ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYCAMTIN 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
HYCAMTIN 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

HYCAMTIN 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

Der gesamte Gehalt an Wirkstoff in der Durchstechflasche ergibt nach entsprechend der Empfehlung erfolgter Rekonstitution 1 mg Wirkstoff pro ml.

HYCAMTIN 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Jede Durchstechflasche enthält 4 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

Der gesamte Gehalt an Wirkstoff in der Durchstechflasche ergibt nach entsprechend der Empfehlung erfolgter Rekonstitution 1 mg Wirkstoff pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Hellgelbes bis grünliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von:
- Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie.
- Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC), die für eine Wiederbehandlung mit dem in der Primärtherapie verwendeten Behandlungsschema nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rezidiv nach Strahlentherapie und von Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung. Patientinnen, die vorher Cisplatin erhalten hatten, benötigen ein längeres behandlungsfreies Intervall, um die Behandlung mit dieser Kombination zu rechtfertigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Topotecan sollte auf medizinische Einrichtungen, die auf die Anwendung von Chemotherapien mit Zytostatika spezialisiert sind, beschränkt werden. Topotecan sollte nur unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

Bei Anwendung von Topotecan zusammen mit Cisplatin sollte die gesamte Information zur Verschreibung zu Cisplatin zu Rate gezogen werden.

Vor Beginn des ersten Behandlungszyklus mit Topotecan müssen die Patienten eine Neutrophilenzahl von ≥ 1,5 x 10^9/l, eine Thrombozytenzahl von ≥ 100 x 10^9/l und einen Hämoglobinwert ≥ 9 g/dl (gegebenenfalls nach Transfusion) aufweisen.

Ovarial- und kleinzelliges Lungenkarzinom
Anfangsdosierung
Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt 1,5 mg/m^2 Körperoberfläche pro Tag, verabreicht als 30minütige intravenöse Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen. Zwischen dem Beginn eines Behandlungszyklus und dem Beginn des nächsten sollten drei Wochen liegen. Bei guter Verträglichkeit kann die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Dosierung bei Folgebehandlungen
Eine weitere Gabe von Topotecan sollte erst dann erfolgen, wenn die Neutrophilenzahl ≥ 1 x 10^9/l, die Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9/l und der Hämoglobinwert ≥ 9 g/dl (gegebenenfalls nach Transfusion) betragen.

Die übliche onkologische Praxis zur Aufrechterhaltung der Neutrophilenzahl bei Neutropenien besteht entweder in der Gabe von Topotecan mit anderen Arzneimitteln (z. B. G-CSF) oder in einer Dosisreduktion.

Falls eine Dosisreduktion gewählt wird, sollte bei Patienten, die sieben Tage oder länger an einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9/l) leiden, bei denen eine schwere Neutropenie in Verbindung mit Fieber oder Infektion auftritt oder bei denen die Behandlung wegen einer Neutropenie verzögert werden musste, die Dosis um 0,25 mg/m^2/Tag auf 1,25 mg/m^2/Tag (oder, falls erforderlich, weiter auf 1,0 mg/m^2/Tag) reduziert werden.

Die Dosis sollte ebenfalls entsprechend verringert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter 25 x 10^9/l absinkt. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Topotecan abgesetzt, wenn die Dosis bereits auf 1,0 mg/m^2/Tag herabgesetzt worden war und eine weitere Dosisreduzierung erforderlich gewesen wäre, um Nebenwirkungen unter Kontrolle zu bringen.

Zervixkarzinom
Anfangsdosierung
Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt 0,75 mg/m^2/Tag, verabreicht als 30minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1, 2 und 3. Cisplatin wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 50 mg/m^2/Tag am Tag 1 nach der Topotecan-Dosis verabreicht. Dieses Behandlungsschema wird alle 21 Tage über sechs Behandlungszyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung wiederholt.

Dosierung bei Folgebehandlungen
Eine weitere Gabe von Topotecan sollte erst dann erfolgen, wenn die Neutrophilenzahl ≥ 1,5 x 10^9/l, die Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9/l und der Hämoglobinwert ≥ 9 g/dl (gegebenenfalls nach Transfusion) betragen.

Die übliche onkologische Praxis zur Aufrechterhaltung der Neutrophilenzahl bei Neutropenien besteht entweder in der Gabe von Topotecan mit anderen Arzneimitteln (z. B. G-CSF) oder in einer Dosisreduktion.

Falls eine Dosisreduktion gewählt wird, sollte bei Patienten, die sieben Tage oder länger an einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9/l) leiden, bei denen eine schwere Neutropenie in Verbindung mit Fieber oder Infektion auftritt oder bei denen die Behandlung wegen einer Neutropenie

verzögert werden musste, für die nachfolgenden Behandlungszyklen die Dosis um 20 % auf 0,60 mg/m^2/Tag (oder, falls erforderlich, weiter auf 0,45 mg/m^2/Tag) reduziert werden.

Die Dosis sollte in gleicher Weise reduziert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter 25 x 10^9/l fällt.

Besondere Patientengruppen
Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Monotherapie (Ovarial- und kleinzelliges Lungenkarzinom):
Über die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Die Anwendung von Topotecan in dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Aus den begrenzten Daten geht hervor, dass die Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion verringert werden sollte. In der Monotherapie mit Topotecan beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit Ovarial- oder kleinzelligem Lungenkarzinom und einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 39 ml/min 0,75 mg/m^2/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen.

Kombinationstherapie (Zervixkarzinom)
In klinischen Studien mit Topotecan in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des Zervixkarzinoms wurde die Therapie nur bei Patientinnen mit einem Serum-Kreatinin-Wert von ≤ 1,5 mg/dl eingeleitet. Falls der Serum-Kreatinin-Wert unter der Kombinationstherapie mit Topotecan/Cisplatin 1,5 mg/dl übersteigt, wird empfohlen, die gesamte Information zur Verschreibung zu Cisplatin auf Hinweise zur Dosisreduktion/-aufrechterhaltung hin zu konsultieren. Für den Fall, dass Cisplatin abgesetzt werden muss, liegen keine ausreichenden Daten zur Monotherapie mit Topotecan bei Patientinnen mit Zervixkarzinom vor.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Einer kleinen Zahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin zwischen 1,5 und 10 mg/dl) wurde eine intravenöse Dosis von 1,5 mg/m^2/Tag Topotecan an fünf Tagen alle drei Wochen gegeben. Es wurde eine verringerte Topotecan-Clearance beobachtet. Jedoch sind die verfügbaren Daten für eine Dosierungsempfehlung für diese Patientengruppe nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Topotecan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin ≥10 mg/dl) aufgrund einer Zirrhose vor. Die Anwendung von Topotecan bei dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Topotecan muss vor Gebrauch rekonstituiert und weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Bereits vor Beginn des ersten Zyklus bestehende schwere Knochenmarkdepression, bei einer Neutrophilenzahl von < 1,5 x 10^9/l und/oder Thrombozytenzahl von ≤ 100 x 10^9/l.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die hämatologischen Nebenwirkungen sind dosisabhängig; das Blutbild (einschließlich der Thrombozytenzahl) sollte regelmäßig bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Topotecan eine schwere Myelosuppression verursachen. Über eine Myelosuppression, die zu Sepsis und Todesfällen durch Sepsis führen kann, wurde bei mit Topotecan behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Topotecan-induzierte Neutropenie kann zu einer neutropenischen Kolitis führen. Über Todesfälle infolge einer neutropenischen Kolitis wurde in klinischen Studien mit Topotecan berichtet. Bei Patienten mit Fieber, Neutropenie und einem entsprechenden Bauchschmerz-Muster sollte die Möglichkeit einer neutropenischen Kolitis in Betracht gezogen werden.

