18 %). Alle tilfellene var uavhengige av årsakssammenheng. For alvorlige tilfeller (CTC grad 3-4) rapportert som relatert/mulig relatert til administrering av topotekan var insidensen: diaré (5 %) *(*se pkt. 4.4*)*, tretthet (fatigue) (4 %), oppkast (3 %) kvalme (3 %) og anoreksi (2 %).

Den samlede insidensen for legemiddelrelatert diaré var 22 %, inkludert 4 % med grad 3 og 0,4 % med grad 4. Legemiddelrelatert diaré forekom hyppigere hos pasienter 65 år eller eldre (28 %) sammenlignet med pasienter yngre enn 65 år (19 %).

Komplett alopesi relatert/mulig relatert til administrering av topotekan ble observert hos 9 % av pasientene og partiell alopesi relatert/mulig relatert til administrering av topotekan hos 11 % av pasientene.

Terapeutiske intervensjoner assosiert med ikke-hematologiske effekter inkluderte legemidler mot kvalme (gitt til 47 % av pasientene i 38 % av kurene) og anti-diaré midler (gitt til 15 % av pasientene i 6 % av kurene). En 5-HT3 antagonist ble gitt til 30 % av pasientene i 24 % av kurene. Loperamid ble gitt til 13 % av pasientene i 5 % av kurene. Mediantiden før diaré grad 2 eller verre satte inn var 9 dager.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdoser har blitt rapportert hos pasienter som er blitt behandlet med topotekan kapsler (opp til 5 ganger anbefalt dose) og intravenøs topotekan (opp til 10 ganger anbefalt dose). Observerte tegn og symptomer på overdose er i overensstemmelse med de kjente bivirkningene assosiert med topotekan (se pkt. 4.8). De primære komplikasjonene ved overdosering er benmargssuppresjon og mukositt. Forhøyede leverenzymverdier har i tillegg blitt rapportert ved overdose av intravenøs topotekan.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av topotekan.
Videre behandling bør baseres på klinisk tilstand eller gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler. ATC-kode: L01XX17

Antitumoraktiviteten av topotekan involverer hemming av topoisomerase-I, et enzym direkte involvert i DNA-replikasjonen ettersom det eliminerer den vridningsspenningen som oppstår foran den bevegelige replikasjonsgaffelen. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente kompleks av enzym og splittet DNA-kjede som er et mellomprodukt i den katalytiske mekanismen. Det cellulære resultat av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelse av proteinassosierte enkelttrådsbrudd i DNA.

Residiverende SCLC
En fase III studie (studie 478) sammenlignet oral topotekan + Best Supportive Care (BSC) (N=71) mot kun BSC (n=70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (mediantid til progresjon [TTP] for førstelinjebehandling: 84 dager for oral topotekan + BSC, 90 dager for BSC) og hvor gjentatt behandling med intravenøs kjemoterapi ikke var egnet. Gruppen med oral topotekan + BSC hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til samlet overlevelse, sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC (Log-rank p=0,0104). Den ujusterte hasardratio for oral topotekan + BSC gruppen sammenlignet med kun BSC gruppen var 0,64 (95 % KI: 0,45; 0,90). Median overlevelse for pasienter som ble behandlet med topotekan + BSC var 25,9 uker (95 % KI 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uker (95 % KI 11,1; 18,6) for pasienter som ble behandlet med kun BSC (p=0,0104).

Pasientenes egne rapporteringer av symptomer ved bruk av en ublindet bedømming, viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan + BSC.

En fase 2 studie (studie 065) og en fase 3 studie (studie 396) ble utført for å evaluere effekten av oral topotekan versus intravenøs topotekan hos pasienter som hadde tilbakefall ≥ 90 dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egen-rapporter i en ublindet symptomskala vurdering i disse to studiene, ble oral og intravenøs topotekan assosiert med liknende symptomlindring hos pasienter med residiverende sensitiv SCLC.

Tabell 1. Sammendrag av overlevelse, responsrate og tid til progresjon hos pasienter med SCLC behandlet med oral HYCAMTIN og intravenøs HYCAMTIN

	Studie 065		**Studie 396**	
	Oral topotekan	**Intravenøs** topotekan	**Oral** topotekan	**Intravenøs** topotekan
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Median overlevelse (uker) (95 % KI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Responsrate (%) (95 % KI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Forskjell i responsrate (95 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Median tid til progresjon (uker) (95 % KI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % KI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = totalt antall behandlede pasienter.
KI = Konfidens intervall.

Barn
Sikkerhet og effekt av oral topotekan hos barn er ikke etablert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til topotekan etter oral administrering er evaluert hos kreftpasienter med doser fra 1,2 til 3,1 mg/m^2/dag og 4 mg/m^2/dag administrert daglig i 5 dager. Biotilgjengeligheten av oral topotekan (total og lakton) hos mennesker er omtrent 40 %. Plasmakonsentrasjoner av total topotekan (som er lakton og karboksylat formene) når en topp etter omtrent 2,0 timer og topotekan lakton (aktiv substans) når en topp etter omtrent 1,5 time, og synker bieksponensielt med en gjennomsnittlig halveringstid på ca 3,0 til 6,0 timer. Total eksponering (AUC) øker omtrent proporsjonalt med dosen. Det er ingen eller lite akkumulering av topotekan ved gjentatt dosering og det finnes ikke belegg for at farmakokinetikken endres etter flere doser. Prekliniske studier indikerer at bindingen til plasmaproteiner var lav for topotekan (35 %) og distribusjonen mellom blodlegemer og plasma var stort sett homogen.

En viktig eliminasjonsmåte for topotekan er hydrolyse av laktonringen slik at det dannes et karboksylat med åpen ring. Bortsett fra hydrolyse elimineres topotekan renalt, men en liten andel som metaboliseres til N-desmetyl metabolitten (SB-209780) som gjenfinnes i plasma, urin og feces. Totalt ble 49-72 % (gjennomsnittlig 57 %) av den administrerte orale topotekandosen gjenfunnet som legemiddelrelatert materiale etter fem daglige doser. Ca. 20 % ble utskilt som total topotekan og 2 % ble utskilt som N-desmetyl topotekan i urinen. Fekal eliminering av total topotekan utgjorde 33 %, mens 1,5 % av N-desmetyl- topotekan ble eliminert fekalt. Til sammen utgjorde N-desmetyl metabolitten i gjennomsnitt mindre enn 6 % (mellom 4-8 %) av de totale topotekan-relaterte forbindelsene i urin og feces. O-glukuronider av både topotekan og N-desmetyl topotekan er identifisert i urin. Gjennomsnittlig hovedmetabolitt: modersubstansens plasma AUC ratio var mindre enn 10 % for både total topotekan og topotekanlakton.

In vitro hemmer topotekan verken de humane P450-enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A, eller de humane cytosoliske enzymene dihydropyrimidin eller xantinoxidase.

Etter administrering av 100 til 1000 mg elacridar (GF 120918) (hemmer av ABCB1 [P-gp] og ABCG2 [BCRP]) sammen med oral topotekan var $AUC_{0-\infty}$ av topotekanlakton og total topotekan økt med omtrent 2,5 ganger (se pkt. 4.5 for veiledning).

15 mg/kg cyklosporin A (en hemmer av transportproteinene ABCB1 [P-gp] og ABCC1 [MRP-1] og metabolismeenzymet CYP3A4) ble administrert innen 4 timer etter oral topotekan, og dette førte til at den dosenormaliserte AUC_{0-24} økte omtrent 2,0 ganger for topotekanlakton og omtrent 2,5 ganger for total topotekan (se pkt. 4.5).

