

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg topotecan (som hydroklorid) med ett överskott på 10 %.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Ljusgult till grönaktigt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topotecan som monoterapi är indicerat för behandling av:

- patienter med metastaserande ovarialcancer efter terapivikt med förstahandsterapi eller annan efterföljande terapi.
- patienter med recidiverande småcellig lungcancer (SCLC) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämpligt (se avsnitt 5.1).

Topotecan i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med cervixcancer som recidiverat efter strålbehandling eller för patienter i sjukdomsstadium IVB. Patienter som tidigare exponerats för cisplatin behöver en behandlingsfri period för att kombinationsbehandlingen ska vara berättigad (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Användningen av topotecan ska begränsas till avdelningar som är specialiserade på administrering av cytostatika och ska endast ges under ledning av läkare som har erfarenhet av kemoterapibehandling (se avsnitt 6.6).

Topotecan måste lösas upp och spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

Dosering

Vid användning tillsammans med cisplatin ska hela förskrivarinformationen för cisplatin beaktas.

Före den första behandlingskuren med topotecan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ett trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ och ett hemoglobinvärde på ≥ 90 g/l (efter blodtransfusion om så erfordras).

Ovarial- och småcellig lungcancer

Initial dosering

Den rekommenderade topotecandosen är 1,5 mg/m² kroppsytta/dygn, given som intravenös infusion under 30 minuter en gång dagligen under fem på varandra följande dagar med tre veckors intervall mellan starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortsätta tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fortsatt dosering

Topotecan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytantalet $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivån ≥ 90 g/l (efter blodtransfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotecan med andra läkemedel (t.ex. G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten p g a neutropeni ska dosen reduceras med 0,25 mg/m²/dygn till 1,25 mg/m²/dygn (eller därefter om så krävs ned till 1,0 mg/m²/dygn).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska prövningar avbröt man topotecanbehandlingen om dosen reducerats till 1,0 mg/m² och ytterligare reduktion av dosen var nödvändig för att hantera biverkningarna.

Cervixcancer

Initial dosering

Den rekommenderade dosen av topotecan är 0,75 mg/m²/dygn givet som en 30 minuters intravenös infusion dagligen på dag 1, 2 och 3. Cisplatin ges som en intravenös infusion på dag 1 med dosen 50 mg/m²/dygn, efter topotecandosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i sex omgångar eller till progredierande sjukdom.

Fortsatt dosering

Topotecan ska ej ges igen förrän neutrofilantalet är högre än eller lika med $1,5 \times 10^9/l$, trombocytantalet är högre än eller lika med $100 \times 10^9/l$, och hemoglobinnivån är högre än eller lika med 90 g/l (efter transfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotecan med andra läkemedel (t.ex. G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal mindre än $0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, eller får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten p g a neutropeni, ska dosen reduceras med 20 % till 0,60 mg/m²/dygn för de följande behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till 0,45 mg/m²/dygn).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (ovarial- och småcellig lungcancer)

Det finns inte tillräckligt med data för att ge en rekommendation för patienter med kreatininclearance <20 ml/min. Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den rekommenderade monoterapidosen av topotecan till patienter med ovarial- eller småcellig lungcancer som har ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är 0,75 mg/m²/dygn under fem dagar i följd.

Kombinationsterapi (cervixcancer)

I kliniska studier har behandling med topotecan i kombination med cisplatin för behandling av cervixcancer bara inletts hos patienter med serumkreatinin mindre eller lika med 1,5 mg/dl. Om serumkreatinin överstiger 1,5 mg/dl under kombinationsterapi med topotecan/cisplatin rekommenderas att anvisningar om dosreduktion eller utsättning av cisplatin eftersöks i cisplatinns förskrivarinformation. Om cisplatin sätts ut, så finns det otillräckliga data för fortsatt monoterapi med topotecan till patienter med cervixcancer.

Pediatrisk population

Erfarenhetent från behandling av barn är begränsad, därför kan några rekommendationer angående behandling av barn med Hycamtin inte ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Hycamtin är kontraindicerat till patienter som

- tidigare reagerat med allvarliga överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- ammar (se avsnitt 4.6)
- redan innan första kuren påbörjas har en allvarlig benmärgsdepression med neutrofilantal < 1,5 x 10⁹/l vid baseline och/eller trombocytantal < 100 x 10⁹/l.

4.4 Varningar och försiktighet

Den hematologiska toxiciteten är dosrelaterad och fullständig räkning av blodkroppar inkluderande trombocyter ska göras regelbundet (se avsnitt 4.2).

Liksom för andra cytotoxiska läkemedel kan topotecan orsaka allvarlig myelosuppression. Myelosuppression utmynnande i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (se avsnitt 4.8).

Topotecaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska prövningar med topotecan. Hos patienter med feber, neutropeni och symptom överensstämmande med buksmärta ska eventualiteten för neutropen kolit beaktas.

Topotecan har förknippats med rapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD), i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av torax för strålning och användning av lungtoxiska läkemedel och/eller kolonistimulerande faktorer. Patienter bör övervakas med avseende på pulmonära symptom som tyder på ILD (t.ex. hosta, feber, dyspné, och/eller syrebrist) och behandlingen med topotecan ska avbrytas om ny diagnos av ILD bekräftas.

Topotecan som monoterapi och topotecan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av Hycamtin, tex när patienter som har en ökad risk för tumörblödning är aktuella för behandling.

Som förväntat har patienter med dålig allmänstatus (PS > 1) en lägre response rate och en ökad frekvens av komplikationer såsom feber, infektion och sepsis (se avsnitt 4.8). Noggrann bedömning av allmänstatus när behandling ges är viktigt för att säkerställa att patienten inte har försämrat sin allmänstatus till klass 3.

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotecan till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min) eller allvarligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin \geq 10 mg/dl) på grund av cirros. Topotecan rekommenderas ej för användning till dessa patientgrupper.

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotecan 1,5 mg/m² intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotecan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Topotecan hämmar inte humana P450-enzymerna (se avsnitt 5.2). I en intravenös populationsstudie föreföll inte samtidig administrering av granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken för totala topotecan (aktiv och inaktiv form).

När topotecan kombineras med annan kemoterapi kan doserna av vardera läkemedlet behöva reduceras för att förbättra tolerabiliteten. Vid kombination med platinaföreningar ses dock en klart sekvensberoende interaktion beroende på om platinaföreningen ges på dag 1 eller 5 av topotecanbehandlingen. Om antingen cisplatin eller carboplatin ges på dag 1 av topotecanbehandlingen, måste lägre dos ges av vardera läkemedlet för att förbättra tolerabiliteten, jämfört med de doser som kan ges om platinaföreningen ges på dag 5 av topotecanbehandlingen.

När topotecan (0,75 mg/m²/dygn 5 dagar i följd) och cisplatin (60 mg/m²/dygn dag 1) gavs till 13 patienter med ovarialcancer noterades en lätt ökning av AUC (12 %, n=9) och C_{max} (23 %, n=11) dag 5. Att denna ökning skulle ha någon klinisk relevans anses osannolikt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Liksom med all cytotoxisk kemoterapi måste effektiva preventivmetoder användas, även om partnern behandlas med topotecan.

Fertila kvinnor

Topotecan har visats förorsaka embryo-fetal mortalitet och missbildningar i prekliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom med andra cytotoxiska läkemedel kan topotecan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotecan.

Graviditet

Om topotecan används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med topotecan måste patienten varnas för de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Topotecan är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Även om det inte är känt om topotecan utsöndras i modersmjölk ska amning avslutas när behandling med topotecan påbörjas.

Fertilitet

Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har iakttagits i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor (se avsnitt 5.3). Liksom för andra cytotoxiska läkemedel är dock topotecan genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon och använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

I dosfinnande studier omfattande 523 patienter med recidiverande ovarialcancer och 631 patienter med recidiverande småcellig lungcancer fann man att den dosbegränsande toxiciteten för topotecan i monoterapi var hematologisk. Toxiciteten var förutsägbar och reversibel. Det fanns inga tecken på kumulativ hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet.

Biverkningsprofilen för topotecan givet i kombination med cisplatin i kliniska prövningar för cervixcancer överensstämmer med den som setts för topotecan i monoterapi. Den generella hematologiska toxiciteten är lägre hos patienter som behandlas med topotecan i kombination med cisplatin jämfört med topotecan i monoterapi, men högre än för enbart cisplatin.

Ytterligare biverkningar sågs när topotecan gavs i kombination med cisplatin. Dessa händelser sågs dock för cisplatin i monoterapi och kan inte tillskrivas topotecan. Förskrivarinformationen för cisplatin bör studeras för att få en fullständig lista över biverkningar associerade med användning av cisplatin.

Integrerade säkerhetsdata för topotecan i monoterapi presenteras nedan.

Biverkningar är listade nedan efter organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enskilda rapporter samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: febril neutropeni, neutropeni (se Magtarmkanalen), trombocytopeni, anemi, leukopeni

Vanliga: pancytopeni

Ingen känd frekvens: svår blödning (i samband med trombocytopeni)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), förstoppning, buksmärta¹, mukositis

¹Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotecaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: alopeci

Vanliga: klåda

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: anorexi (vilken kan vara allvarlig)

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: infektioner

Vanliga: sepsis²

²dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: feber, asteni, trötthet

Vanliga: sjukdomskänsla

Mycket sällsynta: extravasation³

³Extravasation har rapporterats i mycket sällsynta fall. Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt speciell behandling.

Immunsystemet

Vanliga: överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag.

Sällsynta: anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria

Lever- och gallvägar

Vanliga: hyperbilirubinemi

Incidensen för de biverkningar som listas ovan kan vara högre hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

De frekvenser som härrör till hematologiska och icke-hematologiska biverkningar som listas nedan representerar de biverkningsrapporter som anses vara relaterade till eller möjligen relaterade till behandling med topotecan.

Hematologiska

Neutropeni: Allvarlig (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) sågs hos 55 % av patienterna under behandlingskur 1, varade \geq sju dagar hos 20 % av patienterna och sågs totalt hos 77 % av patienterna (39 % av behandlingarna). I samband med allvarlig neutropeni inträffade feber eller infektion hos 16 % av patienterna under behandlingskur 1, och totalt hos 23 % av patienterna (6 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var nio dagar och mediandurationen var sju dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än sju dagar vid 11 % av behandlingarna. Bland de patienter som behandlades i kliniska prövningar (inkluderande både de med allvarlig neutropeni och de som inte utvecklade allvarlig neutropeni) fick 11 % (4 % av behandlingarna) feber och 26 % (9 % av behandlingarna) infektion. Dessutom utvecklade 5 % av alla patienter som behandlades (1 % av behandlingarna) sepsis (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni: Allvarlig (trombocyter mindre än $25 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (8 % av behandlingarna); måttlig (trombocyter mellan $25,0$ och $50,0 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (15 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och mediandurationen var fem dagar. Transfusion av trombocyter gavs vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande sequelae i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

Anemi: Måttlig till allvarlig (Hb ≤ 80 g/l) hos 37 % av patienterna (14 % av behandlingarna). Transfusion av röda blodkroppar gavs till 52 % av patienterna (21 % av behandlingarna).

Icke-hematologiska

Ofta förekommande icke-hematologiska biverkningar var av gastrointestinal typ såsom illamående (52 %), kräkningar (32 %) och diarré (18 %), förstoppning (9 %) och mukosit (14 %). Incidensen av allvarligt (grad 3 eller 4) illamående, kräkningar, diarré och mukosit var 4, 3, 2 respektive 1 %.

Lätta buksmärter rapporterades också hos 4 % av patienterna.

Trötthet sågs hos ungefär 25 % och asteni hos 16 % av patienterna vid topotecanbehandling. Incidensen av allvarlig (grad 3 eller 4) trötthet och asteni var 3 respektive 3 %.

Total eller uttalad alopeci sågs hos 30 % av patienterna och partiell alopeci hos 15 %.

Andra allvarliga händelser som inträffade hos patienterna och som rapporterades som relaterade eller möjligen relaterade till topotecanbehandling var anorexi (12 %), sjukdomskänsla (3 %) och hyperbilirubinemi (1 %).

Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. I kliniska prövningar har hudutslag rapporterats hos 4 % av patienterna och klåda hos 1,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan intravenöst (upp till 10 gånger av den rekommenderade dosen) och med topotecan-kapslar (upp till 5 gånger av den rekommenderade dosen). De tecken och symtom som observerats vid överdosering stämde överens med de kända biverkningar som associeras med topotecan (se avsnitt 4.8). De primära komplikationerna vid överdosering är benmärgssuppression och mukosit. Dessutom har förhöjda nivåer av leverenzymmer rapporterats vid överdosering med topotecan intravenöst.

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av topotecan. Ytterligare vård ska ges efter kliniskt behov eller enligt rekommendationer från giftinformationscentral, om sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antineoplastiska medel: ATC-kod, L01XX17.

Den antineoplastiska aktiviteten hos topotecan innefattar hämning av topoisomeras-I, ett enzym direkt inblandat i DNA-replikationen eftersom det eliminerar den vridningsspänning som bildas framför den rörliga replikationsgaffeln. Topotecan hämmar topoisomeras-I genom att stabilisera det kovalenta komplexet av enzym och spjälkad DNA-kedja som är en intermediär produkt i den katalytiska mekanismen. Det cellulära resultatet av topotecans hämning av topoisomeras-I är bildning av proteinassocierade enkelsträngsbrott i DNA.

Recidiverande ovarialcancer

I en jämförande studie mellan topotecan och paklitaxel på patienter som tidigare behandlats för ovarialcancer med platinumbaserad kemoterapi (n = 112 respektive 114) erhöles response rate (95 % CI) 20,5 % (13 %, 28 %) jämfört med 14 % (8 %, 20 %) och mediantiden till progression var 19 veckor jämfört med 15 veckor ("hazard ratio" 0,7 [0,6; 1,0]) för topotecan respektive paklitaxel. Mediantiden för överlevnad var 62 veckor för topotecan mot 53 veckor för paklitaxel ("hazard ratio" 0,9 [0,6; 1,3]).

Response rate i hela ovarialcancerprogrammet (n = 392, alla tidigare behandlade med cisplatin eller cisplatin och paklitaxel) var 16 %. Mediantiden till respons i kliniska prövningar var 7,6-11,6 veckor. Hos patienter refraktära mot cisplatinbehandling eller som fick återfall inom 3 månader (n = 186) var response rate 10 %.

Dessa data ska bedömas i relation till läkemedlets totala säkerhetsprofil, i synnerhet den viktiga hematologiska toxiciteten (se avsnitt 4.8).

En kompletterande retrospektiv analys utfördes på data från 523 patienter med recidiv av ovarialcancer. Totalt observerades 87 fall av fullständig och partiell respons, varav 13 av dessa uppträdde under behandlingskur 5 och 6 och 3 uppträdde därefter. För patienter som fått mer än 6 behandlingsskurer avslutade 91 % studien som planerat eller behandlades tills sjukdomen progredierade medan endast 3 % slutade på grund av biverkningar.