Topotecan wurde mit Berichten über interstitielle Lungenerkrankungen, von denen einige tödlich verliefen, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zugrundeliegende Risikofaktoren beinhalten interstitielle Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte, pulmonale Fibrose, Lungenkarzinom, Strahlenexposition des Thorax und die Anwendung pneumotoxischer Arzneimittel und/oder Kolonie-stimulierender Faktoren. Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen können (z. B. Husten, Fieber, Dyspnoe und/oder Hypoxie), überwacht werden; Topotecan sollte abgesetzt werden, falls die Neudiagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung bestätigt werden sollte.

Topotecan als Monotherapie und Topotecan in Kombination mit Cisplatin werden häufig mit einer klinisch relevanten Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Verschreibung von HYCAMTIN, zum Beispiel vor beabsichtigter Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko von Tumorblutungen, in Betracht gezogen werden.

Erwartungsgemäß zeigen Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (PS > 1) eine niedrigere Ansprechrate und eine erhöhte Rate an Komplikationen wie Fieber, Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Eine präzise Beurteilung des Allgemeinzustandes (Performance Status) zum Zeitpunkt der Verabreichung der Therapie ist entscheidend um sicherzustellen, dass der Allgemeinzustand des Patienten sich nicht auf PS 3 verschlechtert hat.

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Topotecan bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin ≥ 10 mg/dl) aufgrund einer Zirrhose vor. Die Anwendung von Topotecan bei diesen Patientengruppen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Einer kleinen Zahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin zwischen 1,5 und 10 mg/dl) wurde eine intravenöse Dosis von 1,5 mg/m^2/Tag Topotecan an fünf Tagen alle drei Wochen verabreicht. Es wurde eine verringerte Topotecan-Clearance beobachtet. Jedoch sind die verfügbaren Daten für eine Dosierungsempfehlung für diese Patientengruppe nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.2).

Hycamtin enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn jedoch zur Verdünnung von Hycamtin eine Kochsalzlösung (0,9 % w/v Natriumchloridlösung) vor der Verabreichung verwendet wird, ist die erhaltene Menge an Natrium höher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt.

Topotecan hemmt die menschlichen P450-Enzyme nicht (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen Studien nach intravenöser Gabe schien eine gleichzeitige Gabe von Granisetron, Ondansetron, Morphin oder Kortikosteroiden keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Gesamt-Topotecans (aktive und inaktive Form) zu haben.

Wenn Topotecan mit anderen Chemotherapeutika kombiniert wird, kann eine Dosisreduktion jedes einzelnen Arzneimittels erforderlich sein, um die Verträglichkeit zu verbessern. In Kombination mit platinhaltigen Arzneimitteln besteht jedoch eine sequenzabhängige Wechselwirkung, abhängig davon, ob das platinhaltige Mittel am Tag 1 oder am Tag 5 der Topotecan-Verabreichung gegeben wird. Wenn Cisplatin oder Carboplatin am Tag 1 der Topotecan-Verabreichung gegeben wird, müssen niedrigere Dosierungen eines jeden Arzneimittels verabreicht werden, um die Verträglichkeit zu verbessern, als wenn das platinhaltige Arzneimittel am Tag 5 der Topotecan-Verabreichung gegeben wird.

Nach Verabreichung von Topotecan (0,75 mg/m^2/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen) und Cisplatin (60 mg/m^2/Tag am Tag 1) an 13 Patienten mit Ovarialkarzinom wurden leichte Anstiege der AUC (12 %, n = 9) und der C_{max} (23 %, n = 11) am Tag 5 beobachtet. Diese Anstiege werden als wahrscheinlich nicht klinisch relevant angesehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Topotecan embryofetale Sterblichkeit und Fehlbildungen verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3). Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Topotecan fetale Schäden verursachen, daher soll Frauen im gebärfähigen Alter angeraten werden, eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Topotecan zu vermeiden.

Wie bei allen zytotoxischen Chemotherapien müssen wirksame Verhütungsmethoden angeraten werden, wenn einer der beiden Partner mit Topotecan behandelt wird.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Topotecan sowie für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.
Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Topotecan sowie für 3 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Falls Topotecan in der Schwangerschaft angewendet wird, oder falls die Patientin unter der Therapie schwanger werden sollte, muss die Patientin vor den möglichen Risiken für den Fetus gewarnt werden.

Stillzeit

Topotecan ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Obwohl nicht bekannt ist, ob Topotecan beim Menschen in die Muttermilch übergeht, sollte vor Therapiebeginn abgestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität in reproduktionstoxikologischen Studien bei Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Jedoch wirkt Topotecan ebenso wie andere zytotoxische Arzneimittel genotoxisch, Auswirkungen auf die Fertilität einschließlich der männlichen Fertilität können daher nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht angezeigt, wenn Fatigue und Asthenie anhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Die in Dosisfindungsstudien an 523 Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom und 631 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem kleinzelligen Lungenkarzinom ermittelte dosislimitierende Toxizität unter der Monotherapie mit Topotecan war hämatologischer Art. Die Toxizität war vorhersagbar und reversibel. Es gab keine Anzeichen für eine kumulative hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizität.

Das Sicherheitsprofil von Topotecan in Kombination mit Cisplatin in den klinischen Zervixkarzinom-Studien stimmt mit dem unter Topotecan-Monotherapie beobachteten Profil überein. Die hämatologische Gesamt-Toxizität ist bei mit Topotecan in Kombination mit Cisplatin behandelten Patientinnen niedriger im Vergleich zur Topotecan-Monotherapie, aber höher als unter Cisplatin allein.

Wenn Topotecan in Kombination mit Cisplatin gegeben wurde, wurden zusätzliche Nebenwirkungen beobachtet, jedoch wurden diese Nebenwirkungen auch unter Cisplatin-Monotherapie beobachtet und waren daher nicht Topotecan zuzuschreiben. Bezüglich der vollständigen Auflistung der mit Cisplatin im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen sollte die Information zur Verschreibung zu Cisplatin herangezogen werden.

Die kombinierten Sicherheitsdaten zur Monotherapie mit Topotecan sind nachfolgend dargestellt.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion
Häufig	Sepsis[1]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Febrile Neutropenie, Neutropenie (siehe „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie
Häufig	Panzytopenie
Nicht bekannt	Schwere Blutung (verbunden mit Thrombozytopenie)
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag
Selten	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Anorexie (die schwer sein kann)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Interstitielle Lungenerkrankung (einige Fälle mit tödlichem Verlauf)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Nausea, Erbrechen und Durchfall (die alle schwer sein können), Verstopfung, Bauchschmerzen[2], Mukositis
Nicht bekannt	Gastrointestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Haarausfall
Häufig	Pruritus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Asthenie, Fatigue
Häufig	Unwohlsein
Sehr selten	Extravasation[3]
Nicht bekannt	Schleimhautentzündung
[1] Über Todesfälle durch Sepsis wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Topotecan berichtet (siehe Abschnitt 4.4). [2] Über neutropenische Kolitiden einschließlich tödlich verlaufender neutropenischer Kolitiden wurde als Komplikation Topotecan-induzierter Neutropenien berichtet (siehe Abschnitt 4.4). [3] Die Reaktionen waren schwach ausgeprägt und bedurften im Allgemeinen keiner spezifischen Behandlung.	