Eksponeringen var tilsvarende etter et fettrikt måltid og på fastende mage, mens t_{max} ble forsinket fra 1,5 til 3 timer (for topotekanlakton) og fra 3 til 4 timer (for total topotekan).

Farmakokinetikken for oral topotekan er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Resultater fra en "cross-studie" indikerer at eksponering av topotekanlakton, den aktive delen etter administrering av topotekan, øker ved redusert nyrefunksjon. Geometrisk gjennomsnittlige $AUC_{(0-\infty)}$-verdier ved dose-normalisert topotekanlakton hos personer med kreatininclearance-verdier på mer enn 80 ml/min, 50 til 80 ml/min og 30 til 49 ml/min var henholdsvis 9,4, 11,1 og 12,0 ng*t/ml. I denne analysen ble kreatininclearance kalkulert etter Cockcroft-Gault metoden. Lignende resultater ble oppnådd ved å estimere glomerulær filtrasjonsrate (ml/min) ved bruk av MDRD formelen, korrigert for kroppsvekt. Pasienter med kreatininclearance > 60 ml / min har vært inkludert i studier av effekt-/sikkerhetsstudier ved bruk av topotekan. Bruk av normal startdose hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon anses derfor som etablert (se pkt 4.2).

Koreanske pasienter med redusert nyrefunksjon hadde generelt høyere eksponering enn ikke-asiatiske pasienter med lik grad av redusert nyrefunksjon. Den kliniske signifikansen av dette er uklar. Geometrisk gjennomsnittlige $AUC_{(0-\infty)}$-verdier ved dose-normalisert topotekanlakton hos koreanske pasienter med kreatininclearance-verdier høyere enn 80 ml/min, 50 til 80 ml/min og 30 til 49 ml/min var henholdsvis 7,9, 12,9 og 19,7 ng*t/ml (se pkt 4.2 og 4.4). Det foreligger ingen data på andre asiatiske pasienter med redusert nyrefunksjon enn koreanere.
En "cross-studie" som omfattet 217 pasienter med avanserte solide tumorer indikerte at kjønn ikke hadde klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til HYCAMTIN kapsler.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for mammalieceller (lymfomceller hos mus og humane lymfocytter) *in vitro* samt benmargsceller hos mus *in vivo*. Topotekan viste også embryoføtal letalitet når det ble gitt til rotte og kanin.

I reproduksjonstoksikologi-studier på rotter med topotekan er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet, men det ble observert kvinnelig super-ovulasjon og økt preimplantasjonstap.

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:
Hydrogenert vegetabilsk olje
Glycerolmonostearat

Kapselskall:
Gelatin
Titandioksid (E171)

Forseglingsband:
Gelatin

Sort blekk inneholder:
sort jernoksid (E172)
skjellakk
vannfri etanol – se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon
propylenglykol
isopropanol
butanol
konsentrert ammoniakk løsning
natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av hvit polyvinylklorid / polyklortrifluoretylen forseglet med folie av aluminium / polyetylenterephtalat (PET) / papir.

Blisteren har en barnesikret forsegling som må dras av før kapselen kan trykkes ut.

Hver blister inneholder 10 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

HYCAMTIN kapsler skal ikke åpnes eller knuses.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/96/027/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 12.11.1996
Dato for siste fornyelse: 13.11.2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 1 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder topotekanhydroklorid tilsvarende 1 mg topotekan.

For hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Kapslene er opak rosa og preget med ”HYCAMTIN” og ”1 mg”.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

HYCAMTIN kapsler er indisert som monoterapi for behandlingen av voksne pasienter med residiverende småcellet lungecancer (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

HYCAMTIN kapsler bør bare forskrives og behandling overvåkes av lege med erfaring fra administrering av kjemoterapeutika.

Dosering

Initial dosering
Den anbefalte dosen av HYCAMTIN kapsler er 2,3 mg/m^2/dag, administrert i fem påfølgende dager med tre ukers intervall mellom starten av hver behandlingskur. Hvis pasienten tåler legemidlet kan behandlingen fortsette til sykdommen progredierer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Kapselen(e) må svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.
Hycamtin kapsler kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Før den første behandlingskuren med topotekan, må pasientene ha et baseline nøytrofilantall på $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, et blodplateantall på $\geq 100 \times 10^9$/l og et hemoglobinnivå på ≥ 9 g/dl (etter blodoverføring om nødvendig).

Påfølgende dosering
Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er $\geq 1 \times 10^9$/1, blodplateantallet er $\geq 100 \times 10^9$/1 og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig).

Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (for eksempel G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilantallet.

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall $< 0{,}5 \times 10^9$/1) i syv dager eller lenger, eller har alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon, eller som har

fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, skal dosen reduseres med 0,4 mg/m^2/dag til 1,9 mg/m^2/dag (eller senere redusert til 1,5 mg/m^2/dag hvis nødvendig).

Dosen skal reduseres på samme måte dersom blodplateantallet faller under 25 x 10^9/1. I kliniske utprøvninger ble topotekan-behandlingen avbrutt dersom dosen måtte reduseres til 1,5 mg/m^2.

Hos pasienter som får diaré av grad 3 eller 4, skal dosen reduseres med 0,4 mg/m^2/dag i de påfølgende behandlingskurene (se pkt. 4.4). Pasienter med diaré av grad 2 kan ha behov for å følge de samme retningslinjene for doseregulering.

Proaktiv diarébehandling med legemidler mot diaré er viktig. Alvorlige tilfeller av diaré kan kreve oral eller intravenøs administrering av elektrolytter og væske, og utsettelse av topotekanbehandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Dosering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Den anbefalte dosen oralt administrert topotekan ved monoterapi hos pasienter med småcellet lungekreft og kreatininclearance mellom 30 og 49 ml/min, er 1,9 mg/ m^2/dag i fem etterfølgende dager. Dersom dette tolereres godt, kan dosen økes til 2,3 mg/ m^2/dag i påfølgende kurer (se pkt 5.2).

Begrensede data indikerer at det kan være behov for ytterligere reduksjon av dosen hos koreanske pasienter med kreatininclearance lavere enn 50 ml/min (se pkt 5.2).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en anbefaling hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min.

Dosering til pasienter med nedsatt leverfunksjon
Farmakokinetikken til HYCAMTIN kapsler er ikke spesifikt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det finnes ikke tilstrekkelige data for HYCAMTIN kapsler til at doseanbefalinger kan gis for denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
HYCAMTIN er ikke anbefalt til barn på grunn av begrenset erfaring (se pkt. 5.1 og 5.2).

Eldre
Det ble ikke observert generelle forskjeller i effekt mellom pasienter over 65 år og yngre voksne pasienter. Allikevel opplevde pasienter over 65 år hyppigere legemiddelrelatert diaré enn pasienter yngre enn 65 år i to studier der det ble administrert både intravenøs og oral topotekan (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.3 Kontraindikasjoner

HYCAMTIN er kontraindisert til pasienter som
- tidligere har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- ammer (se pkt. 4.6).
- allerede før start av første kur har en alvorlig benmargsdepresjon bekreftet med baseline-nøytrofilantall < 1,5 x 10^9/1 og/eller blodplateantall på < 100 x 10^9/1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet er doserelatert og fullstendig kontroll av blodverdiene inklusive blodplatene skal gjøres regelmessig (se pkt. 4.2).