Recidiverande SCLC

I en fas III-studie (studie 478) jämfördes oralt topotecan plus bästa stödjande vård Best Supportive Care (BSC) (n=71) med enbart BSC (n=70) till patienter som fått recidiv efter förstahandsterapi (mediantid till progression [TTP] från förstahandsterapi: 84 dagar för oralt topotecan + BSC, 90 dagar för BSC) och för vilka ytterligare behandling med kemoterapi intravenöst inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöles oralt topotecan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöles enbart BSC (log rank p=0,0104). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöles oralt topotecan plus BSC relativt gruppen som erhöles enbart BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med topotecan + BSC var 25,9 veckor (95 % CI: 18,3, 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % CI: 11,1, 18,6) för patienter som fått enbart BSC (p=0,0104).

Patienternas egna symtomrapporter med användning av en oblindad bedömning visade en bestående trend för symtomfördel för oralt topotecan + BSC.

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotecan jämfört med intravenöst topotecan till patienter som recidiverat ≥ 90 dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (Se tabell 1). Oralt och intravenöst topotecan ledde till en liknande symtomlindring hos patienter med recidiverande känslig SCLC när patienternas egen rapportering på en oblindad symtombedömningskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

Tabell 1. Sammanfattning av överlevnad, behandlingssvar och tid till progression hos SCLC-patienter behandlade med oralt HYCAMTIN eller intravenöst HYCAMTIN

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotecan	Intravenöst topotecan	Oralt topotecan	Intravenöst topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Behandlingssvar (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Skillnad i behandlingssvar (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediantid till progression (veckor) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = Konfidensintervall.

I en annan randomiserad fas III-studie som jämförde i.v. topotecan med cyklofosamid, Adriamycin (doxorubicin) och vincristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var total response rate 24,3 % för topotecan jämfört med 18,3 % för CAV-gruppen. Mediantid till progression var jämförbar mellan de två grupperna (13,3 veckor respektive 12,3 veckor). Mediantid för överlevnad för de två grupperna var 25,0 respektive 24,7 veckor. "Hazard ratio" för överlevnad för i.v. topotecan relativt CAV var 1.04 (95 % CI: 0,78-1,40).

Response rate för topotecan i det kombinerade programmet för småcellig lungcancer (n=480) för patienter med recidiverande sjukdom med känslighet för förstahandsterapi var 20,2 %. Medianöverlevnaden var 30,3 veckor (95 % CI: 27,6, 33,4).

I en patientpopulation med refraktär SCLC (de som inte svarat på förstahandsterapi) var response rate för topotecan 4,0 %.

Cervixcancer

I en randomiserad, jämförande fas III-prövning utförd av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179) jämfördes topotecan plus cisplatin (n=147) med enbart cisplatin (n=146) som behandling av histologiskt bekräftat persistent, recidiverande eller stadium IVB cervixcancer, där botande behandling med kirurgi eller strålning inte ansågs möjlig. Topotecan plus cisplatin visade en statistiskt signifikant vinst i totalöverlevnad jämfört med cisplatin som monoterapi efter korrigering för interimanalyser (Log-rank p=0,033).

Tabell 2 Studieresultat för studie GOG-0179

ITT population		
	cisplatin 50 mg/m² d. 1 q21 d.	cisplatin 50 mg/ m² d. 1 + topotecan 0,75 mg/m² dx3 q21
Överlevnad (månader)	(n =146)	(n = 147)
Median (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rank p-värde	0,033	
Patienter utan tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 46)	(n = 44)
Median (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patienter med tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Hos patienter (n=39) med recidiv inom 180 dagar efter kemoradioterapi med cisplatin, var medianöverlevnaden 4,6 månader (95 % CI: 2,6; 6,1) för kombinationen topotecan plus cisplatin jämfört med 4,5 månader (95 % CI: 2,9; 9,6) för dem som fick enbart cisplatin, med ett hazard ratio på 1,15 (0,59; 2,23). Bland dem (n=102) med recidiv efter 180 dagar var medianöverlevnaden bland dem som fick topotecan plus cisplatin 9,9 månader (95 % CI: 7; 12,6) jämfört med 6,3 månader (95 % CI; 4,9; 9,5) för dem som enbart fick cisplatin, med ett hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrik

Topotecan har också utvärderats i den pediatrika populationen, där dock enbart begränsade effekt- och säkerhetsdata finns tillgängliga.

I en öppen prövning på barn (n=108, åldersintervall: spädbarn till 16 år) med recidiverande eller progredierande solida tumörer gavs topotecan med en startdos på 2,0 mg/m² givet som en 30 minuters infusion i 5 dagar vilket upprepades var 3:e vecka i upp till ett år beroende på behandlingssvar. Tumörtyperna som inkluderades var Ewings sarkom/primitiv neuroektodermal tumör, neuroblastom, osteoblastom och rbdomyosarkom. Antitumoral aktivitet kunde främst visas hos patienter med neuroblastom. Topotecans toxicitet hos pediatrika patienter med recidiverande och refraktära solida tumörer liknade den som historiskt setts hos vuxna patienter. I denna studie erhöll 46 (43 %) patienter G-CSF under 192 (42,1 %) behandlingar; 65 (60 %) fick transfusion med röda blodkroppar och 50 (46 %) fick trombocyter under 139 respektive 159 behandlingar (30,5 % och 34,9 %). Baserat på

dosbegränsande toxicitet med myelosuppression låg den maximalt tolererbara dosen (MTD) vid 2,0 mg/m²/dygn med G-CSF och 1,4 mg/m²/dygn utan G-CSF i en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter med refraktära solida tumörer (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av topotecan med doser på 0,5 till 1,5 mg/m², givet som en 30 minuters infusion dagligen i fem dagar, visade topotecan hög plasmaclearance på 62 l/h (SD 22), vilket motsvarar cirka 2/3 av leverblodflödet. Topotecan hade också hög distributionsvolym, cirka 132 l (SD 57) samt en relativt kort halveringstid på 2-3 timmar. En jämförelse av farmakokinetiska parametrar visade ingen förändring i farmakokinetiken under de 5 doseringsdagarna. Ytan under kurvan ökade ungefär i proportion till dosen. Det sker en liten eller ingen ackumulering av topotecan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av PK efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotecan till plasmaproteiner är låg (35 %) och distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

Topotecans elimination har endast delvis utretts hos människa. En viktig elimineringsväg för topotecan är hydrolys av laktoringen så att ett karboxylat med öppen ring bildas.

Metabolism utgör < 10 % av elimineringen av topotecan. En N-desmetylm metabolit, som visade motsvarande eller mindre aktivitet än modersubstansen i ett cellbaserat test, har återfunnits i urin, plasma och feces. Medelvärdet för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans var mindre än 10 % för både totalt topotecan och topotecanlaktone. En O-glukuronideringsmetabolit av topotecan och N-desmetyltopotecan har identifierats i urinen.

Efter 5 dagliga doser av topotecan kunde totalt 71 till 76 % av den administrerade i.v.-dosen återfinnas som läkemedelsrelaterat material. Cirka 51 % utsöndrades som totalt topotecan och 3 % utsöndrades som N-desmetyltopotecan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotecan utgjorde 18 % medan N-desmetyltopotecan eliminerades fekal till 1,7 %. Totalt utgjorde N-desmetylm metaboliten i medeltal mindre än 7 % (4-9 %) av totalt läkemedelsrelaterat material i urin och feces. Topotecan-O-glucuronid och N-desmetyltopotecan-O-glucuronid i urinen var mindre än 2,0 %.

In vitro-data med humana levermikrosomer tyder på att små mängder N-desmetylerat topotecan bildas. *In vitro* hämmar topotecan varken P450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A, eller de cytosoliska enzymerna dihydropyrimidin eller xantinoxidas.

Topotecans clearance var lägre på dag 5 jämfört med dag 1 (19,1 l/h/m² jämfört med 21,3 l/h/m² [n=9]) när det gavs tillsammans med cisplatin (cisplatin dag 1, topotecan dag 1 till 5) (se avsnitt 4.5).

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) minskade till ungefär 67 % jämfört med en kontrollgrupp av patienter. Halveringstiden för topotecan ökade med ungefär 30 % men ingen tydlig förändring av distributionsvolymen sågs. Plasmaclearance för totala topotecan (aktiv och inaktiv form) hos patienter med nedsatt leverfunktion minskade bara med ungefär 10 % jämfört med kontrollgruppen.

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 41-60 ml/min) minskade till ungefär 67 % jämfört med kontrollgruppens patienter. Distributionsvolymen var något lägre och därmed ökade halveringstiden med endast 14 %. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion reducerades plasmaclearance till 34 % av värdet hos kontrollpatienter. Den genomsnittliga halveringstiden ökade från 1,9 timmar till 4,9 timmar.

I en populationsstudie hade ett antal faktorer såsom ålder, vikt och ascites ingen signifikant effekt på clearance för totala topotecan (aktiv och inaktiv form).

Pediatrik

Topotecans farmakokinetik utvärderades i 2 studier med topotecan givet som en 30-minuters infusion under 5 dagar. I ena studien studerades dosintervallet 1,4 mg/m² till 2,4 mg/m² hos barn (i åldrarna 2 till 12 år, n=18), ungdomar (i åldrarna 12 till 16 år, n=9) och unga vuxna (i åldrarna 16 till 21 år, n=9) med behandlingsresistenta solida tumörer. I den andra studien studerades dosintervallet 2,0 mg/m² till 5,2 mg/m² hos barn (n=8), ungdomar (n=3) och unga vuxna (n=3) med leukemi. I dessa studier sågs inga uppenbara skillnader mellan topotecans farmakokinetik hos barn, ungdomar och unga vuxna patienter med solida tumörer eller leukemi. Data är dock alltför begränsade för att kunna dra några definitiva slutsatser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Till följd av verkningsmekanismen är topotecan genotoxiskt för mammalieceller (lymfoceller hos möss och humana lymfocyter) *in vitro* samt benmärgsceller hos möss *in vivo*. Topotecan visades också orsaka embryofetal mortalitet givet till råttor och kanin.

I studier av reproduktivitetstoxicitet med topotecan hos råttor sågs ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet. Hos honor iaktogs dock superovulation och något ökad pre-implantationsförlust.

Den carcinogena potentialen hos topotecan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vinsyra (E334)
Mannitol (E421)
Saltsyra (E507)
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska
3 år.

Beredd lösning och utspädd lösning

Produkten bör användas omedelbart efter upplösning eftersom den inte innehåller något antibakteriellt konserveringsmedel. Om upplösning och spädning sker med strikt aseptisk teknik (t.ex. i LAF-bänk) ska produkten användas (infusionen avslutas) inom 12 timmar vid förvaring i rumstemperatur eller inom 24 timmar om den förvaras vid 2 - 8°C efter att injektionsflaskan punkterats första gången.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HYCAMTIN 1 mg tillhandahålls i 5 ml injektionsflaska av glas (typ I) med 13 mm grå butylgummipropp och 13 mm aluminiumförslutning med avtagbar plastkapsyl. HYCAMTIN 1 mg är tillgängligt i kartonger med 1 injektionsflaska och 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

HYCAMTIN 1 mg i injektionsflaska ska lösas upp i 1.1 ml vatten för injektionsvätskor. Eftersom HYCAMTIN innehåller ett överskott på 10 %, ger den klara, beredda lösningen, som till färgen är gul till gulgrön, 1 mg per ml av topotecan. Ytterligare spädning av den beredda lösningen med lämplig volym av antingen natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml eller glukos infusionsvätska 50 mg/ml fordras för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

Det normala tillvägagångssättet ska tillämpas för korrekt hantering och kassering av cytostatika, nämligen:

- Personalen ska vara tränad att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
- Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora kvantiteter vatten.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Injektionsflaskor 1 mg:
5 injektionsflaskor EU/1/96/027/004
1 injektionsflaska EU/1/96/027/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännande: 12/11/1996
Förnyat godkännande: 13/11/2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 4 mg topotecan (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Ljuscult till grönaktigt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topotecan som monoterapi är indicerat för behandling av:

- patienter med metastaserande ovarialcancer efter terapivikt med förstahandsterapi eller annan efterföljande terapi.
- patienter med recidiverande småcellig lungcancer (SCLC) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämpligt (se avsnitt 5.1).

Topotecan i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med cervixcancer som recidiverat efter strålbehandling eller för patienter i sjukdomsstadium IVB. Patienter som tidigare exponerats för cisplatin behöver en behandlingsfri period för att kombinationsbehandlingen ska vara berättigad (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Användningen av topotecan ska begränsas till avdelningar som är specialiserade på administrering av cytostatika och ska endast ges under ledning av läkare som har erfarenhet av kemoterapibehandling (se avsnitt 6.6).

Topotecan måste lösas upp och spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

Dosering

Vid användning tillsammans med cisplatin ska hela förskrivarinformationen för cisplatin beaktas.

Före den första behandlingsskuren med topotecan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ett trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ och ett hemoglobinvärde på $\geq 90 \text{ g/l}$ (efter blodtransfusion om så erfordras).

Ovarial- och småcellig lungcancer

Initial dosering

Den rekommenderade topotecandosen är 1,5 mg/m² kroppsytta/dygn, given som intravenös infusion under 30 minuter en gång dagligen under fem på varandra följande dagar med tre veckors intervall mellan starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortsätta tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fortsatt dosering

Topotecan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytantalet $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivån ≥ 90 g/l (efter blodtransfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotecan med andra läkemedel (t.ex. G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten p g a neutropeni ska dosen reduceras med 0,25 mg/m²/dygn till 1,25 mg/m²/dygn (eller därefter om så krävs ned till 1,0 mg/m²/dygn)

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska prövningar avbröt man topotecanbehandlingen om dosen reducerats till 1,0 mg/m² och ytterligare reduktion av dosen var nödvändig för att hantera biverkningarna.

Cervixcancer

Initial dosering

Den rekommenderade dosen av topotecan är 0,75 mg/m²/dygn givet som en 30 minuters intravenös infusion dagligen på dag 1, 2 och 3. Cisplatin ges som en intravenös infusion på dag 1 med dosen 50 mg/m²/dygn, efter topotecandosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i sex omgångar eller till progredierande sjukdom.

Fortsatt dosering

Topotecan ska ej ges igen förrän neutrofilantalet är högre än eller lika med $1,5 \times 10^9/l$, trombocytantalet är högre än eller lika med $100 \times 10^9/l$, och hemoglobinnivån är högre än eller lika med 90 g/l (efter transfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotecan med andra läkemedel (t.ex. G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal mindre än $0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, eller får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten p g a neutropeni, ska dosen reduceras med 20 % till 0,60 mg/m²/dygn för de följande behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till 0,45 mg/m²/dygn).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (ovarial- och småcellig lungcancer)

Det finns inte tillräckligt med data för att ge en rekommendation för patienter med kreatininclearance < 20 ml/min. Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den rekommenderade monoterapidosen av topotecan till patienter med ovarial- eller småcellig lungcancer som har ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är 0,75 mg/m²/dygn under fem dagar i följd.