Die oben aufgelisteten Nebenwirkungen können bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand potentiell häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Nachfolgend werden hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen mit ihren Häufigkeiten aufgelistet, die als sicher oder möglicherweise mit Topotecan in Zusammenhang stehend eingestuft wurden.

Hämatologisch

Neutropenie
Eine schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl <0,5 x 10^9/l) während des ersten Zyklus trat bei 55 % der Patienten, mit einer Dauer von ≥ sieben Tagen bei 20 % und insgesamt bei 77 % der Patienten (39 % der Zyklen) auf. In Zusammenhang mit schwerer Neutropenie traten Fieber oder Infektionen bei 16 % der Patienten während des ersten Zyklus und insgesamt bei 23 % der Patienten (6 % der Zyklen) auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Neutropenie betrug neun Tage, die mittlere Verlaufsdauer sieben Tage. Insgesamt dauerte die schwere Neutropenie in 11 % der Zyklen länger als sieben Tage. Von allen im Rahmen klinischer Studien behandelten Patienten (einschließlich derjenigen mit schwerer Neutropenie und derjenigen, bei denen keine schwere Neutropenie auftrat) bekamen 11 % (in 4 % der Zyklen) Fieber und 26 % (in 9 % der Zyklen) Infektionen. Darüber hinaus entwickelten 5 % aller behandelten Patienten (in 1 % der Zyklen) eine Sepsis (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie
Eine schwere Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <25 x 10^9/l) trat bei 25 % der Patienten (in 8 % der Zyklen), eine mittelgradige (Thrombozytenzahl zwischen 25,0 und 50,0 x 10^9/l) bei 25 % der Patienten (in 15 % der Zyklen) auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Thrombozytopenie betrug 15 Tage, die mittlere Verlaufsdauer fünf Tage. In 4 % der Zyklen wurden Thrombozytentransfusionen verabreicht. Berichte über signifikante Folgeerscheinungen im Zusammenhang mit Thrombozytopenien einschließlich Todesfälle aufgrund von Tumorblutungen waren selten.

Anämie
Eine mittelgradige bis schwere Anämie (Hb ≤ 8,0 g/dl) trat bei 37 % der Patienten (in 14 % der Zyklen) auf. Erythrozytentransfusionen erhielten 52 % der Patienten (in 21 % der Zyklen).

Nicht-hämatologisch

Die am häufigsten berichteten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren gastrointestinaler Art, wie Übelkeit (52 %), Erbrechen (32 %), Durchfall (18 %), Verstopfung (9 %) sowie Mukositis (14 %). Die Häufigkeiten schwerer Fälle (3. oder 4. Grades) von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Mukositis betrugen in 4, 3, 2 bzw. 1 % auf.

Über leichte Bauchschmerzen wurde bei etwa 4 % der Patienten berichtet.

Unter der Behandlung mit Topotecan wurden bei etwa 25 % der Patienten Fatigue und bei 16 % Asthenie beobachtet. Die Häufigkeit schwerer Fälle (3. oder 4. Grades) von Fatigue und Asthenie lag bei jeweils 3 %.

Vollständiger oder ausgeprägter Haarausfall wurde bei 30 % und teilweiser Haarausfall bei 15 % der Patienten beobachtet.

Sonstige bei Patienten aufgetretene schwerwiegende Nebenwirkungen, die als sicher oder wahrscheinlich mit Topotecan in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, waren Anorexie (12 %), Unwohlsein (3 %) und Hyperbilirubinämie (1 %).

Über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschläge, Urtikaria, Angioödeme und anaphylaktische Reaktionen wurde selten berichtet. In klinischen Studien wurden Hautausschläge aller Art bei 4 % der Patienten und Pruritus bei 1,5 % der Patienten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Überdosierungen wurde bei Patienten berichtet, die mit intravenös verabreichtem Topotecan (bis zum 10-Fachen der empfohlenen Dosis) und Topotecan Kapseln (bis zum 5-Fachen der empfohlenen Dosis) behandelt wurden. Die beobachteten Anzeichen und Symptome nach Überdosierung entsprachen den bekannten, im Zusammenhang mit Topotecan stehenden unerwünschten Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). Primäre Komplikationen einer Überdosierung sind Knochenmarkdepression und Mukositis. Außerdem wurde über erhöhte Leberenzymwerte nach intravenöser Gabe von Topotecan berichtet.

Es ist kein Gegenmittel bei Überdosierung von Topotecan bekannt. Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder, wo verfügbar, entsprechend den Empfehlungen der nationalen Giftinformationszentralen durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, ATC-Code: L01CE01.

Wirkmechanismus

Die Antitumorwirkung von Topotecan hängt mit der Hemmung der Topoisomerase-I zusammen, einem Enzym, das an der DNA-Replikation beteiligt ist, indem es die Torsionsspannung vor der sich vorwärts bewegenden Replikationsgabel löst. Topotecan hemmt die Topoisomerase-I, indem es den kovalenten Komplex aus Enzym und der in die beiden Stränge aufgespaltenen DNA, ein Zwischenprodukt der Katalyse, stabilisiert. Als Folgeerscheinung der Topoisomerase-I-Hemmung in der Zelle entstehen proteinassoziierte Brüche der DNA-Einzelstränge.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiviertes Ovarialkarzinom
In einer Vergleichsstudie von Topotecan mit Paclitaxel an Patientinnen, die eine platinhaltige Chemotherapie zur Behandlung eines Ovarialkarzinoms erhalten hatten (n = 112 beziehungsweise n = 114), betrugen die Ansprechraten (95 % KI) 20,5 % (13 %, 28 %) gegenüber 14 % (8 %, 20 %) und die mediane Zeit bis zur Progression 19 Wochen gegenüber 15 Wochen (Relatives Risiko Topotecan/Paclitaxel: 0,7 [0,6; 1,0]) für Topotecan beziehungsweise Paclitaxel. Die mediane Überlebenszeit betrug 62 Wochen nach Topotecan gegenüber 53 Wochen nach Paclitaxel (Relatives Risiko Topotecan/Paclitaxel: 0,9 [0,6; 1,3]).

Die Ansprechrate im gesamten Studienprogramm in der Indikation Ovarialkarzinom (n = 392, alle Patientinnen waren mit Cisplatin oder Cisplatin und Paclitaxel vorbehandelt) war 16 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag in klinischen Studien bei 7,6 - 11,6 Wochen. Bei Patientinnen, die entweder platin-refraktär waren oder innerhalb von 3 Monaten nach der Cisplatintherapie ein Rezidiv erlitten (n = 186), betrug die Ansprechrate 10 %.