Som andre cytotoksiske medikamenter, kan topotekan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon på grunn av sepsis og dødsfall på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter behandlet med topotekan (se pkt. 4.8).

Topotekanindusert nøytropeni kan forårsake nøytropen kolitt. Det er rapportert dødsfall på grunn av nøytropen kolitt ved bruk av topotekan i kliniske studier. Hos pasienter med symptomer som feber, nøytropeni, og et samsvarende mønster med abdominale smerter, må muligheten for nøytropen kolitt vurderes.

Topotekan har blitt forbundet med rapporter på interstitiell lungesykdom (ILD), hvorav noen har vært fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, lungefribrose, lungekreft, stråleeksponering av bryst og bruk av pneumotoksiske legemidler og/eller kolonistimulerende faktorer. Pasienter bør monitoreres for lungesymptomer som indikerer ILD (for eksempel hoste, feber, dyspné og/eller hypoksi), og topotekan skal seponeres hvis en ny ILD-diagnose bekreftes.

Topotekan monoterapi og topotekan i kombinasjon med cisplatin, assosieres ofte med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør tas i betraktning ved forskrivning av Hycamtin, f.eks. hvis pasienter med økt risiko for tumorblødninger vurderes for behandling.

Som forventet har pasienter med nedsatt WHO funksjonstilstand (PS > 1) en lavere responsrate og økt insidens av komplikasjoner som feber, infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Nøye vurdering av pasientens allmenntilstand under behandlingen er viktig for å sikre at den ikke blir forverret til funksjonstilstand grad 3.

Topotekan blir delvis eliminert renalt og nedsatt nyrefunksjon kan føre til økt eksponering av topotekan. Doseanbefalinger er ikke etablert for pasienter som får oral topotekan og som har kreatininclearance mindre enn 30 ml/min. Topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen.

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble gitt intravenøs topotekan 1,5 mg/m^2 i 5 dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen. Erfaring mangler for bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serum bilirubin ≥ 10 mg/dl). Topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen.

Diaré, inkludert alvorlig diaré som krever sykehusinnleggelse, er rapportert ved behandling med oral topotekan. Diaré forbundet med oral topotekan kan inntreffe samtidig som legemiddelrelatert nøytropeni og dets følgende. Det er viktig å kommunisere til pasienten før administrering om disse bivirkningene, samt forebyggende behandling av tidlige/alle tegn og symptomer på diaré. Diaré indusert av kreftbehandling (Cancer treatment-induced diarrhoea, CTID) er assosiert med signifikant morbiditet og kan være livstruende. Dersom diaré oppstår under behandling med oral topotekan, anbefales det å intenst behandle dette. Kliniske retningslinjer for effektiv behandling av CTID omfatter bestemte anbefalinger for pasientkommunikasjon og –bevissthet om CTID, oppmerksomhet på tidlige tegn på CTID, bruk av anti-diarémidler og antibiotika, endringer i væskeinntak og diett og behov for sykehusinnleggelse (se pkt. 4.2 og 4.8).

Intravenøs topotekan bør vurderes i følgende kliniske situasjoner: ukontrollert kvalme, svelgevansker, ukontrollert diaré, kliniske tilstander og medisinering som kan endre gastrointestinal motilitet og legemiddelabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført humane farmakokinetiske interaksjonsstudier *in vivo*.

Topotekan hemmer ikke humane P450-enzymer (se pkt. 5.2). En populasjonsstudie med intravenøs topotekan viste at samtidig administrering av enten granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ikke hadde signifikant effekt på farmakokinetikken av total topotekan (aktiv og inaktiv form).

Topotekan er et substrat for både ABCB1 (P-glykoprotein) og ABCG2 (BCRP). Økt eksponering av topotekan er vist ved samtidig administrering av hemmere av ABCB1 og ABCG2.

Når cyclosporin A (en hemmer av ABCB1, ABCC1 [MRP-1], og CYP3A4) ble administrert sammen med oral topotekan, ble AUC for topotekan økt med omtrent 2 - 2,5 ganger.
Pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger når oral topotekan administreres sammen med legemidler som er kjent for å hemme ABCB1 eller ABCG2 (se pkt. 5.2).

Når topotekan brukes i kombinasjon med andre kjemoterapeutika, kan det bli nødvendig å redusere dosene for hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. I kombinasjon med platinaderivater er det imidlertid en tydelig sekvensavhengig interaksjon, avhengig av om platinaderivatet er gitt på dag 1 eller 5 av topotekandoseringen. Hvis enten cisplatin eller karboplatin er gitt på dag 1 av topotekandoseringen, må det gis en lavere dose av hver av substansene for å forbedre toleransen sammenlignet med dosen for hver substans som kan gis hvis platina er gitt på dag 5 av topotekandoseringen. Det er for tiden kun begrenset erfaring med å kombinere oral topotekan med annen kjemoterapi.

Farmakokinetikken til topotekan var stort sett uendret når administrert sammen med ranitidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner
Som med all cytotoksisk kjemoterapi må det brukes sikker prevensjon når den ene partneren behandles med topotekan.

Fertile kvinner
Prekliniske studier har vist at topotekan fører til embryoføtal letalitet og misdannelser (se pkt. 5.3). Som andre cytotoksiske legemidler kan topotekan føre til fosterskade. Derfor skal kvinner i fertil alder rådes til å ikke bli gravid under behandling med topotekan.

Graviditet
Dersom topotekan brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med topotekan, må pasienten advares om de potensielle skadelige effektene på fosteret.

Amming
Topotekan er kontraindisert ved amming (se pkt 4.3). Selv om det ikke er kjent om topotekan utskilles i morsmelk skal man slutte å amme ved start av behandlingen.

Fertilitet
I reproduksjonstoksikologi-studier er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3). Som med andre cytotoksiske medisiner, kan det allikevel ikke utelukkes at topotekan kan gi gentoksiske effekter på fertilitet, også mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Likevel bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring eller arbeid ved maskiner hvis tretthet og asteni vedvarer.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med pasienter med residiverende småcellet lungecancer, så man at den dosebegrensede toksisiteten av topotekan monoterapi, var hematologisk. Toksisiteten var forutsigbar og reversibel. Det var ikke tegn til kumulativ hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet. Frekvensene av de hematologiske og ikke-hematologiske bivirkningene listet nedenfor, er for bivirkninger som er ansett å ha en sammenheng/mulig sammenheng med topotekanterapi.