Kombinationsterapi (cervixcancer)

I kliniska studier har behandling med topotecan i kombination med cisplatin för behandling av cervixcancer bara inletts hos patienter med serumkreatinin mindre eller lika med 1,5 mg/dl. Om serumkreatinin överstiger 1,5 mg/dl under kombinationsterapi med topotecan/cisplatin rekommenderas att anvisningar om dosreduktion eller utsättning av cisplatin eftersöks i cisplatinens förskrivarinformation. Om cisplatin sätts ut, så finns det otillräckliga data för fortsatt monoterapi med topotecan till patienter med cervixcancer.

Pediatrisk population

Erfarenheten från behandling av barn är begränsad, därför kan några rekommendationer angående behandling av barn med Hycamtin inte ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Hycamtin är kontraindicerat till patienter som

- tidigare reagerat med allvarliga överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- ammar (se avsnitt 4.6)
- redan innan första kuren påbörjas har en allvarlig benmärgsdepression med neutrofilantal $< 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline och/eller trombocytantal $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

Den hematologiska toxiciteten är dosrelaterad och fullständig räkning av blodkroppar inkluderande trombocyter ska göras regelbundet (se avsnitt 4.2).

Liksom för andra cytotoxiska läkemedel kan topotecan orsaka allvarlig myelosuppression. Myelosuppression utmynnande i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (se avsnitt 4.8).

Topotecaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska prövningar med topotecan. Hos patienter med feber, neutropeni och symtom överensstämmande med buksmärta ska eventualiteten för neutropen kolit beaktas.

Topotecan har förknippats med rapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD), i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av torax för strålning och användning av lungtoxiska läkemedel och/eller kolonistimulerande faktorer. Patienter bör övervakas med avseende på pulmonära symtom som tyder på ILD (t.ex. hosta, feber, dyspné, och/eller syrebrist) och behandlingen med topotecan ska avbrytas om ny diagnos av ILD bekräftas.

Topotecan som monoterapi och topotecan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av Hycamtin, tex när patienter som har en ökad risk för tumörblödning är aktuella för behandling.

Som förväntat har patienter med dålig allmänstatus (PS > 1) en lägre response rate och en ökad frekvens av komplikationer såsom feber, infektion och sepsis (se avsnitt 4.8). Noggrann bedömning av allmänstatus när behandling ges är viktigt för att säkerställa att patienten inte har försämrat sin allmänstatus till klass 3.

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotecan till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) eller allvarligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund av cirros. Topotecan rekommenderas ej för användning till dessa patientgrupper.

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotecan 1,5 mg/m² intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotecan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Topotecan hämmar inte humana P450-enzymerna (se avsnitt 5.2). I en intravenös populationsstudie föreföll inte samtidig administrering av granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken för totala topotecan (aktiv och inaktiv form).

När topotecan kombineras med annan kemoterapi kan doserna av vardera läkemedlet behöva reduceras för att förbättra tolerabiliteten. Vid kombination med platinaföreningar ses dock en klart sekvensberoende interaktion beroende på om platinaföreningen ges på dag 1 eller 5 av topotecanbehandlingen. Om antingen cisplatin eller carboplatin ges på dag 1 av topotecanbehandlingen, måste en lägre dos ges av vardera läkemedlet för att förbättra tolerabiliteten, jämfört med de doser som kan ges om platinaföreningen ges på dag 5 av topotecanbehandlingen.

När topotecan (0,75 mg/m²/dygn 5 dagar i följd) och cisplatin (60 mg/m²/dygn dag 1) gavs till 13 patienter med ovarialcancer noterades en lätt ökning av AUC (12 %, n=9) och C_{max} (23 %, n=11) dag 5. Att denna ökning skulle ha någon klinisk relevans anses osannolikt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Liksom med all cytotoxisk kemoterapi måste effektiva preventivmetoder användas, även om partnern behandlas med topotecan.

Fertila kvinnor

Topotecan har visats förorsaka embryo-fetal mortalitet och missbildningar i pre-kliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom med andra cytotoxiska läkemedel kan topotecan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotecan.

Graviditet

Om topotecan används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med topotecan måste patienten varnas för de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Topotecan är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Även om det inte är känt om topotecan utsöndras i modersmjölk ska amning avslutas när behandling med topotecan påbörjas.

Fertilitet

Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har iakttagits i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor (se avsnitt 5.3). Liksom för andra cytotoxiska läkemedel är dock topotecan genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon och använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

I dosfinnande studier omfattande 523 patienter med recidiverande ovarialcancer och 631 patienter med recidiverande småcellig lungcancer fann man att den dosbegränsande toxiciteten för topotecan i monoterapi var hematologisk. Toxiciteten var förutsägbar och reversibel. Det fanns inga tecken på kumulativ hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet.

Biverkningsprofilen för topotecan givet i kombination med cisplatin i kliniska prövningar för cervixcancer överensstämmer med den som setts för topotecan i monoterapi. Den generella hematologiska toxiciteten är lägre hos patienter som behandlas med topotecan i kombination med cisplatin jämfört med topotecan i monoterapi, men högre än för enbart cisplatin.

Ytterligare biverkningar sågs när topotecan gavs i kombination med cisplatin. Dessa händelser sågs dock för cisplatin i monoterapi och kan inte tillskrivas topotecan. Förskrivarinformationen för cisplatin bör studeras för att få en fullständig lista över biverkningar associerade med användning av cisplatin.

Integrerade säkerhetsdata för topotecan i monoterapi presenteras nedan.

Biverkningar är listade nedan efter organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), inklusive enskilda rapporter samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: febril neutropeni, neutropeni (se Magtarmkanalen), trombocytopeni, anemi, leukopeni

Vanliga: pancytopeni

Ingen känd frekvens: svår blödning (i samband med trombocytopeni)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), förstoppning, buksmärta¹ och mukositis.

¹Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotecaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: alopeci

Vanliga: klåda

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: anorexi (vilken kan vara allvarlig)

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: infektioner

Vanliga: Sepsis²

²dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: feber, asteni, trötthet

Vanliga: sjukdomskänsla

Mycket sällsynta: extravasation³

³Extravasation har rapporterats i mycket sällsynta fall. Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt speciell behandling.

Immunsystemet

Vanliga: överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag

Sällsynta: anafylaktisk reaktion, angioneurotiskt ödem, urticaria

Lever- och gallvägar

Vanliga: hyperbilirubinemi

Incidensen för de biverkningar som listas ovan kan vara högre hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

De frekvenser som härrör till hematologiska och icke-hematologiska biverkningar som listas nedan representerar de biverkningsrapporter som anses vara relaterade till eller möjligen relaterade till behandling med topotecan.

Hematologiska

Neutropeni: Allvarlig, (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) sågs hos 55 % av patienterna under behandlingskur 1, varade \geq sju dagar hos 20 % av patienterna och sågs totalt hos 77 % av patienterna (39 % av behandlingarna). I samband med allvarlig neutropeni inträffade feber eller infektion hos 16 % av patienterna under behandlingskur 1, och totalt hos 23 % av patienterna (6 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var nio dagar och mediandurationen var sju dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än sju dagar vid 11 % av behandlingarna. Bland de patienter som behandlades i kliniska prövningar (inkluderande både de med allvarlig neutropeni och de som inte utvecklade allvarlig neutropeni) fick 11 % (4 % av behandlingarna) feber och 26 % (9 % av behandlingarna) infektion. Dessutom utvecklade 5 % av alla patienter som behandlades (1 % av behandlingarna) sepsis (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni: Allvarlig (trombocyter mindre än $25 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (8 % av behandlingarna); måttlig (trombocyter mellan $25,0$ och $50,0 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (15 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och mediandurationen var fem dagar. Transfusion av trombocyter gavs vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande sequelae i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

Anemi: Måttlig till allvarlig (Hb ≤ 80 g/l) hos 37 % av patienterna (14 % av behandlingarna). Transfusion av röda blodkroppar gavs till 52 % av patienterna (21 % av behandlingarna).

Icke-hematologiska

Ofta förekommande icke-hematologiska biverkningar var av gastrointestinal typ såsom illamående (52 %), kräkningar (32 %) och diarré (18 %), förstoppning (9 %) och mukosit (14 %). Incidensen av allvarligt (grad 3 eller 4) illamående, kräkningar, diarré och mukosit var 4, 3, 2 respektive 1 %.

Lätta buksmärter rapporterades också hos 4 % av patienterna.

Trötthet sågs hos ungefär 25 % och asteni hos 16 % av patienterna vid topotecanbehandling. Incidensen av allvarlig (grad 3 eller 4) trötthet och asteni var 3 respektive 3 %.

Total eller uttalad alopeci sågs hos 30 % av patienterna och partiell alopeci hos 15 %.

Andra allvarliga händelser som inträffade hos patienterna och som rapporterades som relaterade eller möjligen relaterade till topotecanbehandling var anorexi (12 %), sjukdomskänsla (3 %) och hyperbilirubinemi (1 %).

Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. I kliniska prövningar har hudutslag rapporterats hos 4 % av patienterna och klåda hos 1,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan intravenöst (upp till 10 gånger av den rekommenderade dosen) och med topotecan-kapslar (upp till 5 gånger av den rekommenderade dosen). De tecken och symtom som observerats vid överdosering stämde överens med de kända biverkningar som associeras med topotecan (se avsnitt 4.8). De primära komplikationerna vid överdosering är benmärgssuppression och mukosit. Dessutom har förhöjda nivåer av leverenzymmer rapporterats vid överdosering med topotecan intravenöst.

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av topotecan. Ytterligare vård ska ges efter kliniskt behov eller enligt rekommendationer från giftinformationscentral, om sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX17.

Den antineoplastiska aktiviteten hos topotecan innefattar hämning av topoisomeras-I, ett enzym direkt inblandat i DNA-replikationen eftersom det eliminerar den vridningsspänning som bildas framför den rörliga replikationsgaffeln. Topotecan hämmar topoisomeras-I genom att stabilisera det kovalenta komplexet av enzym och spjälkad DNA-kedja som är en intermediär produkt i den katalytiska mekanismen. Det cellulära resultatet av topotecans hämning av topoisomeras-I är bildning av proteinassocierade enkelsträngsbrott i DNA.

Recidiverande ovarialcancer

I en jämförande studie mellan topotecan och paklitaxel på patienter som tidigare behandlats för ovarialcancer med platinumbaserad kemoterapi (n = 112 respektive 114) erhöles response rate (95 % CI) 20,5 % (13 %, 28 %) jämfört med 14 % (8 %, 20 %) och mediantiden till progression var 19 veckor jämfört med 15 veckor ("hazard ratio" 0,7 [0,6; 1,0]) för topotecan respektive paklitaxel. Mediantiden för överlevnad var 62 veckor för topotecan mot 53 veckor för paklitaxel ("hazard ratio" 0,9 [0,6; 1,3]).

Response rate i hela ovarialcancerprogrammet (n = 392, alla tidigare behandlade med cisplatin eller cisplatin och paklitaxel) var 16 %. Mediantiden till respons i kliniska prövningar var 7,6-11,6 veckor. Hos patienter refraktära mot cisplatinbehandling eller som fick återfall inom 3 månader (n = 186) var response rate 10 %.

Dessa data ska bedömas i relation till läkemedlets totala säkerhetsprofil, i synnerhet den viktiga hematologiska toxiciteten (se avsnitt 4.8).

En kompletterande retrospektiv analys utfördes på data från 523 patienter med recidiv av ovarialcancer. Totalt observerades 87 fall av fullständig och partiell respons, varav 13 av dessa uppträdde under behandlingskur 5 och 6 och 3 uppträdde därefter. För patienter som fått mer än 6 behandlingsskurer avslutade 91 % studien som planerat eller behandlades tills sjukdomen progredierade medan endast 3 % slutade på grund av biverkningar.

Recidiverande SCLC

I en fas III-studie (studie 478) jämfördes oralt topotecan plus bästa stödjande vård Best Supportive Care (BSC) (n=71) med enbart BSC (n=70) till patienter som fått recidiv efter förstahandsterapi (mediantid till progression [TTP] från förstahandsterapi: 84 dagar för oralt topotecan + BSC, 90 dagar för BSC) och för vilka ytterligare behandling med kemoterapi intravenöst inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöles oralt topotecan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöles enbart BSC (log rank p=0,0104). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöles oralt topotecan plus BSC relativt gruppen som erhöles enbart BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med topotecan + BSC var 25,9 veckor (95 % CI: 18,3, 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % CI: 11,1, 18,6) för patienter som fått enbart BSC (p=0,0104).

Patienternas egna symtomrapporter med användning av en oblindad bedömning visade en bestående trend för symtomfördel för oralt topotecan + BSC.

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotecan jämfört med intravenöst topotecan till patienter som recidiverat ≥ 90 dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (Se tabell 1). Oralt och intravenöst topotecan ledde till en liknande symtomlindring hos patienter med recidiverande känslig SCLC när patienternas egen rapportering på en oblindad symtombedömningskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

Tabell 1. Sammanfattning av överlevnad, behandlingssvar och tid till progression hos SCLC-patienter behandlade med oralt HYCAMTIN eller intravenöst HYCAMTIN

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotecan	Intravenöst topotecan	Oralt topotecan	Intravenöst topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Behandlingssvar (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Skillnad i behandlingssvar (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediantid till progression (veckor) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = Konfidensintervall.

I en annan randomiserad fas III-studie som jämförde i.v. topotecan med cyklofosamid, Adriamycin (doxorubicin) och vincristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var total response rate 24,3 % för topotecan jämfört med 18,3 % för CAV-gruppen. Mediantid till progression var jämförbar mellan de två grupperna (13,3 veckor respektive 12,3 veckor). Mediantid för överlevnad för de två grupperna var 25,0 respektive 24,7 veckor. "Hazard ratio" för överlevnad för i.v. topotecan relativt CAV var 1.04 (95 % CI: 0,78-1,40).

Response rate för topotecan i det kombinerade programmet för småcellig lungcancer (n=480) för patienter med recidiverande sjukdom med känslighet för förstahandsterapi var 20,2 %. Medianöverlevnaden var 30,3 veckor (95 % CI: 27,6, 33,4).

I en patientpopulation med refraktär SCLC (de som inte svarat på förstahandsterapi) var response rate för topotecan 4,0 %.

Cervixcancer

I en randomiserad, jämförande fas III-prövning utförd av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179) jämfördes topotecan plus cisplatin (n=147) med enbart cisplatin (n=146) som behandling av histologiskt bekräftat persistent, recidiverande eller stadium IVB cervixcancer, där botande behandling med kirurgi eller strålning inte ansågs möjlig. Topotecan plus cisplatin visade en statistiskt signifikant vinst i totalöverlevnad jämfört med cisplatin som monoterapi efter korrigering för interimanalyser (Log-rank p=0,033).