Diese Daten sollten im Zusammenhang mit dem Gesamtsicherheitsprofil des Arzneimittels, insbesondere unter Berücksichtigung der bedeutenden hämatologischen Toxizität, beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine ergänzende retrospektive Analyse wurde auf Basis der Daten von 523 Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom durchgeführt. Insgesamt wurden 87 komplette und partielle Remissionen beobachtet, von denen 13 während der Zyklen 5 und 6 auftraten, und 3 danach. Von den Patientinnen, die mehr als 6 Behandlungszyklen erhalten hatten, beendeten 91 % die Studie wie geplant oder wurden bis zur Progression der Erkrankung behandelt, während nur 3 % die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen.

Rezidiviertes kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)
In einer Phase-III-Studie (Studie 478) wurde oral verabreichtes Topotecan mit bestmöglicher Supportivtherapie (BSC) (n = 71) gegen BSC allein (n = 70) bei Patienten nach Versagen der Primärtherapie, die für eine Wiederbehandlung mit einer intravenösen Chemotherapie nicht geeignet waren, verglichen (mediane Zeit bis zur Progression [TTP] unter der Primärtherapie: 84 Tage im Arm Topotecan oral + BSC, 90 Tage im BSC-Arm). In der Gruppe Topotecan oral in Kombination mit BSC gab es eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC allein (p = 0,0104 [Log-Rank]). Das nicht-adjustierte relative Risiko für die Gruppe Topotecan oral mit BSC relativ zu BSC allein betrug 0,64 (95 % KI: 0,45; 0,90). Die mediane Überlebenszeit von mit Topotecan + BSC behandelten Patienten betrug 25,9 Wochen (95 % KI: 18,3; 31,6) im Vergleich zu 13,9 Wochen (95 % KI: 11,1; 18,6) bei Patienten, die BSC allein erhalten hatten (p = 0,0104).

Die Selbsteinschätzung der Symptome durch die Patienten mittels einer unverblindeten Bewertungsskala zeigte einen konsistenten Trend für eine Symptomverbesserung durch orales Topotecan plus BSC.

Je eine Phase-II-Studie (Studie 065) und eine Phase-III-Studie (Studie 396) wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit von oralem Topotecan mit der von intravenösem Topotecan bei Patienten mit einem Rezidiv $\geq$ 90 Tage nach Abschluss eines vorhergehenden Chemotherapieschemas zu untersuchen (siehe Tabelle 1). Orales und intravenöses Topotecan waren mit einer ähnlichen Symptomlinderung bei Patienten mit rezidiviertem sensitiven SCLC in der Selbsteinschätzung der Symptome durch die Patienten mittels einer unverblindeten Bewertungsskala in jeder der zwei Studien verbunden.

Tabelle 1. Zusammenfassung der Daten zum Überleben, zur Ansprechrate und Zeit bis zur Progression bei mit oralem oder intravenösem Topotecan behandelten SCLC-Patienten.

	Studie 065		**Studie 396**	
	Orales Topotecan	**Intravenöses Topotecan**	**Orales Topotecan**	**Intravenöses Topotecan**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Medianes Überleben (Wochen) (95 % KI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Ansprechrate (%) (95 % KI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediane Zeit bis zur Progression (Wochen) (95 % KI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Gesamtzahl der behandelten Patienten.
KI = Konfidenzintervall.

In einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie, in der intravenös (i.v.) verabreichtes Topotecan mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (CAV, ACO) bei Patienten mit rezidiviertem sensitivem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) verglichen wurde, betrug die Gesamt-Ansprechrate 24,3 % für Topotecan im Vergleich zu 18,3 % für CAV (ACO). Die mediane Zeit bis zur Progression war in beiden Gruppen vergleichbar (13,3 Wochen bzw. 12,3 Wochen). Die medianen Überlebenszeiten betrugen für beide Gruppen 25,0 bzw. 24,7 Wochen. Das relative Verhältnis der Überlebenszeiten von Topotecan IV zu CAV (ACO) betrug 1,04 (95 % KI 0,78 – 1,40).

Die Ansprechrate im gesamten Studienprogramm in der Indikation kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) (n = 480) betrug 20,2 % bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung, die sensitiv gegenüber der Primärtherapie gewesen waren. Die mediane Überlebenszeit lag bei 30,3 Wochen (95 % KI: 27,6; 33,4).

In der Patientengruppe mit refraktärem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) (d. h. diejenigen, die nicht auf die initiale Therapie angesprochen hatten) betrug die Ansprechrate auf Topotecan 4,0 %.

Zervixkarzinom
In einer randomisierten Phase-III-Vergleichsstudie, die von der Gynecologic Oncology Group (GOG-0179) durchgeführt worden war, wurde Topotecan in Kombination mit Cisplatin (n= 147) mit Cisplatin allein (n = 146) in der Behandlung von Patientinnen mit histologisch bestätigtem, persistierendem oder rezidiviertem Zervixkarzinom sowie Zervixkarzinom im Stadium IVB verglichen, bei denen ein kurativer Ansatz mit Operation und/oder Bestrahlung nicht sinnvoll erschien. Topotecan in Kombination mit Cisplatin zeigte einen statistisch signifikanten Nutzen bezüglich des Gesamtüberlebens relativ zur Monotherapie mit Cisplatin nach Adjustierung für Zwischenanalysen (p = 0,033 [Log-Rank]).

Tabelle 2. Ergebnisse der Studie GOG-0179

Intend-To-Treat-Population		
	Cisplatin 50 mg/m² an Tag 1 alle 21 Tage	**Cisplatin 50 mg/m² an Tag 1 +Topotecan 0,75 mg/m² Tag 1-3 alle 21 Tage**
Überlebenszeit (Monate)	**(n = 146)**	**(n = 147)**
Median (95 % KI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-Wert (Log-Rank)	0,033	
Patienten ohne vorangegangene Radio-Chemotherapie mit Cisplatin		
	Cisplatin	**Topotecan/Cisplatin**
Überlebenszeit (Monate)	**(n = 46)**	**(n = 44)**
Median (95 % KI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patienten mit vorangegangener Radio-Chemotherapie mit Cisplatin		
Überlebenszeit (Monate)	**Cisplatin**	**Topotecan/Cisplatin**
	(n = 72)	**(n = 69)**
Median (95 % KI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Bei Patientinnen (n = 39) mit einem Rezidiv innerhalb von 180 Tagen nach Radio-Chemotherapie mit Cisplatin betrug die mediane Überlebenszeit im Topotecan+Cisplatin-Arm 4,6 Monate (95 % KI: 2,6; 6,1) im Vergleich zu 4,5 Monaten (95 % KI: 2,9; 9,6) im Cisplatin-Arm mit einem Relativen Risiko von 1,15 (0,59; 2,23). Bei den Patientinnen (n = 102) mit einem Rezidiv nach 180 Tagen und später betrug die mediane Überlebenszeit im Topotecan+Cisplatin-Arm 9,9 Monate (95 % KI: 7; 12,6) im Vergleich zu 6,3 Monaten (95 % KI: 4,9; 9,5) im Cisplatin-Arm mit einem Relativen Risiko von 0,75 (0,49; 1,16).

Kinder und Jugendliche
Topotecan wurde ferner bei Kindern geprüft; jedoch sind nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit verfügbar.