Bivirkningene er listet nedenfor etter system-organ klasse og absolutt frekvens (alle rapporterte tilfeller). Frekvensene er definert som: Svært vanlig (≥ 1/10), vanlig (≥ 1/100 til < 1/10); mindre

vanlig (≥ 1/1000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000); svært sjeldne (< 1/10 000), inkludert isolerte tilfeller og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene sortert synkende etter alvorlighetsgrad.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Svært vanlige: febril nøytropeni, nøytropeni (se Gastrointestinale sykdommer), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanlig: pancytopeni
Ikke kjent: alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum
Sjeldne: interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)

Gastrointestinale sykdommer
Svært vanlige: kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), som kan føre til dehydrering (se pkt. 4.2 og 4.4)
Vanlige: Abdominale smerter[1], obstipasjon, mukositt, dyspepsi
[1]Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4)

Hud- og underhudssykdommer
Svært vanlig: alopesi
Vanlig: kløe

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Svært vanlige: anoreksi (som kan være alvorlig)

Infeksiøse og parasittære sykdommer
Svært vanlig: infeksjon
Vanlig: sepsis[2]
[2] Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Svært vanlig: tretthet (fatigue)
Vanlig: asteni, pyreksi, uvel følelse

Forstyrrelser i immunsystemet
Vanlig: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett
Ikke kjent: anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria

Sykdommer i lever og galleveier
Mindre vanlig: hyperbilirubinemi

Bivirkningene listet ovenfor kan potensielt forekomme med en høyere frekvens hos pasienter med nedsatt funksjonstilstand (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsdata er lagt frem på grunnlag av integrerte data av 682 pasienter med residiverende lungecancer som har fått 2536 doser oral topotekan monoterapi (275 pasienter med residiverende SCLC og 407 med residiverende non-SCLC).

<u>*Hematologisk*</u>
Nøytropeni: Alvorlig nøytropeni (Grad 4 – nøytrofil tall < 0,5 x 10^9/l) oppstod hos 32 % av pasientene i 13 % av kurene. Mediantiden for utvikling av alvorlig nøytropeni var 12 dager og medianvarigheten var 7 dager. I 34 % av kurene med alvorlig nøytropeni var varigheten > 7 dager. Ved kur 1 var insidensen 20 %, og ved kur 4 var insidensen 8 %. Noen pasienter fikk infeksjon (17 %), sepsis (2 %)

og febril nøytropeni (4 %). 1 % av pasientene døde på grunn av sepsis. Pancytopeni er rapportert. Vekstfaktorer ble administrert til 19 % av pasientene i 8 % av kurene.

Trombocytopeni: Alvorlig trombocytopeni (Grad 4 – blodplate tall mindre enn 10 x 10^9/l) oppstod hos 6 % av pasientene i 2 % av kurene. Mediantiden for utvikling av trombocytopeni var 15 dager og medianvarigheten var 2,5 dager. I 18 % av kurene med trombocytopeni var varigheten > 7 dager. Moderat trombocytopeni (Grad 3 – blodplate tall mellom 10,0 og 50,0 x 10^9/l) oppstod hos 29 % av pasientene i 14 % av kurene. Transfusjon av blodplater ble gitt til 10 % av pasientene i 4 % av kurene. Betydelig sekvele i forbindelse med trombocytopeni inkludert fataliteter knyttet til tumorblødninger, er sjelden rapportert.

Anemi: Moderat til alvorlig anemi (Grad 3 og 4 – Hb ≤ 8,0 g/dl) oppstod hos 25 % av pasientene (12 % av kurene). Mediantiden for utvikling av moderat til alvorlig anemi var 12 dager og medianvarigheten var 7 dager. I 46 % av kurene med moderat til alvorlig anemi var varigheten > 7 dager. Transfusjon av røde blodlegemer ble gitt til 30 % av pasientene (13 % av kurene). Erytropoietin ble gitt til 10 % av pasientene i 8% av kurene.

Ikke-hematologiske
De hyppigst rapporterte ikke-hematologiske bivirkninger var kvalme (37 %), diaré (29 %), tretthet (fatigue) (26 %), oppkast (24 %) alopesi (21 %) og anoreksi (18 %). Alle tilfellene var uavhengige av årsakssammenheng. For alvorlige tilfeller (CTC grad 3-4) rapportert som relatert / mulig relatert til administrering av topotekan var insidensen: diaré (5 %) *(se pkt. 4.4)*, tretthet (fatigue) (4 %), oppkast (3 %) kvalme (3 %) og anoreksi (2 %).

Den samlede insidensen for legemiddelrelatert diaré var 22 %, inkludert 4 % med grad 3 og 0,4 % med grad 4. Legemiddelrelatert diaré forekom hyppigere hos pasienter 65 år eller eldre (28 %) sammenlignet med pasienter yngre enn 65 år (19 %).

Komplett alopesi relatert/mulig relatert til administrering av topotekan ble observert hos 9 % av pasientene og partiell alopesi relatert/mulig relatert til administrering av topotekan hos 11 % av pasientene.

Terapeutiske intervensjoner assosiert med ikke-hematologiske effekter inkluderte legemidler mot kvalme (gitt til 47 % av pasientene i 38 % av kurene) og anti-diaré midler (gitt til 15 % av pasientene i 6 % av kurene). En 5-HT3 antagonist ble gitt til 30 % av pasientene i 24 % av kurene. Loperamid ble gitt til 13 % av pasientene i 5 % av kurene. Mediantiden før diaré grad 2 eller verre satte inn var 9 dager.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdoser har blitt rapportert hos pasienter som er blitt behandlet med topotekan kapsler (opp til 5 ganger anbefalt dose) og intravenøs topotekan (opp til 10 ganger anbefalt dose). Observerte tegn og symptomer på overdose er i overensstemmelse med de kjente bivirkningene assosiert med topotekan (se pkt. 4.8). De primære komplikasjonene ved overdosering er benmargssuppresjon og mukositt. Forhøyede leverenzymverdier har i tillegg blitt rapportert ved overdose av intravenøs topotekan.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av topotekan.
Videre behandling bør baseres på klinisk tilstand eller gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler. ATC-kode: L01XX17

Antitumoraktiviteten av topotekan involverer hemming av topoisomerase-I, et enzym direkte involvert i DNA-replikasjonen ettersom det eliminerer den vridningsspenningen som oppstår foran den bevegelige replikasjonsgaffelen. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente kompleks av enzym og splittet DNA-kjede som er et mellomprodukt i den katalytiske mekanismen. Det cellulære resultat av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelse av proteinassosierte enkelttrådsbrudd i DNA.

Residiverende SCLC
En fase III studie (studie 478) sammenlignet oral topotekan + Best Supportive Care (BSC) (N=71) mot kun BSC (n=70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (mediantid til progresjon [TTP] for førstelinjebehandling: 84 dager for oral topotekan + BSC, 90 dager for BSC) og hvor gjentatt behandling med intravenøs kjemoterapi ikke var egnet. Gruppen med oral topotekan + BSC hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til samlet overlevelse, sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC (Log-rank p=0,0104). Den ujusterte hasardratio for oral topotekan + BSC gruppen sammenlignet med kun BSC gruppen var 0,64 (95 % KI: 0,45; 0,90). Median overlevelse for pasienter som ble behandlet med topotekan + BSC var 25,9 uker (95 % KI 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uker (95 % KI 11,1; 18,6) for pasienter som ble behandlet med kun BSC (p=0,0104).

Pasientenes egne rapporteringer av symptomer ved bruk av en ublindet bedømming, viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan + BSC.

En fase 2 studie (studie 065) og en fase 3 studie (studie 396) ble utført for å evaluere effekten av oral topotekan versus intravenøs topotekan hos pasienter som hadde tilbakefall ≥ 90 dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime. (se tabell 1). I pasientenes egen-rapporter i en ublindet symptomskala vurdering i disse to studiene, ble oral og intravenøs topotekan assosiert med liknende symptomlindring hos pasienter med residiverende sensitiv SCLC.