Tabell 2 Studieresultat för studie GOG-0179

ITT population		
	cisplatin 50 mg/m² d. 1 q21 d.	cisplatin 50 mg/ m² d. 1 + topotecan 0,75 mg/m² dx3 q21
Överlevnad (månader)	(n =146)	(n = 147)
Median (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rank p-värde	0,033	
Patienter utan tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 46)	(n = 44)
Median (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patienter med tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Hos patienter (n=39) med recidiv inom 180 dagar efter kemoradioterapi med cisplatin, var medianöverlevnaden 4,6 månader (95 % CI: 2,6; 6,1) för kombinationen topotecan plus cisplatin jämfört med 4,5 månader (95 % CI: 2,9; 9,6) för dem som fick enbart cisplatin, med ett hazard ratio på 1,15 (0,59; 2,23). Bland dem (n=102) med recidiv efter 180 dagar var medianöverlevnaden bland dem som fick topotecan plus cisplatin 9,9 månader (95 % CI: 7; 12,6) jämfört med 6,3 månader (95 % CI; 4,9; 9,5) för dem som enbart fick cisplatin, med ett hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrik

Topotecan har också utvärderats i den pediatrika populationen, där dock enbart begränsade effekt- och säkerhetsdata finns tillgängliga.

I en öppen prövning på barn (n=108, åldersintervall: spädbarn till 16 år) med recidiverande eller progredierande solida tumörer gavs topotecan med en startdos på 2,0 mg/m² givet som en 30 minuters infusion i 5 dagar vilket upprepades var 3:e vecka i upp till ett år beroende på behandlingssvar. Tumörtyperna som inkluderades var Ewings sarkom/primitiv neuroektodermal tumör, neuroblastom, osteoblastom och rabdomyosarkom. Antitumoral aktivitet kunde främst visas hos patienter med neuroblastom. Topotecans toxicitet hos pediatrika patienter med recidiverande och refraktära solida tumörer liknade den som historiskt setts hos vuxna patienter. I denna studie erhöll 46 (43 %) patienter G-CSF under 192 (42,1 %) behandlingar; 65 (60 %) fick transfusion med röda blodkroppar och 50 (46 %) fick trombocyter under 139 respektive 159 behandlingar (30,5 % och 34,9 %). Baserat på

dosbegränsande toxicitet med myelosuppression låg den maximalt tolererbara dosen (MTD) vid 2,0 mg/m²/dygn med G-CSF och 1,4 mg/m²/dygn utan G-CSF i en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter med refraktära solida tumörer (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av topotecan med doser på 0,5 till 1,5 mg/m², givet som en 30 minuters infusion dagligen i fem dagar, visade topotecan hög plasmaclearance på 62 l/h (SD 22), vilket motsvarar cirka 2/3 av leverblodflödet. Topotecan hade också hög distributionsvolym, cirka 132 l (SD 57) samt en relativt kort halveringstid på 2-3 timmar. En jämförelse av farmakokinetiska parametrar visade ingen förändring i farmakokinetiken under de 5 doseringsdagarna. Ytan under kurvan ökade ungefär i proportion till dosen. Det sker en liten eller ingen ackumulering av topotecan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av PK efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotecan till plasmaproteiner är låg (35 %) och distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

Topotecans elimination har endast delvis utretts hos människa. En viktig elimineringsväg för topotecan är hydrolys av laktoringen så att ett karboxylat med öppen ring bildas.

Metabolism utgör < 10 % av elimineringen av topotecan. En N-desmetylm metabolit, som visade motsvarande eller mindre aktivitet än moderssubstansen i ett cellbaserat test, har återfunnits i urin, plasma och feces. Medelvärdet för förhållandet mellan AUC för metabolit och moderssubstans var mindre än 10 % för både totalt topotecan och topotecanlaktone. En O-glukuronideringsmetabolit av topotecan och N-desmetyltopotecan har identifierats i urinen.

Efter 5 dagliga doser av topotecan kunde totalt 71 till 76 % av den administrerade i.v.-dosen återfinnas som läkemedelsrelaterat material. Cirka 51 % utsöndrades som totalt topotecan och 3 % utsöndrades som N-desmetyltopotecan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotecan utgjorde 18 % medan N-desmetyltopotecan eliminerades fekal till 1,7 %. Totalt utgjorde N-desmetylm metaboliten i medeltal mindre än 7 % (4-9 %) av totalt läkemedelsrelaterat material i urin och feces. Topotecan-O-glucuronid och N-desmetyltopotecan-O-glucuronid i urinen var mindre än 2,0 %.

In vitro-data med humana levermikrosomer tyder på att små mängder N-desmetylerat topotecan bildas. *In vitro* hämmar topotecan varken P450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A, eller de cytosoliska enzymerna dihydropyrimidin eller xantinoxidas.

Topotecans clearance var lägre på dag 5 jämfört med dag 1 (19,1 l/h/m² jämfört med 21,3 l/h/m² [n=9]) när det gavs tillsammans med cisplatin (cisplatin dag 1, topotecan dag 1 till 5) (se avsnitt 4.5).

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) minskade till ungefär 67 % jämfört med en kontrollgrupp av patienter. Halveringstiden för topotecan ökade med ungefär 30 % men ingen tydlig förändring av distributionsvolymen sågs. Plasmaclearance för totala topotecan (aktiv och inaktiv form) hos patienter med nedsatt leverfunktion minskade bara med ungefär 10 % jämfört med kontrollgruppen.

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 41-60 ml/min) minskade till ungefär 67 % jämfört med kontrollgruppens patienter. Distributionsvolymen var något lägre och därmed ökade halveringstiden med endast 14 %. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion reducerades plasmaclearance till 34 % av värdet hos kontrollpatienter. Den genomsnittliga halveringstiden ökade från 1,9 timmar till 4,9 timmar.

I en populationsstudie hade ett antal faktorer såsom ålder, vikt och ascites ingen signifikant effekt på clearance för totala topotecan (aktiv och inaktiv form).

Pediatrik

Topotecans farmakokinetik utvärderades i 2 studier med topotecan givet som en 30-minuters infusion under 5 dagar. I ena studien studerades dosintervallet 1,4 mg/m² till 2,4 mg/m² hos barn (i åldrarna 2 till 12 år, n=18), ungdomar (i åldrarna 12 till 16 år, n=9) och unga vuxna (i åldrarna 16 till 21 år, n=9) med behandlingsresistenta solida tumörer. I den andra studien studerades dosintervallet 2,0 mg/m² till 5,2 mg/m² hos barn (n=8), ungdomar (n=3) och unga vuxna (n=3) med leukemi. I dessa studier sågs inga uppenbara skillnader mellan topotecans farmakokinetik hos barn, ungdomar och unga vuxna patienter med solida tumörer eller leukemi. Data är dock alltför begränsade för att kunna dra några definitiva slutsatser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Till följd av verkningsmekanismen är topotecan genotoxiskt för mammalieceller (lymfoceller hos möss och humana lymfocyter) *in vitro* samt benmärgsceller hos möss *in vivo*. Topotecan visades också orsaka embryofetal mortalitet givet till råttor och kanin.

I studier av reproduktivitetstoxicitet med topotecan hos råttor sågs ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet. Hos honor iaktogs dock superovulation och något ökad pre-implantationsförlust.

Den carcinogena potentialen hos topotecan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vinsyra (E334)
Mannitol (E421)
Saltsyra (E507)
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska
3 år.

Beredd lösning och utspädd lösning

Produkten bör användas omedelbart efter upplösning eftersom den inte innehåller något antibakteriellt konserveringsmedel. Om upplösning och spädning sker med strikt aseptisk teknik (t.ex. i LAF-bänk) ska produkten användas (infusionen avslutas) inom 12 timmar vid förvaring i rumstemperatur eller inom 24 timmar om den förvaras vid 2 - 8°C efter att injektionsflaskan punkterats första gången.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HYCAMTIN 4 mg tillhandahålls i 17 ml injektionsflaska av glas (typ I) med 20 mm grå butylgummipropp och 20 mm aluminiumförslutning med avtagbar plastkapsyl. HYCAMTIN 4 mg är tillgängligt i kartonger med 1 injektionsflaska och 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

HYCAMTIN 4 mg i injektionsflaska ska lösas upp i 4 ml vatten för injektionsvätskor. Den klara, beredda lösningen, som till färgen är gul till gulgrön, ger 1 mg per ml av topotecan. Ytterligare spädning av den beredda lösningen med lämplig volym av antingen natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml eller glukos infusionsvätska 50 mg/ml fordras för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

Det normala tillvägagångssättet ska tillämpas för korrekt hantering och kassering av cytostatika, nämligen:

- Personalen ska vara tränad att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
- Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora kvantiteter vatten.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Injektionsflaskor 4 mg:
5 injektionsflaskor EU/1/96/027/001
1 injektionsflaska EU/1/96/027/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännande: 12/11/1996
Förnyat godkännande: 13/11/2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller topotecanhydroklorid motsvarande 0,25 mg topotecan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar.

Kapslarna är ogenomskinliga, vita till gulvita och märkta med ”HYCAMTIN” och ”0,25 mg”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

HYCAMTIN kapslar är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande småcellig lungcancer (SCLC) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämpligt (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

HYCAMTIN kapslar ska endast förskrivas och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av kemoterapeutiska medel.

Dosering

Initial dos

Den rekommenderade dosen HYCAMTIN kapslar är 2,3 mg/m² kroppsytta/dygn som ges under fem på varandra följande dagar med tre veckors intervall mellan starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortsätta tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Kapseln (kapslarna) måste sväljas hel(a) och får inte tuggas, krossas eller delas.

HYCAMTIN kapslar kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Före den första behandlingskuren med topotecan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och ett trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ och ett hemoglobinvärde på ≥ 90 g/l (efter blodtransfusion om så erfordras).

Fortsatt dosering

Topotecan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytantalet $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivån ≥ 90 g/l (efter blodtransfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotecan med andra läkemedel (t.ex. G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten pga. neutropeni ska dosen reduceras med $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ till $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ (eller därefter om så krävs ned till $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska prövningar avbröt man topotecanbehandlingen om dosen behövde reduceras till under $1,5 \text{ mg/m}^2$.

För patienter som får diarré av grad 3 eller 4 ska doserna minskas med $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ för de följande behandlingsomgångarna (se avsnitt 4.4). Patienter som får diarré av grad 2 kan behöva följa samma riktlinjer gällande dosmodifiering.

Förebyggande behandling av diarré med läkemedel mot diarré är viktigt. Svåra fall av diarré kan kräva administrering av orala eller intravenösa elektrolyter och vätskor och avbrott i behandlingen med topotecan (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Den rekommenderade dosen av oralt topotecan vid monoterapi till patienter med småcellig lungcancer med ett kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min är $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ under fem dagar. Om detta tolereras väl kan dosen ökas till $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i påföljande cykler (se avsnitt 5.2).

Begränsade data för koreanska patienter med kreatininclearance lägre än 50 ml/min antyder att en ytterligare sänkning av dosen kan krävas (se avsnitt 5.2).

Det finns inte tillräckliga data för att ge en rekommendation till patienter med kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$.

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för HYCAMTIN kapslar har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det finns inte tillräckliga uppgifter tillgängliga för HYCAMTIN kapslar för att göra en dosrekommendation för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Erfarenheten från behandling av barn är begränsad, därför kan några rekommendationer angående behandling av barn med HYCAMTIN inte ges (se avsnitt 5.1).

Äldre

Inga allmänna skillnader i effektivitet iakttoogs mellan patienter över 65 år och yngre vuxna patienter. I de två studierna med tillförsel av såväl oralt som intravenöst topotecan upplevde patienter som var äldre än 65 år och erhöll oralt topotecan en ökning av läkemedelsrelaterad diarré jämfört med personer som var yngre än 65 år (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.3 Kontraindikationer

HYCAMTIN är kontraindicerat till patienter som

- tidigare reagerat med allvarliga överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- ammar (se avsnitt 4.6)
- redan innan första kuren påbörjas har en allvarlig benmärgsdepression med neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/l$ vid baseline och/eller trombocytantal $<100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

Den hematologiska toxiciteten är dosrelaterad och fullständig räkning av blodkroppar inkluderande trombocyter ska göras regelbundet (se avsnitt 4.2).

Liksom för andra cytotoxiska läkemedel kan topotecan orsaka allvarlig myelosuppression. Myelosuppression utmynnande i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (se avsnitt 4.8).

Topotecaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska prövningar med topotecan. Hos patienter med feber, neutropeni och symtom överensstämmande med buksmärta ska eventualiteten för neutropen kolit beaktas.

Topotecan har förknippats med rapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD), i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av torax för strålning och användning av lungtoxiska läkemedel och/eller kolonistimulerande faktorer. Patienter bör övervakas med avseende på pulmonära symtom som tyder på ILD (t.ex. hosta, feber, dyspné, och/eller syrebrist) och behandlingen med topotecan ska avbrytas om ny diagnos av ILD bekräftas.

Topotecan som monoterapi och topotecan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av HYCAMTIN t.ex. när patienter som har en ökad risk för tumörblödning är aktuella för behandling.

Som förväntat har patienter med dålig allmänstatus ($PS > 1$) en lägre response rate och en ökad frekvens av komplikationer såsom feber, infektion och sepsis (se avsnitt 4.8). Noggrann bedömning av allmänstatus när behandling ges är viktigt för att säkerställa att patienten inte har försämrat sin allmänstatus till klass 3.

Topotecan elimineras delvis via njurarna och nedsatt njurfunktion kan leda till ökad exponering för topotecan. Inga doseringsrekommendationer har fastställts för patienter, med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, som får oralt topotecan.

Topotecan rekommenderas ej för användning till dessa patienter.

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotecan 1,5 mg/m² intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotecan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp. Det finns inte tillräckligt med erfarenhet för användning av topotecan till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl). Topotecan rekommenderas ej för användning till dessa patienter.

Diarré, även svår diarré som krävt sjukhusinläggning, har rapporterats under behandling med oralt topotecan. Diarré relaterad till oralt topotecan kan förekomma samtidigt med läkemedelsrelaterad neutropeni och dess sequelae. Det är viktigt att patienten informeras före läkemedelstillförel om dessa biverkningar och att proaktiv behandling sätts in vid tidiga och alla tecken och symtom på diarré. Diarré orsakad av cancerbehandling (CTID) är förknippad med signifikant morbiditet och kan vara livshotande. Om diarré skulle uppträda under behandling med oralt topotecan tillråds läkaren att aggressivt behandla diarrén. Kliniska riktlinjer som beskriver aggressiv behandling av CTID omfattar specifika rekommendationer om patientens kommunikation och medvetenhet, igenkännande av tidiga varningstecken, användning av medel mot diarré och antibiotika, ändring av vätskeintag och kost samt behov av inläggning på sjukhus (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Intravenöst topotecan ska övervägas vid följande kliniska situationer: okontrollerade kräkningar, sväljsvårigheter, okontrollerad diarré, kliniska tillstånd och medicinering som kan förändra gastrointestinal motilitet och absorption av läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Topotecan hämmar inte humana P450-enzymmer (se avsnitt 5.2). I en intravenös populationsstudie föreföll inte samtidig administrering av granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken för totala topotecan (aktiv och inaktiv form).