In einer offenen Studie bei Kindern (n = 108, Altersbereich vom Kleinkind bis zu 16 Jahre) mit rezidivierten oder progredienten soliden Tumoren wurde Topotecan in einer Anfangsdosierung von 2,0 mg/m² als 30minütige Infusion über fünf Tage alle drei Wochen bis zu einem Jahr in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie verabreicht. Die Tumorentitäten beinhalteten Ewing-Sarkom/primitiver neuroektodermaler Tumor, Neuroblastom, Osteoblastom und Rhabdomyosarkom. Eine Antitumorwirkung wurde hauptsächlich bei Patienten mit Neuroblastom beobachtet. Das Toxizitätsprofil bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren war ähnlich dem historisch bei erwachsenen Patienten beobachteten. In dieser Studie erhielten sechsundvierzig (43 %) Patienten G-CSF in 192 (42,1 %) der Behandlungszyklen; fünfundsechzig (60 %) erhielten Erythrozyten- und fünfzig (46 %) Thrombozytentransfusionen in 139 bzw. 159 der Behandlungszyklen (30,5 % bzw. 34,9 %). Auf Basis der dosis-limitierenden Toxizität der Myelosuppression wurde die maximal verträgliche Dosis (MTD) mit 2,0 mg/m²/Tag mit G-CSF und 1,4 mg/m²/Tag ohne G-CSF in einer pharmakokinetischen Studie an pädiatrischen Patienten mit refraktären soliden Tumoren bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Gabe von Topotecan in Dosierungen von 0,5 bis 1,5 mg/m² als 30minütige Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen ergab sich für Topotecan eine hohe Plasma-Clearance von 62 l/h (sd ± 22). Diese entspricht etwa 2/3 des Blutdurchflusses der Leber. Außerdem wies Topotecan mit etwa 132 l (sd ± 57) ein hohes Verteilungsvolumen und eine verhältnismäßig kurze Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden auf. Ein Vergleich der pharmakokinetischen Parameter während der fünf Tage der Verabreichung ergab keine Anzeichen für eine Änderung der Pharmakokinetik. Die Fläche unter der Kurve stieg etwa proportional zur Erhöhung der Dosis an. Nach wiederholter täglicher Dosierung wurde nur eine geringe oder keine Akkumulation von Topotecan beobachtet, und es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Veränderung der Pharmakokinetik nach mehrfacher Dosierung. Präklinische Studien zeigen, dass die Plasmaproteinbindung von Topotecan gering (35 %) ist und die Verteilung zwischen Blutzellen und Plasma ziemlich gleichmäßig war.

Biotransformation

Die Elimination von Topotecan wurde nur teilweise beim Menschen untersucht. Ein Hauptweg der Clearance von Topotecan führte über die Hydrolyse des Lactonrings zum ringgeöffneten Carboxylat.

Die Verstoffwechselung macht < 10 % der Elimination von Topotecan aus. Ein N-Desmethyl-Metabolit, für den eine ähnliche oder geringere Aktivität als die Ausgangssubstanz in einem zellbasierenden Testsystem gezeigt wurde, wurde im Urin, im Plasma und in den Faeces gefunden. Das mittlere Verhältnis der AUC des Metaboliten zur Ausgangssubstanz betrug <10 % sowohl für das Gesamt-Topotecan als auch für Topotecan-Lacton. Im Urin wurden ein O-Glucuronid-Metabolit von Topotecan und N-Desmethyl-Topotecan identifiziert.

Elimination

Die Gesamt-Wiederfindungsrate an Topotecan-bezogenem Material nach fünftägiger Verabreichung von Topotecan betrug 71 bis 76 % der verabreichten intravenösen Dosis. Ungefähr 51 % wurde als Gesamt-Topotecan und 3 % als N-Desmethyl-Topotecan im Urin ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung von Gesamt-Topotecan betrug 18 %, während die fäkale Ausscheidung von N-Desmethyl-Topotecan bei 1,7 % lag. Insgesamt trug der N-Desmethyl-Metabolit im Mittel zu weniger als 7 % (4 bis 9 %) zum im Urin und im Stuhl wieder gefundenen Topotecan-bezogenen Material bei. Die Konzentration von Topotecan O-Glucuronid und N-Desmethyl-Topotecan O-Glucuronid im Urin betrug weniger als 2,0 %.

In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Lebermikrosomen lassen die Bildung geringer Mengen an N-demethyliertem Topotecan erkennen. *In vitro* erfolgte weder eine Hemmung der humanen P450-Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A oder CYP4A, noch wurden die humanen zytosolischen Enzyme Dihydropyrimidin oder Xanthinoxidase gehemmt.

In Kombination mit Cisplatin (Cisplatin am Tag 1, Topotecan an den Tagen 1 bis 5) war die Clearance von Topotecan am Tag 5 im Vergleich zu Tag 1 (19,1 l/h/m² versus 21,3 l/h/m² [n = 9]) reduziert (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen
Die Plasma-Clearance bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion (Serum-Bilirubin zwischen 1,5 und 10 mg/dl) sank im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten auf etwa 67 %. Die Halbwertszeit von Topotecan stieg um etwa 30 %, wobei aber keine deutliche Veränderung des Verteilungsvolumens festgestellt wurde. Die Plasma-Clearance des Gesamt-Topotecans (aktive und inaktive Form) nahm bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten nur um etwa 10 % ab.

Nierenfunktionsstörungen
Die Plasma-Clearance bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 41 bis 60 ml/min) sank im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten auf etwa 67 %. Das Verteilungsvolumen war leicht verringert, daher verlängerte sich die Halbwertszeit nur um 14 %. Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion war die Topotecan-Plasma-Clearance auf 34 % des Werts der Kontrollpatienten verringert. Die mittlere Halbwertszeit stieg von 1,9 auf 4,9 Stunden.

Alter/Gewicht
Aus klinischen Studien geht hervor, dass eine Reihe von Faktoren, unter anderem Alter, Körpergewicht und Aszites, keine signifikante Auswirkung auf die Clearance des Gesamt-Topotecans (aktive und inaktive Form) hat.

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Topotecan, verabreicht als 30minütige Infusion über 5 Tage, wurde in zwei Studien untersucht. In einer Studie wurde ein Dosisbereich von 1,4 mg/m² bis zu 2,4 mg/m² bei Kindern (im Alter von 2 bis zu 12 Jahren, n = 18), Heranwachsenden (im Alter von 12 bis 16 Jahren, n = 9) und jungen Erwachsenen (im Alter von 16 bis 21 Jahren, n = 9) mit refraktären soliden Tumoren geprüft. Die zweite Studie schloss einen Dosisbereich von 2,0 mg/m² bis zu 5,2 mg/m² bei Kindern (n = 8), Heranwachsenden (n = 3) und jungen Erwachsenen (n = 3) mit Leukämie ein. In diesen Studien waren keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Topotecan bei kindlichen, heranwachsenden und jungen erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren oder Leukämie zu beobachten, die Daten sind aber zu begrenzt, um endgültige Schlüsse ziehen zu können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Basis des Wirkmechanismus wirkt Topotecan genotoxisch auf Säugerzellen (murine Lymphomzellen und humane Lymphozyten) *in vitro* und auf Knochenmarkszellen der Maus *in vivo*. Topotecan verursachte außerdem an Ratten und Kaninchen embryo-fetale Letalität.