Tabell 1. Sammendrag av overlevelse, responsrate og tid til progresjon hos pasienter med SCLC behandlet med oral HYCAMTIN og intravenøs HYCAMTIN

	Studie 065		**Studie 396**	
	Oral topotekan	**Intravenøs** topotekan	**Oral** topotekan	**Intravenøs** topotekan
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Median overlevelse (uker) (95 % KI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Responsrate (%) (95 % KI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Forskjell i responsrate (95 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Median tid til progresjon (uker) (95 % KI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % KI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = totalt antall behandlede pasienter.
KI = Konfidens intervall.

Barn
Sikkerhet og effekt av oral topotekan hos barn er ikke etablert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til topotekan etter oral administrering er evaluert hos kreftpasienter med doser fra 1,2 til 3,1 mg/m^2/dag og 4 mg/m^2/dag administrert daglig i 5 dager. Biotilgjengeligheten av oral topotekan (total og lakton) hos mennesker er omtrent 40 %. Plasmakonsentrasjoner av total topotekan (som er lakton og karboksylat formene) når en topp etter omtrent 2,0 timer og topotekan lakton (aktiv substans) når en topp etter omtrent 1,5 time, og synker bieksponensielt med en gjennomsnittlig halveringstid på ca 3,0 til 6,0 timer. Total eksponering (AUC) øker omtrent proporsjonalt med dosen. Det er ingen eller lite akkumulering av topotekan ved gjentatt dosering og det finnes ikke belegg for at farmakokinetikken endres etter flere doser. Prekliniske studier indikerer at bindingen til plasmaproteiner var lav for topotekan (35 %) og distribusjonen mellom blodlegemer og plasma var stort sett homogen.

En viktig eliminasjonsmåte for topotekan er hydrolyse av laktonringen slik at det dannes et karboksylat med åpen ring. Bortsett fra hydrolyse elimineres topotekan renalt, men en liten andel som metaboliseres til N-desmetyl metabolitten (SB-209780) som gjenfinnes i plasma, urin og feces. Totalt ble 49-72 % (gjennomsnittlig 57 %) av den administrerte orale topotekandosen gjenfunnet som legemiddelrelatert materiale etter fem daglige doser. Ca. 20 % ble utskilt som total topotekan og 2 % ble utskilt som N-desmetyl topotekan i urinen. Fekal eliminering av total topotekan utgjorde 33 %, mens 1,5 % av N-desmetyl- topotekan ble eliminert fekalt. Til sammen utgjorde N-desmetyl metabolitten i gjennomsnitt mindre enn 6 % (mellom 4-8 %) av de totale topotekan-relaterte forbindelsene i urin og feces. O-glukuronider av både topotekan og N-desmetyl topotekan er identifisert i urin. Gjennomsnittlig hovedmetabolitt: modersubstansens plasma AUC ratio var mindre enn 10 % for både total topotekan og topotekanlakton.

In vitro hemmer topotekan verken de humane P450-enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A og CYP4A, eller de humane cytosoliske enzymene dihydropyrimidin eller xantinoxidase.

Etter administrering av 100 til 1000 mg elacridar (GF 120918) (hemmer av ABCB1 [P-gp] og ABCG2 [BCRP]) sammen med oral topotekan var $AUC_{0-\infty}$ av topotekanlakton og total topotekan økt med omtrent 2,5 ganger (se pkt. 4.5 for veiledning).

15 mg/kg cyklosporin A (en hemmer av transportproteinene ABCB1 [P-gp] og ABCC1 [MRP-1] og metabolismeenzymet CYP2A4) ble administrert innen 4 timer etter oral topotekan, og dette førte til at den dosenormaliserte AUC_{0-24} økte omtrent 2,0 ganger for topotekanlakton og omtrent 2,5 ganger for total topotekan (se pkt. 4.5).

Eksponeringen var tilsvarende etter et fettrikt måltid og på fastende mage, mens t_{max} ble forsinket fra 1,5 til 3 timer (for topotekanlakton) og fra 3 til 4 timer (for total topotekan).

Farmakokinetikken for oral topotekan er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Resultater fra en "cross-studie" indikerer at eksponering av topotekanlakton, den aktive delen etter administrering av topotekan, øker ved redusert nyrefunksjon. Geometrisk gjennomsnittlige $AUC_{(0-\infty)}$-verdier ved dose-normalisert topotekanlakton hos personer med kreatininclearance-verdier på mer enn 80 ml/min, 50 til 80 ml/min og 30 til 49 ml/min var henholdsvis 9,4, 11,1 og 12,0 ng*t/ml. I denne analysen ble kreatininclearance kalkulert etter Cockcroft-Gault metoden. Lignende resultater ble oppnådd ved å estimere glomerulær filtrasjonsrate (ml/min) ved bruk av MDRD formelen, korrigert for kroppsvekt. Pasienter med kreatininclearance > 60 ml / min har vært inkludert i effekt-/sikkerhetsstudier ved bruk av topotekan. Bruk av normal startdose hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon anses derfor som etablert (se pkt 4.2).

Koreanske pasienter med redusert nyrefunksjon hadde generelt høyere eksponering enn ikke-asiatiske pasienter med lik grad av redusert nyrefunksjon. Den kliniske signifikansen av dette er uklar. Geometrisk gjennomsnittlige $AUC_{(0-\infty)}$-verdier ved dose-normalisert topotekanlakton hos koreanske pasienter med kreatininclearance-verdier høyere enn 80 ml/min, 50 til 80 ml/min og 30 til 49 ml/min var henholdsvis 7,9, 12,9 og 19,7 ng*t/ml (se pkt 4.2 og 4.4). Det foreligger ingen data på andre asiatiske pasienter med redusert nyrefunksjon enn koreanere.

En "cross-studie" som omfattet 217 pasienter med avanserte solide tumorer indikerte at kjønn ikke hadde klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til HYCAMTIN kapsler.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for mammalieceller (lymfomceller hos mus og humane lymfocytter) *in vitro* samt benmargsceller hos mus *in vivo*. Topotekan viste også embryoføtal letalitet når det ble gitt til rotte og kanin.

I reproduksjonstoksikologi-studier på rotter med topotekan er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet, men det ble observert kvinnelig super-ovulasjon og økt preimplantasjonstap.

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:
Hydrogenert vegetabilsk olje
Glycerolmonostearat

Kapselskall:
Gelatin
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)

Forseglingsband
Gelatin

Sort blekk inneholder:
sort jernoksid (E172)
skjellakk
vannfri etanol – se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon
propylenglykol
isopropanol
butanol
konsentrert ammoniakk løsning
natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Må ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av hvit polyvinylklorid / polyklortrifluoretylen forseglet med folie av aluminium / polyetylenterephtalat (PET) / papir.

Blisteren har en barnesikret forsegling som må dras av før kapselen kan trykkes ut.