Topotecan är ett substrat för både ABCB1 (P-glykoprotein) och ABCG2 (BCRP). Hämmare av ABCB1 och ABCG2 som administrerats med oralt topotecan har visat sig öka topotecanexponeringen.

Cyklosporin A (en hämmare av ABCB1, ABCC1 (MRP-1) och CYP3A4) som administrerats med oralt topotecan ökade AUC för topotecan till cirka 2 till 2,5 gånger kontrollen.

Patienterna ska noggrant övervakas för biverkningar när oralt topotecan administreras med ett läkemedel som är känt för att hämma ABCB1 eller ABCG2 (se avsnitt 5.2).

När topotecan kombineras med annan kemoterapi kan doserna av vardera läkemedlet behöva reduceras för att förbättra tolerabiliteten. Vid kombination med platinaföreningar ses dock en klart sekvensberoende interaktion beroende på om platinaföreningen ges på dag 1 eller 5 av topotecanbehandlingen. Om antingen cisplatin eller carboplatin ges på dag 1 av topotecanbehandlingen, måste lägre dos ges av vardera läkemedlet för att förbättra tolerabiliteten, jämfört med den dos av respektive medel som kan ges om platinaföreningen ges på dag 5 av topotecanbehandlingen. Det finns för tillfället begränsad erfarenhet av att kombinera oralt topotecan med annan kemoterapi.

Farmakokinetiken för topotecan var i allmänhet oförändrad vid samtidig administrering med ranitidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Liksom med all cytotoxisk kemoterapi måste effektiva preventivmetoder användas, även om partnern behandlas med topotecan.

Fertila kvinnor

Topotecan har visats förorsaka embryo-fetal mortalitet och missbildningar i pre-kliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom med andra cytotoxiska läkemedel kan topotecan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotecan.

Graviditet

Om topotecan används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med topotecan måste patienten varnas för de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Topotecan är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Även om det inte är känt om topotecan utsöndras i modersmjölk ska amning avslutas när behandling med topotecan påbörjas.

Fertilitet

Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har iakttagits i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor (se avsnitt 5.3). Liksom för andra cytotoxiska läkemedel är dock topotecan genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon och använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

I kliniska prövningar omfattande patienter med recidiverande småcellig lungcancer fann man att den dosbegränsande toxiciteten för topotecan i monoterapi var hematologisk. Toxiciteten var förutsägbar och reversibel. Det fanns inga tecken på kumulativ hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet.

De frekvenser som hör till de presenterade hematologiska och icke-hematologiska biverkningarna gäller biverkningar som anses vara relaterade/möjligen relaterade till behandling med oralt topotecan.

Biverkningar är listade nedan efter organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enskilda rapporter samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: febril neutropeni, neutropeni (se Magtarmkanalen), trombocytopeni, anemi, leukopeni

Vanliga: pancytopeni

Ingen känd frekvens: svår blödning (i samband med trombocytopeni)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), vilket kan leda till dehydrering (se avsnitt 4.2 och 4.4)

Vanliga: buksmärta¹, förstoppning, mukositet och dyspepsi

¹Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotecaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: alopeci

Vanliga: klåda

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: anorexi (vilken kan vara allvarlig)

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: infektioner

Vanliga: sepsis²

²dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: trötthet

Vanliga: asteni, feber, sjukdomskänsla

Immunsystemet

Vanliga: överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag

Ingen känd frekvens: anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria

Lever- och gallvägar

Mindre vanliga: hyperbilirubinemi

Incidensen för de biverkningar som listas ovan kan vara högre hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsdata presenteras baserat på en integrerad datauppsättning bestående av 682 patienter med recidiverande lungcancer vilka gavs 2 536 behandlingsskurer av oralt topotecan i monoterapi (275 patienter med recidiverande SCLC och 407 med recidiverande icke-SCLC).

Hematologiska

Neutropeni: Allvarlig neutropeni (grad 4 - neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) förekom hos 32 % av patienterna vid 13 % av behandlingsskurerna. Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var dag 12 och mediandurationen var 7 dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än 7 dagar vid 34 % av behandlingarna. I behandlingsskur 1 var förekomsten 20 %, vid 4 behandlingsskurer var förekomsten 8 %. Infektion, sepsis och febril neutropeni förekom hos 17 %, 2 % respektive 4 % av patienterna. Dödsfall till följd av sepsis förekom hos 1 % av patienterna. Pancytopeni har rapporterats. Tillväxtfaktorer administrerades till 19 % av patienterna vid 8 % av behandlingsskurerna.

Trombocytopeni: Allvarlig trombocytopeni (grad 4 - trombocyter mindre än $10 \times 10^9/l$) förekom hos 6 % av patienterna vid 2 % av behandlingsskurerna. Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och mediandurationen var 2,5 dagar. Allvarlig trombocytopeni varade i mer än 7 dagar vid 18 % av behandlingarna. Måttlig trombocytopeni (grad 3 - trombocyter mellan $10,0$ och $50,0 \times 10^9/l$) förekom hos 29 % av patienterna vid 14 % av behandlingsskurerna. Transfusion av trombocyter gavs till 10 % av patienterna vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande sequelae i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

Anemi: Måttlig till allvarlig anemi (grad 3 och 4 - Hb $\leq 8,0$ g/dl) förekom hos 25 % av patienterna (12 % av behandlingsskurerna). Mediantiden till utveckling av allvarlig anemi var dag 12 med en medianduration på 7 dagar. Måttlig till allvarlig anemi varade i mer än 7 dagar vid 46 % av behandlingarna. Transfusion av röda blodkroppar gavs till 30 % av patienterna (13 % av behandlingarna). Erytropoietin gavs till 10 % av patienterna vid 8 % av behandlingarna.

Icke-hematologiska

De oftast rapporterade icke-hematologiska effekterna var illamående (37 %), diarré (29 %), trötthet (26 %), kräkningar (24 %), alopeci (21 %) och anorexi (18 %). Alla fall var oberoende av orsakssamband. För allvarliga fall (CTC grad 3/4) som rapporterades som relaterade/möjligen relaterade till topotecanadministration var incidensen för diarré 5 % (se avsnitt 4.4), trötthet 4 %, kräkningar 3 %, illamående 3 % och anorexi 2 %.

Den totala incidensen för läkemedelsrelaterad diarré var 22 %, inkluderande 4 % med grad 3 och 0,4 % med grad 4. Läkemedelsrelaterad diarré var mera frekvent hos patienter ≥ 65 års ålder (28 %) jämfört med dem som var under 65 års ålder (19 %).

Total alopeci som var relaterad/möjligen relaterad till topotecanadministration sågs hos 9 % av patienterna och partiell alopeci som var relaterad/möjligen relaterad till topotecanadministration hos 11 % av patienterna.

Terapeutiska interventioner som hade samband med icke-hematologiska effekter omfattade antiemetiska medel som gavs till 47 % av patienterna vid 38 % av behandlingsskuren och medel mot diarré som gavs till 15 % av patienterna vid 6 % av behandlingsskuren. En 5-HT₃-antagonist gavs till 30 % av patienterna vid 24 % av behandlingsskuren. Loperamid gavs till 13 % av patienterna vid 5 % av behandlingsskuren. Mediantiden till utveckling av diarré grad 2 eller sämre var 9 dagar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (upp till 5 gånger av den rekommenderade dosen) och med topotecan intravenöst (upp till 10 gånger av den rekommenderade dosen). De tecken och symtom som observerats vid överdosering stämde överens med de kända biverkningar som associeras med topotecan (se avsnitt 4.8). De primära komplikationerna vid överdosering är benmärgssuppression och mukositis. Dessutom har förhöjda nivåer av leverenzym rapporterats vid överdosering med topotecan intravenöst.

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av topotecan. Ytterligare vård ska ges efter kliniskt behov eller enligt rekommendationer från giftinformationscentral, om sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX17.

Den antineoplastiska aktiviteten hos topotecan innefattar hämning av topoisomeras-I, ett enzym direkt inblandat i DNA-replikationen eftersom det eliminerar den vridningsspänning som bildas framför den rörliga replikationsgaffeln. Topotecan hämmar topoisomeras-I genom att stabilisera det kovalenta komplexet av enzym och spjälkad DNA-kedja som är en intermediär produkt i den katalytiska mekanismen. Det cellulära resultatet av topotecans hämning av topoisomeras-I är bildning av proteinassocierade enkelsträngsbrott i DNA.

Recidiverande SCLC

I en fas III-studie (studie 478) jämfördes oralt topotecan plus bästa stödjande vård Best Supportive Care (BSC) (n=71) med enbart BSC (n=70) till patienter som fått recidiv efter förstahandsterapi (mediantid till progression [TTP] från förstahandsterapi: 84 dagar för oralt topotecan + BSC, 90 dagar för BSC) och för vilka ytterligare behandling med kemoterapi intravenöst inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöll oralt topotecan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöll enbart BSC (log rank p=0,0104). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöll oralt topotecan plus BSC relativt gruppen som erhöll enbart BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med topotecan + BSC var 25,9 veckor (95 % CI: 18,3, 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % CI: 11,1, 18,6) för patienter som erhöll enbart BSC (p=0,0104).

Patienternas egna symtomrapporter med användning av en oblindad bedömning visade en bestående trend för symtomfördel för oralt topotecan + BSC.

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotecan jämfört med intravenöst topotecan till patienter som recidiverat ≥ 90 dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (Se tabell 1.) Oralt och intravenöst topotecan ledde till en liknande symtomlindring hos patienter med recidiverande känslig SCLC när patienternas egen rapportering på en oblindad symtombedömningskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

Tabell 1. Sammanfattning av överlevnad, behandlingssvar och tid till progression hos SCLC-patienter behandlade med oralt HYCAMTIN eller intravenöst HYCAMTIN

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotecan	Intravenöst topotecan	Oralt topotecan	Intravenöst topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Behandlingssvar (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Skillnad i behandlingssvar (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediantid till progression (veckor) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = Konfidensintervall.

Pediatrik

Säkerhet och effektivitet för oralt topotecan har inte fastställts för pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för topotecan efter oral administration har utvärderats bland cancerpatienter som fått doser från 1,2 till 3,1 mg/m²/dygn och 4 mg/m²/dygn som tillförts dagligen i 5 dagar.

Biotillgängligheten för oralt topotecan (totalt och lakton) är cirka 40 % hos människa.

Plasmakoncentrationer av totalt topotecan (dvs. lakton- och karboxylatformer) och topotecanlakton (aktiv del) når toppvärde vid omkring 2,0 timmar respektive 1,5 timmar och sjunker biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 3,0 till 6,0 timmar. Total exponering (AUC) ökar ungefär proportionellt med dosen. Det sker liten eller ingen ackumulering av topotecan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av PK efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotecan till plasmaproteiner är låg (35 %) och distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

En viktig elimineringsväg för topotecan är hydrolys av laktonringen så att ett karboxylat med öppen ring bildas. Förutom hydrolys elimineras topotecan främst via njurarna medan en mindre del metaboliseras till N-desmetylm metaboliten (SB-209780) som identifieras i plasma, urin och feces. Total återhämtning av topotecanrelaterat material efter fem dagliga doser topotecan var 49 till 72 % (genomsnitt 57 %) av den tillförda orala dosen. Omkring 20 % utsöndrades som totalt topotecan och 2 % utsöndrades som N-desmetyltopotecan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotecan utgjorde 33 % medan N-desmetyltopotecan eliminerades fekal till 1,5 %. Totalt utgjorde N-desmetylm metaboliten i medeltal mindre än 6 % (intervall 4–8 %) av totalt topotecanrelaterat material i urin och feces. Topotecan-O-glucuronid och N-desmetyltopotecan-O-glucuronid har identifierats i urinen. Medelvärdet för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans var mindre än 10 % för både totalt topotecan och topotecanlakton.

In vitro hämmar topotecan varken de humana P450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A eller de humana cytosoliska enzymerna dihydropyrimidin eller xantinoxidas.

Efter administration av ABCB1- (P-gp) och ABCG2- (BCRP) hämmare, elakridar (GF120918) vid 100 till 1 000 mg samtidigt med oralt topotecan ökade $AUC_{0-\infty}$ för topotecanlakton och totalt topotecan omkring 2,5-faldigt (se avsnitt 4.5 för vägledning).

Administration av oralt cyklosporin A (15 mg/kg), en hämmare av transporterare ABCB1 (P-gp) och ABCC1 (MRP-1) samt metaboliseringsenzym CYP3A4 inom 4 timmar efter oralt topotecan ökade dosnormaliserat AUC_{0-24h} för topotecanlakton och totalt topotecan omkring 2,0- respektive 2,5-faldigt (se avsnitt 4.5).

Exponeringsgraden var liknande efter en måltid med högt fettinnehåll och fastande medan t_{max} sköts upp från 1,5 till 3 timmar (topotecanlakton) och från 3 till 4 timmar (totalt topotecan).

Farmakokinetiken för oralt topotecan har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Resultaten från en korsstudieanalys tyder på att exponering för topotecanlakton, den aktiva molkylen efter administrering av topotecan, ökar vid nedsatt njurfunktion. Det geometriska medelvärdet för dosnormaliserad $AUC_{(0-\infty)}$ för topotecanlakton var 9,4, 11,1 och 12,0 ng*h/ml hos patienter med kreatinivärden över 80 ml/min, 50 till 80 ml/min respektive 30 till 49 ml/min. I den här analysen beräknades kreatininclearance med Cockcroft-Gault-metoden. Liknande resultat uppnåddes då glomerulär filtrationshastighet (ml/min) uppskattades med hjälp av MDRD-formeln korrigerad för kroppsvikt. Patienter med kreatininclearance >60 ml/min har inkluderats i effekt/säkerhetsstudier för topotecan. Därför kan användning av normal startdos, för patienter med en liten **minskning** av njurfunktionen, anses etablerad (se avsnitt 4.2).

Koreanska patienter med nedsatt njurfunktion hade generellt högre exponering än ickeasiatiska patienter med samma nivå av njurfunktionsnedsättning. Den kliniska signifikansen för denna observation är oklar. Det geometriska medelvärdet för dosnormaliserad $AUC_{(0-\infty)}$ för topotecanlakton, hos koreanska patienter, var 7,9, 12,9 och 19,7 ng*h/ml hos patienter med kreatinivärden över 80 ml/min, 50 till 80 ml/min respektive 30 till 49 ml/min (se avsnitt 4.2 och 4.4). Det finns inga data för asiatiska patienter med nedsatt njurfunktion utöver koreaner.

En korsstudieanalys av 217 patienter med avancerade solida tumörer tydde på att kön inte hade någon effekt på farmakokinetiken för HYCAMTIN kapslar i någon kliniskt relevant grad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Till följd av verkningsmekanismen är topotecan genotoxiskt för mammalieceller (lymfoceller hos möss och humana lymfocyter) *in vitro* samt benmärgsceller hos möss *in vivo*. Topotecan visades också orsaka embryo-fetal mortalitet givet till råttor och kanin.