In reproduktionstoxikologischen Studien mit Topotecan bei Ratten wurde keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt, jedoch wurden bei weiblichen Tieren Superovulation und ein leicht erhöhter Präimplantationsverlust beobachtet.

Das karzinogene Potential von Topotecan wurde bisher nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weinsäure (E334)
Mannitol (E421)
Salzsäure (E507)
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflaschen
3 Jahre.

Rekonstituierte und verdünnte Lösungen
Da das Präparat keine Konservierungsstoffe enthält, sollte es unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet werden. Erfolgen Rekonstitution und Verdünnung unter strengen aseptischen Bedingungen (zum Beispiel in einer Laminar-Airflow-Box), sollte das Präparat bei Raumtemperatur innerhalb von 12 Stunden, bei Lagerung bei 2 - 8 °C innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Einstechen in die Durchstechflasche verwendet werden (d.h. die Infusion abgeschlossen sein).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HYCAMTIN 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Flintglasflasche Typ I mit Stopfen aus grauem Butylkautschuk mit Aluminiumverschluss und Schnappdeckel aus Kunststoff, die 1 mg Topotecan enthält.

HYCAMTIN 1 mg ist in Packungen zu 1 Durchstechflasche und 5 Durchstechflaschen erhältlich.

HYCAMTIN 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Flintglasflasche Typ I mit Stopfen aus grauem Butylkautschuk mit Aluminiumverschluss und Schnappdeckel aus Kunststoff, die 4 mg Topotecan enthält.

HYCAMTIN 4 mg ist in Packungen zu 1 Durchstechflasche und 5 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

HYCAMTIN 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Der Inhalt einer HYCAMTIN-1 mg-Durchstechflasche muss mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Da die Durchstechflasche eine 10%ige Überfüllung enthält, ist die klare, rekonstituierte Lösung gelb bis gelbgrün gefärbt und enthält 1 mg Topotecan pro ml. Eine weitere Verdünnung der entsprechenden Menge an rekonstituierter Lösung ist, entweder mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung, bis zu einer Endkonzentration von 25 bis 50 Mikrogramm/ml erforderlich.

HYCAMTIN 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Der Inhalt einer HYCAMTIN-4 mg-Durchstechflasche muss mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die klare, rekonstituierte Lösung ist gelb bis gelbgrün gefärbt und enthält 1 mg Topotecan pro ml. Eine weitere Verdünnung der entsprechenden Menge an rekonstituierter Lösung ist, entweder mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung, bis zu einer Endkonzentration von 25 bis 50 Mikrogramm/ml erforderlich.

Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln und ihrer Entsorgung ist zu beachten:
- Die Mitarbeiter sind in der Rekonstitution des Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.

- Das Personal sollte bei der Rekonstitution des Arzneimittels geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Bei versehentlichem Haut- oder Augenkontakt ist sofort mit großen Mengen Wassers zu spülen.
- Alle Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

HYCAMTIN 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

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

HYCAMTIN 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYCAMTIN 0,25 mg Hartkapseln
HYCAMTIN 1 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

HYCAMTIN 0,25 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält 0,25 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

HYCAMTIN 1 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält 1 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

HYCAMTIN 0,25 mg Hartkapseln

Die Kapseln sind opak, weiß bis gelblich weiß und mit der Prägung „HYCAMTIN" und „0.25 mg“ versehen.

HYCAMTIN 1 mg Hartkapseln

Die Kapseln sind opak, rosa und mit der Prägung „HYCAMTIN" und „1 mg“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Monotherapie sind HYCAMTIN-Kapseln angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC), die für eine Wiederbehandlung mit dem in der Primärtherapie verwendeten Behandlungsschema nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verschreibung von HYCAMTIN-Kapseln und die Überwachung der Behandlung sollte nur durch einen in der Anwendung von Chemotherapeutika erfahrenen Arzt erfolgen.

Dosierung

Vor Beginn des ersten Behandlungszyklus mit Topotecan müssen die Patienten eine Neutrophilenzahl von ≥ 1,5 x 10^9/l, eine Thrombozytenzahl von ≥ 100 x 10^9/l und einen Hämoglobinwert ≥ 9 g/dl (gegebenenfalls nach Transfusion) aufweisen.

Anfangsdosierung
Die empfohlene Dosis an HYCAMTIN-Kapseln beträgt 2,3 mg/m^2 Körperoberfläche pro Tag, verabreicht an fünf aufeinander folgenden Tagen. Zwischen dem Beginn eines Behandlungszyklus

und dem Beginn des nächsten sollten drei Wochen liegen. Bei guter Verträglichkeit kann die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die Kapsel(n) muss(müssen) unzerkaut eingenommen werden und darf(dürfen) nicht zerkaut, zerdrückt oder geteilt werden.
Die Hycamtin Kapseln können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Folgebehandlungen
Eine weitere Gabe von Topotecan sollte erst dann erfolgen, wenn die Neutrophilenzahl ≥ 1 x 10^9/l, die Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9/l und der Hämoglobinwert ≥ 9 g/dl (gegebenenfalls nach Transfusion) betragen.

Die übliche onkologische Praxis zur Aufrechterhaltung der Neutrophilenzahl bei Neutropenien besteht entweder in der Gabe von Topotecan mit anderen Arzneimitteln (z. B. G-CSF) oder in einer Dosisreduktion.

Falls eine Dosisreduktion gewählt wird, sollte bei Patienten, die sieben Tage oder länger an einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9/l) leiden, bei denen eine schwere Neutropenie in Verbindung mit Fieber oder Infektion auftritt oder bei denen die Behandlung wegen einer Neutropenie verzögert werden musste, die Dosis um 0,4 mg/m²/Tag auf 1,9 mg/m²/Tag (oder, falls erforderlich, weiter auf 1,5 mg/m²/Tag) reduziert werden.

Die Dosis sollte ebenfalls entsprechend verringert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter 25 x 10^9/l absinkt. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Topotecan abgesetzt, wenn eine Dosisreduktion auf unter 1,5 mg/m²/Tag erforderlich war.

Bei Patienten mit einer Diarrhoe vom Grad 3 oder 4 sollte die Dosis für die nachfolgenden Behandlungszyklen um 0,4 mg/ m²/Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Für Patienten mit einer Grad-2-Diarrhoe können die gleichen Empfehlungen zur Dosismodifikation herangezogen werden.

Ein proaktives Management bei Diarrhoe mit Antidiarrhoika ist von großer Bedeutung. Schwere Fälle von Diarrhoe können die orale oder intravenöse Gabe von Elektrolyten und Flüssigkeitszufuhr, sowie eine Unterbrechung oder das Absetzen der Behandlung mit Topotecan erfordern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Besondere Patientengruppen
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Die für die Monotherapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min empfohlene orale Topotecan-Dosis beträgt 1,9 mg/m²/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis für die nachfolgenden Zyklen auf 2,3 mg/m²/Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Begrenzte Daten bei koreanischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min legen die Notwendigkeit einer weiteren Dosisreduktion nahe (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Empfehlung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min geben zu können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Die Pharmakokinetik von HYCAMTIN-Kapseln wurde nicht spezifisch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Es liegen keine ausreichenden Daten mit HYCAMTIN-Kapseln vor, um eine Dosisempfehlung für diese Patientengruppe geben zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden..