Hver blister inneholder 10 kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

HYCAMTIN kapsler skal ikke åpnes eller knuses.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/96/027/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første MT: 12.11.1996
Dato for siste fornyelse: 13.11.2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

VEDLEGG II

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE
1 x 1 mg hetteglass
5 x 1 mg hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske
topotekan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Det totale innholdet av virkestoff i hetteglasset gir 1 mg per ml av virkestoff når det blir rekonstituert som anbefalt (se pakningsvedlegget).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

vinsyre (E334), mannitol (E421), saltsyre (E507), natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Til intravenøs bruk. Rekonstitueres før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

ADVARSEL: Cystostatikum , følg instruksene for håndtering (se pakningsvedlegget). Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inklusive hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer for høyrisikomateriell til brenning under høy temperatur. Væskesøl må skylles vekk med store mengder vann.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/027/005 1 x 1 mg hetteglass
EU/1/96/027/004 1 x 5 mg hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

HYCAMTIN 1 mg
pulver til konsentrat til infusjonsvæske
topotekan
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 mg hetteglass

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTRE EMBALLASJE

1 x 4 mg hetteglass
5 x 4 mg hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske
topotekan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Det totale innholdet av virkestoff i hetteglasset gir 1 mg per ml av virkestoff når det blir rekonstituert som anbefalt (se pakningsvedlegget).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

vinsyre (E334), mannitol (E421), saltsyre (E507), natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 x 4 mg
5 x 4 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Til intravenøst bruk. Rekonstitueres før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

ADVARSEL: Cytostatikum , følg instruksene for håndtering (se pakningsvedlegget). Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inklusive hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer for høyrisikomateriell til brenning under høy temperatur. Væskesøl må skylles vekk med store mengder vann.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/027/003 1 x 4 mg hetteglass
EU/1/96/027/001 5 x 4 mg hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

HYCAMTIN 4 mg
pulver til konsentrat til infusjonsvæske
topotekan
IV bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 mg hetteglass

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler
topotekan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder topotekanhydroklorid tilsvarende 0,25 mg topotekan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

HYCAMTIN kapsler skal ikke åpnes eller knuses.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevar blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

ADVARSEL: Cellegift, følg instruksene for håndtering i pakningsvedlegget.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/027/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16 INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

hycamtin 0,25 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler
topotekan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 1 mg harde kapsler
topotekan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder topotekanhydroklorid tilsvarende 1 mg topotekan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

HYCAMTIN kapsler skal ikke åpnes eller knuses.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevar blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

ADVARSEL: Cellegift, følg instruksene for håndtering i pakningsvedlegget.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/96/027/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

hycamtin 1 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 1 mg harde kapsler
topotekan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Hycamtin 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske

Hycamtin 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske

topotekan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. **Hva Hycamtin er og hva det brukes mot**
2. **Hva du må vite før du bruker Hycamtin**
3. **Hvordan du bruker Hycamtin**
4. **Mulige bivirkninger**
5. **Hvordan du oppbevarer Hycamtin**
6. **Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

1. Hva Hycamtin er og hva det brukes mot

Hycamtin hjelper til med å bryte ned svulster. Legemidlet vil bli gitt på sykehuset av en lege eller sykepleier som infusjon i en vene (drypp).

Hycamtin brukes til å behandle:
- **svulster i eggstokkene eller småcellete svulster i lungene** som har kommet tilbake etter cellegiftbehandling.
- **fremskreden livmorhalskreft**, hvis operasjon eller stråleterapi ikke er mulig. Ved behandling av livmorhalskreft, gis Hycamtin i kombinasjon med et annet legemiddel kalt *cisplatin*.

Legen din vil avgjøre sammen med deg om behandlingen med Hycamtin vil være bedre enn videre behandling med cellegift du fikk i første omgang.

2. Hva du må vite før du bruker Hycamtin

Bruk ikke Hycamtin:
- **dersom du er allergisk** (*overfølsom*) overfor topotekan eller noen av de andre innholdsstoffene i Hycamtin (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du ammer.**
- **dersom blodnivåene dine er for lave.** Legen din vil fortelle deg dette, basert på resultatene fra dine siste blodprøver.

→**Informer legen din** hvis noe av dette gjelder deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Hycamtin
Legen din bør vite følgende før du bruker dette legemidlet:
- **om du har nyre- eller leverproblemer.** Hycamtin dosen må da kanskje justeres.

- **om du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.**
- **om du planlegger å bli far til et barn.**

Hycamtin kan skade et barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandling. Du må bruke sikker prevensjon. Spør legen din om råd.
→ **Informer legen din** hvis noe av dette gjelder deg.

Andre legemidler og Hycamtin
Fortell legen din dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler eller andre reseptfrie legemidler .

Du må huske å informere legen din dersom du begynner å bruke andre legemidler under behandling med Hycamtin.

Inntak av Hycamtin sammen med mat og drikke
Det finnes ingen kjent påvirkning mellom Hycamtin og alkohol. Likevel bør du undersøke med legen din om inntak av alkohol er tilrådelig for deg.

Graviditet og amming
Hycamtin anbefales ikke under graviditet. Det kan skade et barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandling. Du må bruke sikker prevensjon. Rådfør deg med legen din. Du skal ikke prøve å bli gravid/far til et barn før legen sier det er trygt å gjøre det.

Mannlige pasienter som ønsker å bli far til et barn bør snakke med legen sin om familieplanlegging før behandling. Hvis du blir gravid under behandling, må du informere legen din øyeblikkelig.

Du skal ikke amme hvis du behandles med Hycamtin. Du må ikke begynne å amme igjen før legen sier det er trygt å gjøre det.

Kjøring og bruk av maskiner
Hycamtin kan gi tretthetsfølelse.
Hvis du føler deg trett eller kraftløs skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan du bruker Hycamtin

Den dosen av Hycamtin som du behandles med, vil bli beregnet av legen din basert på:
- **din kroppsstørrelse** (overflateareal, målt i kvadratmeter)
- **resultater av blodprøver** tatt før behandlingen
- **hvilken sykdom du behandles for**

Vanlig dosering
- **Ved eggstokkreft og småcellet lungekreft:** 1,5 mg per kvadratmeter av kroppsoverflatearealet per dag.
- **Ved livmorhalskreft:** 0,75 mg per kvadratmeter av kroppsoverflatearealet per dag.

Ved behandling av livmorhalskreft, gis Hycamtin i kombinasjon med et annet legemiddel kalt *cisplatin*. Legen din vil informere deg om riktig dose *cisplatin*.

Hvordan Hycamtin gis
En lege eller sykepleier vil gi deg en passende dose Hycamtin som infusjon (drypp). Vanligvis gis dryppet i en arm i løpet av ca. 30 minutter.

- **Ved eggstokkreft og småcellet lungekreft,** vil du bli behandlet én gang om dagen i 5 dager.
- **Ved livmorhalskreft,** vil du bli behandlet én gang om dagen i 3 dager.

Behandlingskuren vil vanligvis bli gjentatt hver tredje uke, for begge krefttypene.
Behandlingsplanen kan variere, avhengig av resultatene av dine regelmessige blodprøver.

Avslutting av behandlingen
Legen din vil avgjøre når behandlingen skal avsluttes.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Hycamtin forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger: informer legen din om disse
Disse **svært vanlige** bivirkningene kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer som behandles med Hycamtin:

- **Infeksjonssymptomer:** Hycamtin kan redusere antall hvite blodceller og nedsette din motstandsdyktighet mot infeksjon. Dette kan medføre livsfare. Symptomer på dette inkluderer:
  - feber
  - alvorlig nedsatt allmenntilstand
  - lokale symptomer som sår hals eller problemer med urinveiene (for eksempel brennende følelse når du urinerer, som kan være urinveisinfeksjon)
- Sjeldne tilfeller av smerter i buken, feber og muligens diaré (sjelden med blod) kan være tegn på betennelse i tarmen (*kolitt*).

Disse **sjeldne** bivirkningene kan forekomme hos **opptil 1 av 1000 personer** som behandles med Hycamtin:

- **Betennelse i lungene** (*interstitiell lungesykdom*): Du har størst risiko dersom du allerede har en lungesykdom, har fått strålebehandling på lungene, eller tidligere har tatt medisiner som har forårsaket skade på lungene. Symptomer på dette inkluderer:
  - pustebesvær
  - hoste
  - feber.