I studier av reproduktivitetstoxicitet med topotecan hos råttor sågs ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet. Hos honor iaktogs dock superovulation och något ökad pre-implantationsförlust.

Den carcinogena potentialen hos topotecan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Hydrogenerad vegetabilisk olja
Glycerylmonostearat

Kapselhölje:

Gelatin,
Titandioxid (E171)

Förseglingsband:

Gelatin

Svart bläck innehåller:

Svart järnoxid (E172)
Shellack
Vattenfri etanol – se bipacksedeln för ytterligare information
Propylenglykol
Isopropylalkohol
Butanol
Koncentrerad ammoniaklösning
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit polyvinylklorid/polyklortrifluoretylenblister med försegling av aluminium-/polyetentereftalat (PET)/pappersfolie.

Blister med barnsäker försegling med ”drag och tryck”-öppningsanordning.

Varje blisterkarta innehåller 10 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

HYCAMTIN kapslar ska inte öppnas eller krossas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/027/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 12/11/1996
Datum för senaste förnyelse: 13/11/2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller topotecanhydroklorid motsvarande 1 mg topotecan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar.

Kapslarna är ogenomskinliga, rosa och märkta med ”HYCAMTIN” och ”1 mg”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

HYCAMTIN kapslar är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande småcellig lungcancer (SCLC) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämpligt (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt

HYCAMTIN kapslar ska endast förskrivas och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av kemoterapeutiska medel.

Dosering

Initial dos

Den rekommenderade dosen HYCAMTIN kapslar är 2,3 mg/m² kroppsytta/dygn som ges under fem på varandra följande dagar med tre veckors intervall mellan starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortsätta tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Kapseln (kapslarna) måste sväljas hel(a) och får inte tuggas, krossas eller delas.

HYCAMTIN kapslar kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Före den första behandlingskuren med topotecan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ett trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ och ett hemoglobinvärde på ≥ 90 g/l (efter blodtransfusion om så erfordras).

Fortsatt dosering

Topotecan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytantalet $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivån ≥ 90 g/l (efter blodtransfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotecan med andra läkemedel (t.ex. G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten pga. neutropeni ska dosen reduceras med $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ till $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ (eller därefter om så krävs ned till $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska prövningar avbröt man topotecanbehandlingen om dosen behövde reduceras till under $1,5 \text{ mg/m}^2$.

För patienter som får diarré av grad 3 eller 4 ska doserna minskas med $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ för de följande behandlingsomgångarna (se avsnitt 4.4). Patienter som får diarré av grad 2 kan behöva följa samma riktlinjer gällande dosmodifiering.

Förebyggande behandling av diarré med läkemedel mot diarré är viktigt. Svåra fall av diarré kan kräva administrering av orala eller intravenösa elektrolyter och vätskor och avbrott i behandlingen med topotecan (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Den rekommenderade dosen av oralt topotecan vid monoterapi till patienter med småcellig lungcancer med ett kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min är $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ under fem dagar. Om detta tolereras väl kan dosen ökas till $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i påföljande cykler (se avsnitt 5.2).

Begränsade data för koreanska patienter med kreatininclearance lägre än 50 ml/min antyder att en ytterligare sänkning av dosen kan krävas (se avsnitt 5.2).

Det finns inte tillräckliga data för att ge en rekommendation till patienter med kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$.

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för HYCAMTIN kapslar har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det finns inte tillräckliga uppgifter tillgängliga för HYCAMTIN kapslar för att göra en dosrekommendation för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Erfarenheten från behandling av barn är begränsad, därför kan några rekommendationer angående behandling av barn med HYCAMTIN inte ges (se avsnitt 5.1).

Äldre

Inga allmänna skillnader i effektivitet iaktogs mellan patienter över 65 år och yngre vuxna patienter. I de två studierna med tillförsel av såväl oralt som intravenöst topotecan upplevde patienter som var äldre än 65 år och erhöll oralt topotecan en ökning av läkemedelsrelaterad diarré jämfört med personer som var yngre än 65 år (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.3 Kontraindikationer

HYCAMTIN är kontraindicerat till patienter som

- tidigare reagerat med allvarliga överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- ammar (se avsnitt 4.6)
- redan innan första kuren påbörjas har en allvarlig benmärgsdepression med neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/l$ vid baseline och/eller trombocytantal $<100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

Den hematologiska toxiciteten är dosrelaterad och fullständig räkning av blodkroppar inkluderande trombocyter ska göras regelbundet (se avsnitt 4.2).

Liksom för andra cytotoxiska läkemedel kan topotecan orsaka allvarlig myelosuppression. Myelosuppression utmynnande i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (se avsnitt 4.8).

Topotecaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska prövningar med topotecan. Hos patienter med feber, neutropeni och symtom överensstämmande med buksmärta ska eventualiteten för neutropen kolit beaktas.

Topotecan har förknippats med rapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD), i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av torax för strålning och användning av lungtoxiska läkemedel och/eller kolonistimulerande faktorer. Patienter bör övervakas med avseende på pulmonära symtom som tyder på ILD (t.ex. hosta, feber, dyspné, och/eller syrebrist) och behandlingen med topotecan ska avbrytas om ny diagnos av ILD bekräftas.

Topotecan som monoterapi och topotecan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av HYCAMTIN t.ex. när patienter som har en ökad risk för tumörblödning är aktuella för behandling.

Som förväntat har patienter med dålig allmänstatus (PS > 1) en lägre response rate och en ökad frekvens av komplikationer såsom feber, infektion och sepsis (se avsnitt 4.8). Noggrann bedömning av allmänstatus när behandling ges är viktigt för att säkerställa att patienten inte har försämrat sin allmänstatus till klass 3.

Topotecan elimineras delvis via njurarna och nedsatt njurfunktion kan leda till ökad exponering för topotecan. Inga doseringsrekommendationer har fastställts för patienter, med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, som får oralt topotecan. Topotecan rekommenderas ej för användning till dessa patienter.

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotecan 1,5 mg/m² intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotecan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp. Det finns inte tillräckligt med erfarenhet för användning av topotecan till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (serumbilirubin \geq 10 mg/dl). Topotecan rekommenderas ej för användning till dessa patienter.

Diarré, även svår diarré som krävt sjukhusinläggning, har rapporterats under behandling med oralt topotecan. Diarré relaterad till oralt topotecan kan förekomma samtidigt med läkemedelsrelaterad neutropeni och dess sequelae. Det är viktigt att patienten informeras före läkemedelstillförelse om dessa biverkningar och att proaktiv behandling sätts in vid tidiga och alla tecken och symtom på diarré. Diarré orsakad av cancerbehandling (CTID) är förknippad med signifikant morbiditet och kan vara livshotande. Om diarré skulle uppträda under behandling med oralt topotecan tillråds läkaren att aggressivt behandla diarrén. Kliniska riktlinjer som beskriver aggressiv behandling av CTID omfattar specifika rekommendationer om patientens kommunikation och medvetenhet, igenkännande av tidiga varningstecken, användning av medel mot diarré och antibiotika, ändring av vätskeintag och kost samt behov av inläggning på sjukhus (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Intravenöst topotecan ska övervägas vid följande kliniska situationer: okontrollerade kräkningar, sväljsvårigheter, okontrollerad diarré, kliniska tillstånd och medicinering som kan förändra gastrointestinal motilitet och absorption av läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Topotecan hämmar inte humana P450-enzymmer (se avsnitt 5.2). I en intravenös populationsstudie föreföll inte samtidig administrering av granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken för totala topotecan (aktiv och inaktiv form).

Topotecan är ett substrat för både ABCB1 (P-glykoprotein) och ABCG2 (BCRP). Hämmare av ABCB1 och ABCG2 som administrerats med oralt topotecan har visat sig öka topotecanexponeringen.

Cyklosporin A (en hämmare av ABCB1, ABCC1 (MRP-1) och CYP3A4) som administrerats med oralt topotecan ökade AUC för topotecan till cirka 2 till 2,5 gånger kontrollen.

Patienterna ska noggrant övervakas för biverkningar när oralt topotecan administreras med ett läkemedel som är känt för att hämma ABCB1 eller ABCG2 (se avsnitt 5.2).

När topotecan kombineras med annan kemoterapi kan doserna av vardera läkemedlet behöva reduceras för att förbättra tolerabiliteten. Vid kombination med platinaföreningar ses dock en klart sekvensberoende interaktion beroende på om platinaföreningen ges på dag 1 eller 5 av topotecanbehandlingen. Om antingen cisplatin eller carboplatin ges på dag 1 av topotecanbehandlingen, måste lägre dos ges av vardera läkemedlet för att förbättra tolerabiliteten, jämfört med den dos av respektive medel som kan ges om platinaföreningen ges på dag 5 av topotecanbehandlingen. Det finns för tillfället begränsad erfarenhet av att kombinera oralt topotecan med annan kemoterapi.

Farmakokinetiken för topotecan var i allmänhet oförändrad vid samtidig administrering med ranitidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Liksom med all cytotoxisk kemoterapi måste effektiva preventivmetoder användas, även om partnern behandlas med topotecan.

Fertila kvinnor

Topotecan har visats förorsaka embryo-fetal mortalitet och missbildningar i pre-kliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom med andra cytotoxiska läkemedel kan topotecan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotecan.

Graviditet

Om topotecan används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med topotecan måste patienten varnas för de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Topotecan är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3). Även om det inte är känt om topotecan utsöndras i modersmjölk ska amning avslutas när behandling med topotecan påbörjas.

Fertilitet

Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har iakttagits i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor (se avsnitt 5.3). Liksom för andra cytotoxiska läkemedel är dock topotecan genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon och använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

I kliniska prövningar omfattande patienter med recidiverande småcellig lungcancer fann man att den dosbegränsande toxiciteten för topotecan i monoterapi var hematologisk. Toxiciteten var förutsägbar och reversibel. Det fanns inga tecken på kumulativ hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet.

De frekvenser som hör till de presenterade hematologiska och icke-hematologiska biverkningarna gäller biverkningar som anses vara relaterade/möjligen relaterade till behandling med oralt topotecan.

Biverkningar är listade nedan efter organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enskilda rapporter samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: febril neutropeni, neutropeni (se Magtarmkanalen), trombocytopeni, anemi, leukopeni

Vanliga: pancytopeni

Ingen känd frekvens: svår blödning (i samband med trombocytopeni)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), vilket kan leda till dehydrering (se avsnitt 4.2 och 4.4)

Vanliga: buksmärtor¹, förstoppning, mukosit och dyspepsi

¹Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotecaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: alopeci

Vanliga: klåda

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: anorexi (vilken kan vara allvarlig)

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: infektioner

Vanliga: sepsis²

²dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: trötthet

Vanliga: asteni, feber, sjukdomskänsla

Immunsystemet

Vanliga: överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag

Ingen känd frekvens: anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria

Lever- och gallvägar

Mindre vanliga: hyperbilirubinemi

Incidensen för de biverkningar som listas ovan kan vara högre hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsdata presenteras baserat på en integrerad datauppsättning bestående av 682 patienter med recidiverande lungcancer vilka gavs 2 536 behandlingsskurer av oralt topotecan i monoterapi (275 patienter med recidiverande SCLC och 407 med recidiverande icke-SCLC).

Hematologiska

Neutropeni: Allvarlig neutropeni (grad 4 - neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) förekom hos 32 % av patienterna vid 13 % av behandlingsskurerna. Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var dag 12 och mediandurationen var 7 dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än 7 dagar vid 34 % av behandlingarna. I behandlingsskur 1 var förekomsten 20 %, vid 4 behandlingsskurer var förekomsten 8 %. Infektion, sepsis och febril neutropeni förekom hos 17 %, 2 % respektive 4 % av patienterna. Dödsfall till följd av sepsis förekom hos 1 % av patienterna. Pancytopeni har rapporterats. Tillväxtfaktorer administrerades till 19 % av patienterna vid 8 % av behandlingsskurerna.

Trombocytopeni: Allvarlig trombocytopeni (grad 4 - trombocyter mindre än $10 \times 10^9/l$) förekom hos 6 % av patienterna vid 2 % av behandlingsskurerna. Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och mediandurationen var 2,5 dagar. Allvarlig trombocytopeni varade i mer än 7 dagar vid 18 % av behandlingarna. Måttlig trombocytopeni (grad 3 - trombocyter mellan $10,0$ och $50,0 \times 10^9/l$) förekom hos 29 % av patienterna vid 14 % av behandlingsskurerna. Transfusion av trombocyter gavs till 10 % av patienterna vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande sequelae i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

Anemi: Måttlig till allvarlig anemi (grad 3 och 4 - Hb $\leq 8,0$ g/dl) förekom hos 25 % av patienterna (12 % av behandlingsskurerna). Mediantiden till utveckling av allvarlig anemi var dag 12 med en medianduration på 7 dagar. Måttlig till allvarlig anemi varade i mer än 7 dagar vid 46 % av behandlingarna. Transfusion av röda blodkroppar gavs till 30 % av patienterna (13 % av behandlingarna). Erytropoietin gavs till 10 % av patienterna vid 8 % av behandlingarna.

Icke-hematologiska

De oftast rapporterade icke-hematologiska effekterna var illamående (37 %), diarré (29 %), trötthet (26 %), kräkningar (24 %), alopeci (21 %) och anorexi (18 %). Alla fall var oberoende av orsakssamband. För allvarliga fall (CTC grad 3/4) som rapporterades som relaterade/möjligen relaterade till topotecanadministration var incidensen för diarré 5 % (se avsnitt 4.4), trötthet 4 %, kräkningar 3 %, illamående 3 % och anorexi 2 %.

Den totala incidensen för läkemedelsrelaterad diarré var 22 %, inkluderande 4 % med grad 3 och 0,4 % med grad 4. Läkemedelsrelaterad diarré var mera frekvent hos patienter ≥ 65 års ålder (28 %) jämfört med dem som var under 65 års ålder (19 %).

Total alopeci som var relaterad/möjligen relaterad till topotecanadministration sågs hos 9 % av patienterna och partiell alopeci som var relaterad/möjligen relaterad till topotecanadministration hos 11 % av patienterna.

Terapeutiska interventioner som hade samband med icke-hematologiska effekter omfattade antiemetiska medel som gavs till 47 % av patienterna vid 38 % av behandlingsskurerna och medel mot diarré som gavs till 15 % av patienterna vid 6 % av behandlingsskurerna. En 5-HT3-antagonist gavs till 30 % av patienterna vid 24 % av behandlingsskurerna. Loperamid gavs till 13 % av patienterna vid 5 % av behandlingsskurerna. Mediantiden till utveckling av diarré grad 2 eller sämre var 9 dagar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (upp till 5 gånger av den rekommenderade dosen) och med topotecan intravenöst (upp till 10 gånger av den rekommenderade dosen). De tecken och symtom som observerats vid överdosering stämde överens med de kända biverkningar som associeras med topotecan (se avsnitt 4.8). De primära komplikationerna vid överdosering är benmärgssuppression och mukositis. Dessutom har förhöjda nivåer av leverenzym rapporterats vid överdosering med topotecan intravenöst.