Ältere Patienten
Im Allgemeinen wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren erwachsenen Patienten beobachtet. Jedoch trat in den zwei Studien mit sowohl oraler als auch intravenöser Anwendung von Topotecan bei Patienten über 65 Jahre, die mit Topotecan oral behandelt worden waren, häufiger eine arzneimittelbedingte Diarrhoe im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Bereits vor Beginn des ersten Zyklus bestehende schwere Knochenmarkdepression, bei einer Neutrophilenzahl von $< 1{,}5 \times 10^9$/l und/oder Thrombozytenzahl von $\leq 100 \times 10^9$/l.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die hämatologischen Nebenwirkungen sind dosisabhängig; das Blutbild (einschließlich der Thrombozytenzahl) sollte regelmäßig bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Topotecan eine schwere Myelosuppression verursachen. Über eine Myelosuppression, die zu Sepsis und Todesfällen durch Sepsis führen kann, wurde bei mit Topotecan behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Topotecan-induzierte Neutropenie kann zu einer neutropenischen Kolitis führen. Über Todesfälle infolge einer neutropenischen Kolitis wurde in klinischen Studien mit Topotecan berichtet. Bei Patienten mit Fieber, Neutropenie und einem entsprechenden Bauchschmerz-Muster sollte die Möglichkeit einer neutropenischen Kolitis in Betracht gezogen werden.

Topotecan wurde mit Berichten über interstitielle Lungenerkrankungen, von denen einige tödlich verliefen, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zugrundeliegende Risikofaktoren beinhalten interstitielle Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte, pulmonale Fibrose, Lungenkarzinom, Strahlenexposition des Thorax und die Anwendung pneumotoxischer Arzneimittel und/oder Kolonie-stimulierender Faktoren. Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen können (z. B. Husten, Fieber, Dyspnoe und/oder Hypoxie), überwacht werden; Topotecan sollte abgesetzt werden, falls die Neudiagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung bestätigt werden sollte.

Topotecan als Monotherapie und Topotecan in Kombination mit Cisplatin werden häufig mit einer klinisch relevanten Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Verschreibung von HYCAMTIN, zum Beispiel vor beabsichtigter Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko von Tumorblutungen, in Betracht gezogen werden.

Erwartungsgemäß zeigen Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (PS > 1) eine niedrigere Ansprechrate und eine erhöhte Rate an Komplikationen wie Fieber, Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Eine präzise Beurteilung des Allgemeinzustandes (Performance Status) zum Zeitpunkt der Verabreichung der Therapie ist entscheidend um sicherzustellen, dass der Allgemeinzustand des Patienten sich nicht auf PS 3 verschlechtert hat.

Topotecan wird zum Teil renal ausgeschieden, eine Nierenfunktionsstörung kann daher zu einer erhöhten Exposition von Topotecan führen. Dosierungsempfehlungen für orales Topotecan bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sind nicht belegt. Die Anwendung von Topotecan bei diesen Patienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Einer kleinen Zahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin zwischen 1,5 und 10 mg/dl) wurde eine intravenöse Dosis von 1,5 mg/m²/Tag Topotecan an fünf Tagen alle drei Wochen verabreicht. Es wurde eine verringerte Topotecan-Clearance beobachtet. Jedoch sind die verfügbaren Daten für eine Dosierungsempfehlung für diese Patientengruppe nicht ausreichend. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Topotecan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin ≥ 10 mg/dl) vor. Die Anwendung von Topotecan bei diesen Patienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Über Durchfälle einschließlich schwerer Diarrhoe, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, wurde unter der Behandlung mit oralem Topotecan berichtet. Durch orales Topotecan induzierter Durchfall kann zur gleichen Zeit wie die arzneimittel-induzierte Neutropenie und deren Komplikationen auftreten. Eine Aufklärung der Patienten vor Gabe des Arzneimittels bezüglich dieser Nebenwirkungen und ein proaktiver Umgang bei allen, auch frühen Anzeichen und Symptomen einer Diarrhoe sind wichtig. Der durch eine Antitumortherapie induzierte Durchfall (ATID) ist mit einer signifikanten Morbidität assoziiert und kann lebensbedrohlich sein. Sollte Durchfall unter der Behandlung mit oralem Topotecan auftreten, wird Ärzten geraten, den Durchfall aggressiv zu behandeln. In klinischen Leitlinien wird eine aggressive Behandlung des ATID einschließlich spezifischer Empfehlungen zur Aufklärung und Sensibilisierung der Patienten, Erkennung von frühen Warnsignalen, Gebrauch von Antidiarrhoika und Antibiotika, Änderung der Flüssigkeitsaufnahme und Ernährungsgewohnheiten, und die Notwendigkeit für Hospitalisierungen beschrieben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die intravenöse Gabe von Topotecan sollte in den folgenden klinischen Situationen in Betracht gezogen werden: unkontrollierbares Erbrechen, Schluckbeschwerden, unkontrollierbarer Durchfall, klinische Situationen und Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität und die Wirkstoffresorption verändern können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen am Menschen durchgeführt.

Topotecan hemmt die menschlichen P450-Enzyme nicht (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen Studien nach intravenöser Gabe schien eine gleichzeitige Gabe von Granisetron, Ondansetron, Morphin oder Kortikosteroiden keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Gesamt-Topotecans (aktive und inaktive Form) zu haben.

Topotecan ist ein Substrat sowohl von ABCB1 (P-Glykoprotein) als auch ABCG2 (BCRP). Nach Gabe von ABCB1- und ABCG2-Inhibitoren mit oralem Topotecan wurde ein Anstieg der Topotecan-Exposition gezeigt.

Die Gabe von Cyclosporin A (ein ABCB1-, ABCC1 [MRP-1]- und CYP3A4-Inhibitor) mit oralem Topotecan führte zu einem ungefähr 2- bis 2,5-fachen Anstieg der Topotecan-AUC im Vergleich zur Kontrolle.

Patienten sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen hin überwacht werden, wenn orales Topotecan gemeinsam mit einem Arzneimittel, von dem bekannt ist, dass es ABCB1 oder ABCG2 (siehe Abschnitt 5.2) hemmt, angewendet wird.

Wenn Topotecan mit anderen Chemotherapeutika kombiniert wird, kann eine Dosisreduktion jedes einzelnen Arzneimittels erforderlich sein, um die Verträglichkeit zu verbessern. In Kombination mit platinhaltigen Arzneimitteln besteht jedoch eine sequenzabhängige Wechselwirkung, abhängig davon, ob das platinhaltige Mittel am Tag 1 oder am Tag 5 der Topotecan-Verabreichung gegeben wird. Wenn Cisplatin oder Carboplatin am Tag 1 der Topotecan-Verabreichung gegeben wird, müssen niedrigere Dosierungen eines jeden Arzneimittels verabreicht werden, um die Verträglichkeit zu verbessem, als wenn das platinhaltige Arzneimittel am Tag 5 der Topotecan-Verabreichung gegeben wird. Zurzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit oralem Topotecan in Kombination mit anderen Chemotherapeutika vor.

Die Pharmakokinetik von Topotecan blieb nach gemeinsamer Gabe mit Ranitidin im Allgemeinen unverändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Topotecan embryofetale Sterblichkeit und Fehlbildungen verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3). Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Topotecan fetale Schäden verursachen, daher soll Frauen im gebärfähigen Alter angeraten werden, eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Topotecan zu vermeiden.