→**Kontakt legen din omgående** dersom du får noen symptomer på disse tilstandene da det kan være nødvendig med sykehusinnleggelse.

Svært vanlige bivirkninger
Disse kan forekomme hos **flere enn 1 av 10 personer** som behandles med Hycamtin:

- Generell følelse av å være svak og trett (forbigående *blodmangel)*. I noen tilfeller kan du trenge blodoverføring.
- Oftere blåmerker eller blødninger, på grunn av reduksjon av antall celler som levrer seg i blodet. Dette kan føre til alvorlige blødninger fra mindre skader som små sår. Dette kan noen ganger også føre til større alvorlige blødninger. Snakk med legen din for å få råd om hvordan du kan begrense blødningsrisikoen.
- Vekttap og nedsatt appetitt (*anoreksi*); tretthet; kraftløshet.
- Kvalme, oppkast; diaré; magesmerter; forstoppelse.
- Betennelse og sår i munnen, tunge eller tannkjøtt.
- Feber.
- Hårtap.

Vanlige bivirkninger
Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 personer** som behandles med Hycamtin:

- Allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert utslett).
- Gulhetsaktig i huden.
- Følelse av å være uvel.
- Kløende følelse.

Sjeldne bivirkninger
Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 1000 personer** som behandles med Hycamtin:

- Alvorlige allergiske eller *anafylaktiske* reaksjoner.

- Opphovning på grunn av væskeansamling (*angioødem*).
- Milde smerter og betennelse på injeksjonsstedet.
- Kløende utslett (eller *elveblest*).

Hvis du får behandling mot livmorhalskreft, kan du oppleve ytterligere bivirkninger, på grunn av det andre legemidlet (*cisplatin*) som gis sammen med Hycamtin. Disse bivirkningene er beskrevet i pakningsvedlegget for cisplatin.

Melding av bivirkninger

→ Kontakt **lege eller apotek** dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hycamtin

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Hycamtin etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hycamtin

- **Virkestoff er** topotekan. Hvert hetteglass inneholder topotekanhydroklorid tilsvarende 1 mg eller 4 mg topotekan.
- **Andre innholdsstoffer er**: vinsyre (E334), mannitol (E421), saltsyre (E507) og natriumhydroksid.

Hvordan Hycamtin ser ut og innholdet i pakningen

Hycamtin kommer i pulverform til konsentrat til infusjonsvæske.
Det er tilgjengelig i pakker som inneholder enten 1 eller 5 hetteglass; hvert hetteglass inneholder 1 mg eller 4 mg topotekan.
Pulveret må løses opp og fortynnes før infusjon.
Pulveret i hetteglasset tilsvarer 1 mg per ml av aktiv substans når det blandes ut som anbefalt.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

Tilvirker:
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. Stada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo di Torrile, Parma, Italia.
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Storbritannia
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

България
Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

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

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

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
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist : oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Instruksjon om rekonstituering, oppbevaring og destruksjon av Hycamtin

Rekonstituering
Hycamtin 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske må rekonstitueres med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker for å få 1 mg per ml topotekan.
Hycamtin 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske må rekonstitueres med 4 ml vann til injeksjonsvæsker for å få 1 mg per ml topotekan.

Videre fortynning er nødvendig. Et passende volum av den rekonstituerte oppløsningen fortynnes med **enten** 0,9 % w/v natriumklorid infusjonsvæske **eller** 5 % w/v glukose intravenøs infusjonsvæske for å få endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram per ml.

Oppbevaring av klargjort oppløsning
Produktet skal brukes umiddelbart etter det er klargjort til infusjon. Hvis rekonstitueringen er utført under strenge aseptiske forhold, kan infusjonen med Hycamtin avsluttes innen 12 timer ved romtemperatur (eller 24 timer ved oppbevaring ved 2-8 °C).

Håndtering og destruksjon
Normal prosedyre for riktig håndtering og destruering av cytostatika skal overholdes:
- Personalet skal være opplært i å rekonstituere legemidlet.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personell som håndterer dette legemidlet under rekonstitueringen skal bruke beskyttelsesklær, inklusive maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkl. hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning.
- Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Hycamtin 0,25 mg

Hycamtin 1 mg

harde kapsler
topotekan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplvere bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. **Hva Hycamtin er og hva det brukes mot**
2. **Hva du må vite før du bruker Hycamtin**
3. **Hvordan du bruker Hycamtin**
4. **Mulige bivirkninger**
5. **Hvordan du oppbevarer Hycamtin**
6. **Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

1. Hva Hycamtin er og hva det brukes mot

Hycamtin hjelper til med å bryte ned svulster.

Hycamtin brukes til å behandle:
- **småcellet lungekreft** som har kommet tilbake etter cellegiftbehandling.

Legen din vil avgjøre sammen med deg om behandlingen med Hycamtin vil være bedre enn videre behandling med cellegift- du fikk i første omgang.

2. Hva du må vite før du bruker Hycamtin

Bruk ikke Hycamtin:
- **dersom du er allergisk** (*overfølsom*) overfor topotekan eller noen av de andre innholdsstoffene i Hycamtin (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du ammer.**
- **dersom blodnivåene dine er for lave.** Legen din vil fortelle deg dette, basert på resultatene fra dine siste blodprøver.

→ **Informer legen din** hvis noe av dette gjelder deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Hycamtin
Legen din bør vite følgende før du bruker denne medisinen:
- **om du har nyre- eller leverproblemer.** Hycamtin-dosen må da kanskje justeres.

- **om du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.**
- **om du planlegger å bli far til et barn.**

Hycamtin kan skade et barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandling. Du må bruke sikker prevensjon. Spør legen din om råd.
→ **Informer legen din** hvis noe av dette gjelder deg.

Andre legemidler og Hycamtin
Fortell legen din dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler eller andre reseptfrie legemidler.

Det kan være økt sjanse for at du opplever bivirkninger dersom du samtidig behandles med ciklosporin A. Du vil få nøye oppfølging mens du tar disse to medisinene.

Du må huske å informere legen din dersom du begynner å bruke andre legemidler under behandling med Hycamtin.

Inntak av Hycamtin sammen med mat og drikke
Det finnes ingen kjent påvirkning mellom Hycamtin og alkohol. Likevel bør du undersøke med legen din om inntak av alkohol er tilrådelig for deg.
Hycamtin kapsler kan tas med eller uten mat.
Kapselen(e) må svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.

Graviditet og amming
Hycamtin anbefales ikke under graviditet. Det kan skade et barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandling. Du må bruke sikker prevensjon. Rådfør deg med legen din. Du skal ikke prøve å bli gravid/far til et barn før legen sier det er trygt å gjøre det.

Mannlige pasienter som ønsker å bli far til et barn bør snakke med legen sin om familieplanlegging før behandling. Hvis du blir gravid under behandling, må du informere legen din øyeblikkelig.

Du skal ikke amme hvis du behandles med Hycamtin. Du må ikke begynne å amme igjen før legen sier det er trygt å gjøre det.

Kjøring og bruk av maskiner
Hycamtin kan gi tretthetsfølelse.
Hvis du føler deg trett eller kraftløs skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Hycamtin
Dette legemiddelet inneholder en sporbar mengde av etanol (alkohol).