Det finns ingen känd antidot vid överdosering av topotecan. Ytterligare vård ska ges efter kliniskt behov eller enligt rekommendationer från giftinformationscentral, om sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX17.

Den antineoplastiska aktiviteten hos topotecan innefattar hämning av topoisomeras-I, ett enzym direkt inblandat i DNA-replikationen eftersom det eliminerar den vridningsspänning som bildas framför den rörliga replikationsgaffeln. Topotecan hämmar topoisomeras-I genom att stabilisera det kovalenta komplexet av enzym och spjälkad DNA-kedja som är en intermediär produkt i den katalytiska mekanismen. Det cellulära resultatet av topotecans hämning av topoisomeras-I är bildning av proteinassocierade enkelsträngsbrott i DNA.

Recidiverande SCLC

I en fas III-studie (studie 478) jämfördes oralt topotecan plus bästa stödjande vård Best Supportive Care (BSC) (n=71) med enbart BSC (n=70) till patienter som fått recidiv efter förstahandsterapi (mediantid till progression [TTP] från förstahandsterapi: 84 dagar för oralt topotecan + BSC, 90 dagar för BSC) och för vilka ytterligare behandling med i.v. kemoterapi inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöll oralt topotecan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöll enbart BSC (log rank p=0,0104). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöll oralt topotecan plus BSC relativt gruppen som erhöll enbart BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med topotecan + BSC var 25,9 veckor (95 % CI: 18,3, 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % CI: 11,1, 18,6) för patienter som erhöll enbart BSC (p=0,0104).

Patienternas egna symtomrapporter med användning av en oblindad bedömning visade en bestående trend för symtomfördel för oralt topotecan + BSC.

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotecan jämfört med intravenöst topotecan till patienter som recidiverat ≥ 90 dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (Se tabell 1.) Oralt och intravenöst topotecan ledde till en liknande symtomlindring hos patienter med recidiverande känslig SCLC när patienternas egen rapportering på en oblindad symtombedömningskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

Tabell 1. Sammanfattning av överlevnad, behandlingssvar och tid till progression hos SCLC-patienter behandlade med oralt HYCAMTIN eller intravenöst HYCAMTIN

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotecan	Intravenöst topotecan	Oralt topotecan	Intravenöst topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Behandlingssvar (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Skillnad i behandlingssvar (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediantid till progression (veckor) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = Konfidensintervall.

Pediatrik

Säkerhet och effektivitet för oralt topotecan har inte fastställts för pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för topotecan efter oral administration har utvärderats bland cancerpatienter som fått doser från 1,2 till 3,1 mg/m²/dygn och 4 mg/m²/dygn som tillförts dagligen i 5 dagar.

Biotillgängligheten för oralt topotecan (totalt och lakton) är cirka 40 % hos människa.

Plasmakoncentrationer av totalt topotecan (dvs. Lakton- och karboxylatformer) och topotecanlakton (aktiv del) når toppvärde vid omkring 2,0 timmar respektive 1,5 timmar och sjunker biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 3,0 till 6,0 timmar. Total exponering (AUC) ökar ungefär proportionellt med dosen. Det sker liten eller ingen ackumulering av topotecan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av PK efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotecan till plasmaproteiner är låg (35 %) och distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

En viktig elimineringsväg för topotecan är hydrolys av laktonringen så att ett karboxylat med öppen ring bildas. Förutom hydrolys elimineras topotecan främst via njurarna medan en mindre del metaboliseras till N-desmetylm metaboliten (SB-209780) som identifieras i plasma, urin och feces. Total återhämtning av topotecanrelaterat material efter fem dagliga doser topotecan var 49 till 72 % (genomsnitt 57 %) av den tillförda orala dosen. Omkring 20 % utsöndrades som totalt topotecan och 2 % utsöndrades som N-desmetyltopotecan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotecan utgjorde 33 % medan N-desmetyltopotecan eliminerades fekal till 1,5 %. Totalt utgjorde N-desmetylm metaboliten i medeltal mindre än 6 % (intervall 4–8 %) av totalt topotecanrelaterat material i urin och feces. Topotecan-O-glucuronid och N-desmetyltopotecan-O-glucuronid har identifierats i urinen. Medelvärdet för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans var mindre än 10 % för både totalt topotecan och topotecanlakton.

In vitro hämmar topotecan varken de humana P450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A eller de humana cytosoliska enzymerna dihydropyrimidin eller xantinoxidas.

Efter administration av ABCB1- (P-gp) och ABCG2- (BCRP) hämmare, elakridar (GF120918) vid 100 till 1 000 mg samtidigt med oralt topotecan ökade $AUC_{0-\infty}$ för topotecanlakton och totalt topotecan omkring 2,5-faldigt (se avsnitt 4.5 för vägledning).

Administration av oralt cyklosporin A (15 mg/kg), en hämmare av transporterare ABCB1 (P-gp) och ABCC1 (MRP-1) samt metaboliseringsenzym CYP3A4 inom 4 timmar efter oralt topotecan ökade dosnormaliserat AUC_{0-24h} för topotecanlakton och totalt topotecan omkring 2,0- respektive 2,5-faldigt (se avsnitt 4.5).

Exponeringsgraden var liknande efter en måltid med högt fetthinnehåll och fastande medan t_{max} sköts upp från 1,5 till 3 timmar (topotecanlakton) och från 3 till 4 timmar (totalt topotecan).

Farmakokinetiken för oralt topotecan har inte studerats hos patienter med leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Resultaten från en korsstudieanalys tyder på att exponering för topotecanlakton, den aktiva molekylen efter administrering av topotecan, ökar vid nedsatt njurfunktion. Det geometriska medelvärdet för dosnormaliserad $AUC_{(0-\infty)}$ för topotecanlakton var 9,4, 11,1 och 12,0 ng*h/ml hos patienter med kreatininvärden över 80 ml/min, 50 till 80 ml/min respektive 30 till 49 ml/min. I den här analysen beräknades kreatininclearance med Cockcroft-Gault-metoden. Liknande resultat uppnåddes då glomerulär filtrationshastighet (ml/min) uppskattades med hjälp av MDRD-formeln korrigerad för kroppsvikt. Patienter med kreatininclearance >60 ml/min har inkluderats i effekt/säkerhetsstudier för topotecan. Därför kan användning av normal startdos, för patienter med en liten minskning av njurfunktionen, anses etablerad (se avsnitt 4.2).

Koreanska patienter med nedsatt njurfunktion hade generellt högre exponering än ickeasiatiska patienter med samma nivå av njurfunktionsnedsättning. Den kliniska signifikansen för denna observation är oklar. Det geometriska medelvärdet för dosnormaliserad $AUC_{(0-\infty)}$ för topotecanlakton, hos koreanska patienter, var 7,9, 12,9 och 19,7 ng*h/ml hos patienter med kreatininvärden över 80 ml/min, 50 till 80 ml/min respektive 30 till 49 ml/min (se avsnitt 4.2 och 4.4). Det finns inga data för asiatiska patienter med nedsatt njurfunktion utöver koreaner.

En korsstudieanalys av 217 patienter med avancerade solida tumörer tydde på att kön inte hade någon effekt på farmakokinetiken för HYCAMTIN kapslar i någon kliniskt relevant grad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Till följd av verkningsmekanismen är topotecan genotoxiskt för mammalieceller (lymfoceller hos möss och humana lymfocyter) *in vitro* samt benmärgsceller hos möss *in vivo*. Topotecan visades också orsaka embryo-fetal mortalitet givet till råttor och kanin.

I studier av reproduktivitetstoxicitet med topotecan hos råttor sågs ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet. Hos honor iaktogs dock superovulation och något ökad pre-implantationsförlust.

Den carcinogena potentialen hos topotecan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Hydrogenerad vegetabilisk olja
Glycerylmonostearat

Kapselhölje:

Gelatin,
titandioxid (E171),
röd järnoxid (E172)

Förseglingsband:

Gelatin

Svart bläck innehåller:

Svart järnoxid (E172)
Shellack
Vattenfri etanol - se bipacksedeln för ytterligare information
Propylenglykol
Isopropylalkohol
Butanol
Koncentrerad ammoniaklösning
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C- 8°C).

Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit polyvinylklorid/polyklortrifluoretylenblister med försegling av aluminium-/polyetentereftalat (PET)-/pappersfolie.

Blister med barnsäker försegling med ”drag och tryck”-öppningsanordning.

Varje blisterkarta innehåller 10 kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

HYCAMTIN kapslar ska inte öppnas eller krossas.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/027/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 12/11/1996
Datum för senaste förnyelse: 13/11/2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D.VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG
1 x 1 mg injektionsflaska
5 x 1 mg injektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotecan

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Det totala innehållet av aktiv substans i injektionsflaskan ger 1 mg/ml av aktiv substans vid upplösning enligt anvisning (se bipacksedel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vinsyra (E334), mannitol (E421), saltsyra (E507), natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning. Upplöses före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

VARNING: Cytostatikum, speciella hanteringsföreskrifter (se bipacksedel). Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora mängder vatten.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/027/005 1 x 1 mg injektionsflaska
EU/1/96/027/004 5 x 1 mg injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotecan
För i.v. användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 mg injektionsflaska

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1 x 4 mg injektionsflaska****5 x 4 mg injektionsflaska****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotecan

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Det totala innehållet av aktiv substans i injektionsflaskan ger 1 mg/ml av aktiv substans vid upplösning enligt anvisning (se bipacksedel).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vinsyra (E334), mannitol (E421), saltsyra (E507), natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 x 4 mg

5 x 4 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning. Upplöses före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

VARNING: Cytostatikum, speciella hanteringsföreskrifter (se bipacksedel). Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora mängder vatten.

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/027/003 1 x 4 mg injektionsflaska
EU/1/96/027/001 5 x 4 mg injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotecan
För i.v. användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

4 mg injektionsflaska

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar
topotecan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller topotecanhydroklorid motsvarande 0,25 mg topotecan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

HYCAMTIN kapslar ska inte brytas eller krossas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

VARNING! Cytotoxiskt medel, särskilda hanteringsanvisningar (se bipacksedel)

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/027/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

hycamtin 0,25 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar
topotecan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar
topotecan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller topotecanhydroklorid motsvarande 1 mg topotecan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

HYCAMTIN kapslar ska inte brytas eller krossas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

VARNING! Cytotoxiskt medel, särskilda hanteringsanvisningar (se bipacksedel)

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/96/027/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

hycamtin 1 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar
topotecan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Hycamtin 1 mg

Hycamtin 4 mg

pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotecan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

- 1. Vad Hycamtin är och vad det används för**
- 2. Vad du behöver veta innan du får Hycamtin**
- 3. Hur Hycamtin används**
- 4. Eventuella biverkningar**
- 5. Hur Hycamtin ska förvaras**
- 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

1. Vad Hycamtin är och vad det används för

Hycamtin hjälper till att förstöra tumörer. En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig läkemedlet som en infusion i en ven (dropp) på sjukhuset.

Hycamtin används för att behandla:

- **äggstockscancer eller småcellig lungcancer** som har återkommit efter kemoterapi.
- **långt framskriden livmoderhalscancer** där behandling med kirurgi eller strålbehandling inte är möjlig. Vid behandling av cervixcancer ges Hycamtin i kombination med ett annat läkemedel som heter *cisplatin*.

Din läkare kommer tillsammans med dig avgöra om Hycamtin-behandling är bättre än ytterligare behandling med den kemoterapi du behandlades med från början.

2. Vad du behöver veta innan du får Hycamtin

Du ska inte få Hycamtin:

- **om du är allergisk (överkänslig)** mot topotecan eller något av övriga innehållsämnen i Hycamtin.
- **om du ammar.**
- **om dina blodvärden är för låga.** Din läkare kommer då att informera dig utifrån testresultaten av ditt senaste blodprov.

→ **Berätta för din läkare** om något av detta stämmer in på dig.

Var särskilt försiktig med Hycamtin

Innan du påbörjar behandlingen måste din läkare få veta:

- **om du har några njur- eller leverproblem.** Din Hycamtin-dos måste då kanske justeras.
- **om du är gravid eller planerar att bli gravid.**
- **om du är man och planerar att skaffa barn.**

Hycamtin kan skada fostret under eller strax efter behandlingen. Du måste använda en effektiv preventivmetod. Fråga din läkare om råd.

→ **Berätta för din läkare** om något av detta stämmer in på dig.

Andra läkemedel och Hycamtin

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit några andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta inkluderar naturläkemedel och läkemedel du köpt utan recept.

Kom ihåg att tala om för din läkare om du börjar ta något annat läkemedel under tiden du använder Hycamtin.

Hycamtin med mat och dryck

Det finns ingen känd interaktion mellan Hycamtin och alkohol, men du ska kontrollera med din läkare om det är lämpligt att dricka alkohol.

Graviditet och amning

Hycamtin rekommenderas inte till gravida kvinnor. Det kan skada fostret under eller strax efter behandlingen. Du ska använda en effektiv preventivmedelsmetod. Fråga din läkare om råd. Försök inte att bli gravid, eller om du är man, bli far till ett barn förrän din läkare säger att det är säkert att bli det.

Manliga patienter som önskar skaffa ett barn ska fråga sin läkare om råd för familjeplanering eller behandling. Om graviditet inträffar under behandlingen måste du omedelbart berätta det för din läkare.

Amma inte om du behandlas med Hycamtin. Börja inte amma igen förrän din läkare talar om för dig att det är riskfritt att amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Hycamtin kan göra att man känner sig trött.

Om du känner dig trött eller svag, kör inte bil och använd inte maskiner.

3. Hur Hycamtin används

Den Hycamtin-dos du får bestäms av din läkare och baseras på:

- **storleken av din kroppsytta** (uppmätt som kvadratmeter)
- **resultaten från de blodprover** som tagits innan behandlingen
- **vilken sjukdom som behandlas.**

Vanlig dos

- **För ovarialcancer (äggstockscancer) och småcellig lungcancer:** 1,5 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag.
- **För cervixcancer (livmoderhalscancer):** 0,75 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag.

Vid behandling av livmoderhalscancer kombineras Hycamtin med ett annat läkemedel som heter cisplatin. Din läkare avgör vilken dos du får av cisplatin.

Hur Hycamtin ges

En läkare eller sköterska kommer att ge dig lämplig dos Hycamtin som infusion (dropp), vanligen i armen, under cirka 30 minuter.

- För äggstockscancer och småcellig lungcancer kommer du att behandlas en gång om dagen i 5 dagar.
- För livmoderhalscancer kommer du att behandlas en gång om dagen i 3 dagar.

Vanligtvis upprepas detta behandlingsschema var tredje vecka för alla cancerformer.

Behandlingsschemat kan variera beroende på resultaten från dina regelbundna blodprover.

Avsluta behandling

Din läkare bestämmer när behandlingen ska avslutas.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Hycamtin orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar: berätta för din läkare

Dessa **mycket vanliga** biverkningar kan inträffa hos **fler än 1 av 10** personer som behandlas med Hycamtin:

- **Tecken på infektion:** Hycamtin kan minska antalet vita blodkroppar och minska din motståndskraft mot infektioner. Detta kan leda till livshotande tillstånd. Symtomen omfattar:
 - feber
 - kraftig försämring av ditt allmäntillstånd
 - lokala symtom som ont i halsen eller svårigheter att urinera (till exempel en brännande känsla när du urinerar, vilket kan bero på en urinvägsinfektion).
- Ibland kan svår buksmärta, feber och eventuellt diarré (i sällsynta fall blodig) vara tecken på inflammation i tarmarna (*kolit*).

Denna **sällsynta** biverkning kan inträffa hos **upp till 1 av 1000 personer** som behandlas med Hycamtin:

- **Lunginflammation (interstitiell lungsjukdom):** Du löper störst risk att drabbas om du har en existerande lungsjukdom, fått strålbehandling av dina lungor, eller om du tidigare har tagit mediciner som orsakat skador på lungorna. Tecken på detta kan vara:
 - andningssvårigheter
 - hosta
 - feber.

→ **Kontakta omedelbart din läkare** om du får symtom på något av dessa tillstånd eftersom det kan vara nödvändigt att bli inlagd på sjukhus.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan inträffa hos **fler än 1 av 10 personer** som behandlas med Hycamtin:

- Känsla av allmän svaghet och trötthet (tillfällig *anemi* (blodbrist)). I vissa fall kan du behöva en blodtransfusion.
- Lättare att få blåmärken och blödningar, beroende på en minskning av antalet koagulerande celler i blodet. Detta kan leda till större blödningar från relativt små sår såsom små skärsår. I sällsynta fall kan detta leda till allvarliga blödningar (*hemorragi*). Tala med din läkare för att få råd om hur du kan minimera risken för blödning.
- Viktminskning och aptitlöshet (*anorexi*), trötthet, svaghet
- Illamående, kräkning, diarré, magvärk, förstoppning
- Inflammation och sår på tungan eller tandköttet
- Feber
- Håravfall.

Vanliga biverkningar

Dessa kan inträffa hos **upp till 1 av 10 personer** som behandlas med Hycamtin:

- Allergiska eller *överkänslighetsreaktioner* (inkluderande hudutslag)
- Gulaktig hud
- Allmän känsla av obehag
- Hudklåda.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan inträffa hos **upp till 1 av 1000 personer** som behandlas med Hycamtin:

- Allvarliga allergiska eller *anafylaktiska* reaktioner
- Svullnad på grund av vätskeansamling (*angioödem*)
- Mild smärta och inflammation på injektionsstället
- Kliande hudutslag (eller *nässelfeber*).

Om du behandlas för livmoderhalscancer kan du få biverkningar av det andra läkemedlet (*cisplatin*) som du får tillsammans med Hycamtin. Dessa biverkningar finns beskrivna i bipacksedeln för cisplatin.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med **läkare eller apotekspersonal**. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Hycamtin ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte Hycamtin efter utgångsdatum som anges på kartongen.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen är** topotecan. Varje injektionsflaska innehåller 1 mg eller 4 mg topotecanhydroklorid som motsvarar 1 mg eller 4 mg topotecan.
- **Övriga innehållsämnen är:** vinsyra (E334), mannitol (E421), saltsyra (E507) och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hycamtin tillhandahålls som pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning för intravenös infusion. Den finns tillgänglig i förpackningar innehållande antingen 1 eller 5 injektionsflaskor.

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg eller 4 mg topotecan.

Pulvret ska lösas upp och spädas före infusion.

Pulvret i injektionsflaskan ger 1 mg/ml av den aktiva substansen när det löses upp enligt anvisning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Tillverkare:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A, Strada Provinciale Asolana 90, 430 56 San Polo di Torrile, Parma, Italien.

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Tyskland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Instruktioner för beredning, förvaring och destruktion av Hycamtin

Beredning

Hycamtin 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska lösas upp i 1,1 ml vatten för injektionsvätskor för att ge 1 mg/ml av topotecan.

Hycamtin 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska lösas upp i 4 ml vatten för injektionsvätskor för att ge 1 mg/ml av topotecan.

Ytterligare spädning fordras. Lämplig volym av den beredda lösningen erhålls genom spädning med antingen natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml **eller** glukos infusionsvätska 50 mg/ml till en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

Förvaring av beredd lösning

Produkten ska användas omedelbart efter att den har beretts för infusion. Om beredning utförs under strikt aseptiska förhållanden ska Hycamtin-infusionen vara avslutad inom 12 timmar vid förvaring i rumstemperatur (eller inom 24 timmar om den förvaras vid 2 °C – 8 °C).

Instruktioner för hantering och destruktion av Hycamtin

Det normala tillvägagångssättet ska tillämpas för korrekt hantering och kassering av läkemedel mot tumörer, nämligen:

- Personalen ska vara tränad att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
- Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora kvantiteter vatten.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Hycamtin 0,25 mg

Hycamtin 1 mg

hårda kapslar

Topotecan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. **Vad Hycamtin är och vad det används för**
2. **Vad du behöver veta innan du tar Hycamtin**
3. **Hur du tar Hycamtin**
4. **Eventuella biverkningar**
5. **Hur Hycamtin ska förvaras**
6. **Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

1. **Vad Hycamtin är och vad det används för**

Hycamtin hjälper till att förstöra tumörer.

Hycamtin används för att behandla:

- **småcellig lungcancer** som återkommit efter kemoterapi.

Din läkare kommer tillsammans med dig avgöra om Hycamtin-behandling är bättre än ytterligare behandling med den kemoterapi du behandlades med från början.

2. **Vad du behöver veta innan du tar Hycamtin**

Ta inte Hycamtin:

- **om du är allergisk (överkänslig)** mot topotecan eller något av övriga innehållsämnen i Hycamtin.
- **om du ammar.**
- **om dina blodvärden är för låga.** Din läkare kommer då att informera dig utifrån testresultaten av ditt senaste blodprov.

→ **Berätta för din läkare** om något av detta stämmer in på dig.

Var särskilt försiktig med Hycamtin

Innan du påbörjar behandlingen måste din läkare få veta:

- **om du har några njur- eller leverproblem.** Din Hycamtin-dos måste då kanske justeras.
- **om du är gravid eller planerar att bli gravid.**
- **om du är man och planerar att skaffa barn.**

Hycamtin kan skada fostret under eller strax efter behandlingen. **Du måste använda en effektiv preventivmetod. Fråga din läkare om råd.**

→ **Berätta för din läkare** om något av detta gäller dig.

Andra läkemedel och Hycamtin

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta inkluderar naturläkemedel och läkemedel du köpt utan recept.

Det kan finnas en högre risk än normalt att du får biverkningar om du också behandlas med cyklosporin A. Du kommer att övervakas noggrant medan du tar dessa båda läkemedel.

Kom ihåg att tala om för din läkare om du börjar ta något annat läkemedel under tiden du använder Hycamtin.

Hycamtin med mat och dryck

Det finns ingen känd interaktion mellan Hycamtin och alkohol, men du ska kontrollera med din läkare om det är lämpligt att dricka alkohol.

Hycamtin kapslar kan tas med eller utan mat.

Kapseln (kapslarna) måste sväljas hel(a) och får inte tuggas, krossas eller delas.

Graviditet och amning

Hycamtin rekommenderas inte till gravida kvinnor. Det kan skada ett foster under eller strax efter behandlingen. Du ska använda en effektiv preventivmedelsmetod. Fråga din läkare om råd. Försök inte att bli gravid, eller om du är man, bli far till ett barn förrän din läkare säger att det är säkert att bli det.

Manliga patienter som önskar skaffa ett barn ska fråga sin läkare om råd för familjeplanering eller behandling. Om graviditet inträffar under behandlingen måste du omedelbart berätta det för din läkare.

Amma inte om du behandlas med Hycamtin. Börja inte amma igen förrän din läkare talar om för dig att det är riskfritt att amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Hycamtin kan göra att man känner sig trött.

Om du känner dig trött eller svag, kör inte bil och använd inte maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Hycamtin

Detta läkemedel innehåller spår av etanol (alkohol).

3. Hur du tar Hycamtin

Ta alltid Hycamtin exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den Hycamtin-dos (och antal kapslar) du får bestäms av din läkare och baseras på:

- **storleken av din kroppsytta** (uppmätt som kvadratmeter)
- **resultaten från de blodprover** som tagits innan behandlingen
- **vilken sjukdom som behandlas.**

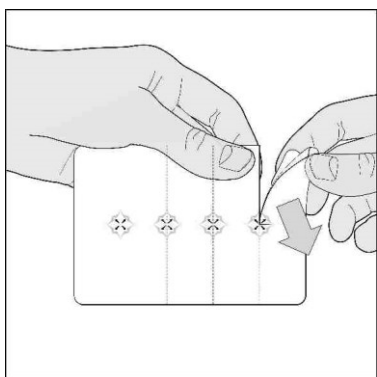
Det ordinerade antalet kapslar ska sväljas hela en gång dagligen i 5 dagar.

Hycamtin kapslar får inte öppnas eller krossas. Om kapslarna punkteras eller läcker ska du omedelbart tvätta händerna noga med tvål och vatten. Om du får det i ögonen, spola dem omedelbart med svag vattenstråle i minst 15 minuter. Kontakta läkare/vårdinrättning efter ögonkontakt eller om du får en hudreaktion.

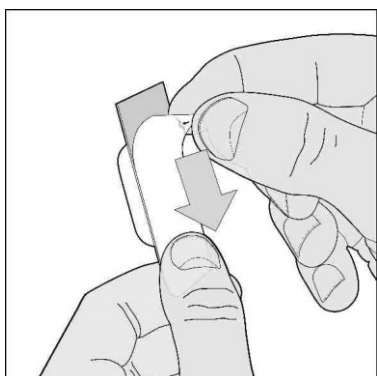
Att ta ut en kapsel

Kapslarna tillhandahålls i speciella förpackningar för att förhindra att barn tar ut dem.

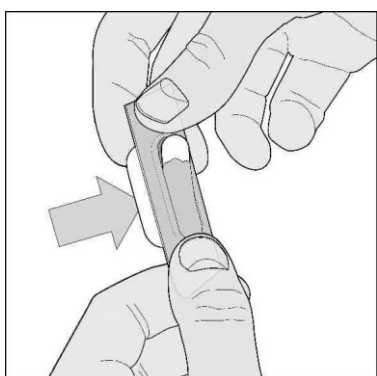
1. **Ta loss en blisterficka:** riv längs den perforerade linjen för att ta loss en blisterficka från kartan.



2. **Dra av ytterhöljet:** börja vid den färgade fliken, lyft upp och dra längs blisterfickan.



3. **Tryck ut kapseln:** tryck försiktigt ena änden av kapseln genom foliehöljet.



Om du har tagit för stor mängd av Hycamtin

Rådfråga omedelbart läkare eller apotekspersonal om du har tagit för många kapslar eller om ett barn av misstag har tagit medicinen.

Om du har glömt att ta Hycamtin

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos i vanlig tid.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Hycamtin orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar: berätta för din läkare

Dessa **mycket vanliga** biverkningar kan inträffa hos **fler än 1 av 10** personer som behandlas med Hycamtin:

- **Tecken på infektion:** Hycamtin kan minska antalet vita blodkroppar och minska din motståndskraft mot infektioner. Detta kan leda till livshotande tillstånd. Symtomen omfattar:
 - feber
 - kraftig försämring av ditt allmäntillstånd
 - lokala symtom som ont i halsen eller svårigheter att urinera (till exempel en brännande känsla när du urinerar, vilket kan bero på en urinvägsinfektion)
- **Diarré.** Det kan vara allvarligt. Om du får mer än 3 diarréepisoder per dygn ska du kontakta din läkare omedelbart.
- Ibland kan svår buksmärta, feber och eventuellt diarré (i sällsynta fall blodig) vara tecken på inflammation i tarmarna (*kolit*).

Denna **sällsynta** biverkning kan inträffa hos **upp till 1 av 1000 personer** som behandlas med Hycamtin:

- **Lunginflammation** (*interstitiell lungsjukdom*): Du löper störst risk att drabbas om du har en existerande lungsjukdom, fått strålbehandling av dina lungor, eller om du tidigare har tagit mediciner som orsakat skador på lungorna. Tecken på detta kan vara:
 - andningssvårigheter
 - hosta
 - feber.

→ **Kontakta omedelbart din läkare** om du får symtom på något av dessa tillstånd eftersom det kan vara nödvändigt att bli inlagd på sjukhus.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan inträffa hos **fler än 1 av 10 personer** som behandlas med Hycamtin:

- Känsla av allmän svaghet och trötthet (tillfällig *anemi* (blodbrist)). I vissa fall kan du behöva en blodtransfusion.
- Lättare att få blåmärken och blödningar, beroende på en minskning av antalet koagulerande celler i blodet. Detta kan leda till större blödningar från relativt små sår såsom små skärsår. I sällsynta fall kan detta leda till allvarliga blödningar (*hemorragi*). Tala med din läkare för att få råd om hur du kan minimera risken för blödning.
- Viktminskning och aptitlöshet (*anorexi*), trötthet, svaghet.
- Illamående, kräkning.
- Håravfall.

Vanliga biverkningar

Dessa kan inträffa hos **upp till 1 av 10 personer** som behandlas med Hycamtin:

- Allergiska eller *överkänslighetsreaktioner* (inkluderande hudutslag)
- Inflammation och sår i munnen, på tungan eller tandköttet
- Feber
- Magvärk, förstoppning, dålig matsmältning
- Allmän känsla av obehag
- Hudklåda.

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan inträffa hos **upp till 1 av 100 personer** som behandlas med Hycamtin:

- Gulaktig hud

Sällsynta biverkningar

Dessa kan inträffa hos **upp till 1 av 1 000 personer** som behandlas med Hycamtin:

- Allvarliga allergiska eller *anafylaktiska* reaktioner.
- Svullnad på grund av vätskeansamling (*angioödem*).
- Kliande hudutslag (eller *nässelfeber*).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med **läkare eller apotekspersonal**. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Hycamtin ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvara blisterkartan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen är** topotecan. Varje kapsel innehåller topotecanhydroklorid motsvarande 0,25 mg eller 1 mg topotecan.
- **Övriga innehållsämnen är:** Hydrogenerad vegetabilisk olja, glycerylmonostearat, gelatin, titandioxid (E171) och endast för 1 mg kapslar; röd järnoxid (E172). Kapslarna är tryckta med svart bläck som innehåller svart järnoxid (E172), shellack, vattenfri etanol, propylenglykol, isopropylalkohol, butanol, koncentrerad ammoniaklösning och kaliumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hycamtin 0,25 mg kapslar är ogenomskinliga, vita till gulvita och märkta med ”Hycamtin” och ”0,25 mg”.

Hycamtin 1 mg kapslar är rosa och märkta med ”Hycamtin” och ”1 mg”.

Hycamtin finns i förpackningar med 10 kapslar om 0,25 mg eller 1 mg topotecan.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Tillverkare:

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

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Tyskland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.