3. Hvordan du bruker Hycamtin

Bruk alltid Hycamtin nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt alltid lege eller apotek hvis du er usikker.

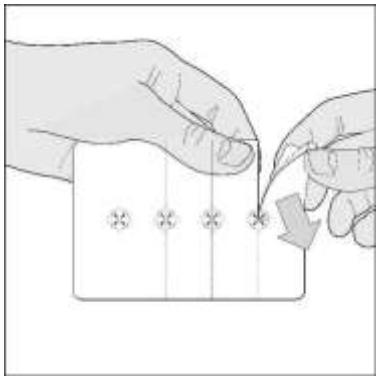
Den dosen (og antall kapsler) av Hycamtin som du behandles med, vil bli beregnet av legen din basert på:
- **din kroppsstørrelse** (overflateareal, målt i kvadratmeter)
- **resultater av blodprøver** tatt før behandlingen
- **hvilken sykdom du behandles for**

Det antallet kapsler legen har bestemt må svelges hele, én gang daglig i 5 dager.
Hycamtin kapsler skal ikke åpnes eller knuses. Dersom kapslene er punktert eller lekker, må du straks vaske hendene grundig med såpe og vann. Dersom du får innholdet i øynene, må du skylle øynene straks med en forsiktig strøm av vann i minst 15 minutter. Kontakt lege/helsepersonell hvis du

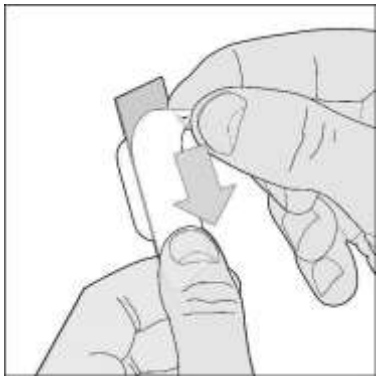
får kapselinnholdet på øyet eller hvis du opplever hudreaksjoner etter at kapselinnholdet har vært i kontakt med hud.

Hvordan du tar ut en kapsel
Disse kapslene leveres i en spesiell barnesikret emballasje.

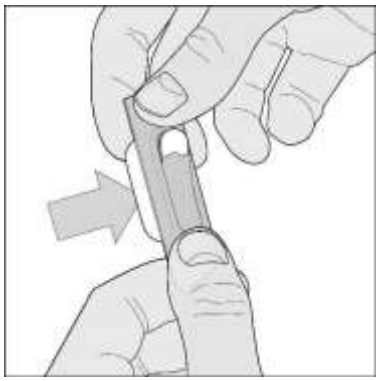
1. **Frigjør en kapsel**: riv langs perforeringen for å separere en kapsel fra remsen.



2. **Dra av det ytre laget:** start i det fargede hjørnet, løft og riv av det ytre laget.



3. **Trykk ut kapselen:** Trykk forsiktig den ene enden av kapselen gjennom folien.



Dersom du tar for mye av Hycamtin
Kontakt en lege eller apotek umiddelbart dersom du har tatt for mange kapsler eller hvis et barn har fått i seg medisinen ved et uhell.

Dersom du har glemt å ta Hycamtin
Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose som planlagt.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Hycamtin forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger: informer legen din om disse
Disse **svært vanlige** bivirkningene kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer som behandles med Hycamtin:

- **Infeksjonssymptomer:** Hycamtin kan redusere antall hvite blodceller og nedsette din motstandsdyktighet mot infeksjon. Dette kan medføre livsfare. Symptomer på dette inkluderer:
  - feber
  - alvorlig nedsatt allmenntilstand
  - lokale symptomer som sår hals eller problemer med urinveiene (for eksempel brennende følelse når du urinerer, som kan være urinveisinfeksjon).
- **Diaré.** Dette kan medføre livsfare. Dersom du har flere enn 3 episoder med diaré per dag bør du kontakte legen din umiddelbart.

Sjeldne tilfeller av smerter i buken, feber og muligens diaré (sjelden med blod) kan være tegn på inflammasjon i tarmen *(colitt)*.

Disse **sjeldne** bivirkningene kan forekomme hos **opp til 1 av 1000 personer** som behandles med Hycamtin:

- **Betennelse i lungene** (*interstitiell lungesykdom*): Du har størst risiko dersom du allerede har en lungesykdom, har fått strålebehandling på lungene, eller tidligere har tatt medisiner som har forårsaket skade på lungene. Symptomer på dette inkluderer:
  - pustebesvær
  - hoste
  - feber.

→ **Kontakt legen din omgående** dersom du får noen symptomer på disse tilstandene da det kan være nødvendig med sykehusinnleggelse.

Svært vanlige bivirkninger
Disse kan forekomme hos **flere enn 1 av 10 personer** som behandles med Hycamtin:

- Generell følelse av å være svak og trett (forbigående *blodmangel*). I noen tilfeller kan du trenge blodoverføring.
- Oftere blåmerker eller blødninger, på grunn av reduksjon av antall celler som levrer seg i blodet. Dette kan føre til alvorlige blødninger fra mindre skader som små sår. Dette kan noen ganger også føre til større alvorlige blødninger. Snakk med legen din for å få råd om hvordan du kan begrense blødningsrisikoen.
- Vekttap og nedsatt appetitt (*anoreksi*); tretthet; kraftløshet
- Kvalme, oppkast.
- Hårtap.

Vanlige bivirkninger
Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 personer** som behandles med Hycamtin:

- Allergiske eller *overfølsomhets*reaksjoner (inkludert utslett).
- Betennelse og sår i munnen, tunge eller tannkjøtt.
- Feber.
- Magesmerter, forstoppelse, fordøyelsesvansker.
- Følelse av å være uvel.
- Kløende følelse.

Mindre vanlige bivirkninger
Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 100 personer** som behandles med Hycamtin:

- Gulaktig hud.

Sjeldne bivirkninger
Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 1000 personer** som behandles med Hycamtin:
- Alvorlige allergiske eller *anafylaktiske* reaksjoner.
- Opphovning på grunn av væskeansamling (*angioødem*).
- Kløende utslett (eller *elveblest*).

Melding av bivirkninger
→ Kontakt **lege eller apotek** dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hycamtin

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Hycamtin etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Oppbevares i kjøleskap (2 ºC – 8 ºC).

Oppbevar blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hycamtin

- **Virkestoff er** topotekan. Hver kapsel inneholder topotekanhydroklorid tilsvarende 0,25 mg eller 1 mg topotekan.
- **Andre innholdsstoffer er:** hydrogenert vegetabilsk olje, glycerolmonostearat, gelatin, titandioksid (E171). 1 mg kapslene inneholder i tillegg rødt jernoksid (E172). Kapslene er printet med sort blekk som inneholder sort jernoksid (E172), skjellakk, vannfri etanol, propylenglykol, isopropanol, butanol, konsentrert ammoniakk løsning og natriumhydroksid.

Hvordan Hycamtin ser ut og innholdet i pakningen

Hycamtin 0,25 mg kapsler er hvite til gulaktig hvit og preget med ”Hycamtin” og ”0.25 mg”.

Hycamtin 1 mg kapsler er rosa og preget med ”Hycamtin” og ”1 mg”.

Hycamtin finnes i pakker som inneholder 10 kapsler med 0,25 mg eller 1 mg topotekan.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannia

Tilvirker:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A, Strada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo di Torrile, Parma, Italia.
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Storbritannia
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

България
Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

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

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

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

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

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

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

Latvija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.