Wie bei allen zytotoxischen Chemotherapien müssen wirksame Verhütungsmethoden angeraten werden, wenn einer der beiden Partner mit Topotecan behandelt wird.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Topotecan sowie für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.
Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Topotecan sowie für 3 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Falls Topotecan in der Schwangerschaft angewendet wird, oder falls die Patientin unter der Therapie schwanger werden sollte, muss die Patientin vor den möglichen Risiken für den Fetus gewarnt werden.

Stillzeit

Topotecan ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Obwohl nicht bekannt ist, ob Topotecan beim Menschen in die Muttermilch übergeht, sollte vor Therapiebeginn abgestillt werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität in reproduktionstoxikologischen Studien bei Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Jedoch wirkt Topotecan ebenso wie andere zytotoxische Arzneimittel genotoxisch, Auswirkungen auf die Fertilität einschließlich der männlichen Fertilität können daher nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht angezeigt, wenn Fatigue und Asthenie anhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien an Patienten mit rezidiviertem kleinzelligen Lungenkarzinom ermittelte dosislimitierende Toxizität unter der Monotherapie mit oralem Topotecan war hämatologischer Art. Die Toxizität war vorhersagbar und reversibel. Es gab keine Anzeichen für eine kumulative hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizität.

Die hier angegebenen, mit unerwünschten hämatologischen und nicht-hämatologischen Ereignissen assoziierten Häufigkeiten gelten für unerwünschte Ereignisse, die als sicher oder möglicherweise mit Topotecan in Zusammenhang stehend eingestuft wurden.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion
Häufig	Sepsis[1]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Febrile Neutropenie, Neutropenie (siehe „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie
Häufig	Panzytopenie
Nicht bekannt	Schwere Blutung (verbunden mit Thrombozytopenie)
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag
Selten	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Anorexie (die schwer sein kann)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Interstitielle Lungenerkrankung (einige Fälle mit tödlichem Verlauf)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (die alle schwer sein können), der zu einer Dehydratation führen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
Häufig	Bauchschmerzen[2], Verstopfung, Mukositis, Dyspepsie
Nicht bekannt	Gastrointestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Haarausfall
Häufig	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue
Häufig	Asthenie, Fieber, Unwohlsein
Nicht bekannt	Schleimhautentzündung
[1] Über Todesfälle durch Sepsis wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Topotecan berichtet (siehe Abschnitt 4.4). [2] Über neutropenische Kolitiden einschließlich tödlich verlaufender neutropenischer Kolitiden wurde als Komplikation Topotecan-induzierter Neutropenien berichtet (siehe Abschnitt 4.4).	

Die oben aufgelisteten Nebenwirkungen können bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand potentiell häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Die hier dargestellten Sicherheitsdaten basieren auf einem kombinierten Datenbestand von 682 Patienten mit rezidiviertem Lungenkarzinom, die 2536 Zyklen orales Topotecan als Monotherapie (275 Patienten mit revidiertem SCLC und 407 mit rezidiviertem NSCLC) erhielten.

Hämatologisch

Neutropenie
Eine schwere Neutropenie (Grad 4 - Neutrophilenzahl <0,5 x 10^9/l) trat bei 32 % der Patienten (in 13 % der Zyklen) auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Neutropenie betrug 12 Tage, die mittlere Verlaufsdauer sieben Tage. In 34 % der Zyklen, in denen eine schwere Neutropenie auftrat, betrug die Verlaufsdauer >7 Tage. In Zyklus 1 betrug die Inzidenz 20 %, in

Zyklus 4 betrug die Inzidenz 8 %. Infektionen, Sepsis und febrile Neutropenien traten bei 17 %, 2 % bzw. 4 % der Patienten auf. Todesfälle durch Sepsis traten bei 1 % der Patienten auf. Über Panzytopenie wurde berichtet. Wachstumsfaktoren erhielten 19 % der Patienten in 8 % der Zyklen.

Thrombozytopenie
Eine schwere Thrombozytopenie (Grad 4 - Thrombozytenzahl <10 x 10^9/l) trat bei 6 % der Patienten in 2 % der Zyklen auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Thrombozytopenie betrug 15 Tage, die mittlere Verlaufsdauer 2,5 Tage. In 18 % der Zyklen, in denen eine schwere Thrombozytopenie auftrat, betrug die Verlaufsdauer > sieben Tage. Eine mittelgradige Thrombozytopenie (Grad 3 - Thrombozytenzahl zwischen 10,0 und 50,0 x 10^9/l) trat bei 29 % der Patienten in 14 % der Zyklen auf. Thrombozytentransfusionen erhielten 10 % der Patienten in 4 % der Zyklen. Berichte über signifikante Folgeerscheinungen im Zusammenhang mit Thrombozytopenien einschließlich Todesfälle aufgrund von Tumorblutungen waren selten.

Anämie
Eine mittelgradige bis schwere Anämie (Grad 3 und 4 - Hb ≤ 8,0 g/dl) trat bei 25 % der Patienten (in 12 % der Zyklen) auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer mittelgradigen bis schweren Anämie betrug 12 Tage, die mittlere Verlaufsdauer sieben Tage. In 46 % der Zyklen, in denen eine mittelgradige bis schwere Anämie auftrat, betrug die Verlaufsdauer > sieben Tage. Erythrozytentransfusionen erhielten 30 % der Patienten (in 13 % der Zyklen). Erythropoietin erhielten 10 % der Patienten in 8 % der Zyklen.

Nicht-hämatologisch

Die am häufigsten berichteten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Übelkeit (37 %), Durchfall (29 %), Fatigue (26 %), Erbrechen (24 %), Alopezie (21 %) und Anorexie (18 %). Alle Fälle waren unabhängig von einer assoziierten Kausalität. Bei den schweren Fällen (CTC-Grad 3/4), die als sicher/möglicherweise in Zusammenhang mit der Topotecan-Gabe stehend berichtet wurden, betrugen die Häufigkeiten 5 % bei Durchfall (siehe Abschnitt 4.4), 4 % bei Fatigue, 3 % bei Erbrechen, 3 % bei Übelkeit und 2 % bei Anorexie.

Die Gesamthäufigkeit arzneimittelinduzierten Durchfalls lag bei 22 %, einschließlich 4 % mit Grad 3 und 0,4 % mit Grad 4. Ein arzneimittelinduzierter Durchfall trat häufiger bei Patienten ≥65 Jahre (28 %) im Vergleich zu denen unter 65 Jahre (19 %) auf.

Vollständiger Haarausfall, der als sicher oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Topotecan-Gabe stehend eingestuft wurde, wurde bei 9 % und teilweiser Haarausfall, der als sicher oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Topotecan-Gabe stehend eingestuft wurde, bei 11 % der Patienten beobachtet.

Therapeutische Interventionen im Zusammenhang mit nicht-hämatologischen Ereignissen beinhalteten Antiemetika, die bei 47 % der Patienten in 38 % der Zyklen gegeben wurden, und Antidiarrhoika, die bei 15 % der Patienten in 6 % der Zyklen gegeben wurden. Einen 5-HT3-Antagonisten erhielten 30 % der Patienten in 24 % der Zyklen. Loperamid erhielten 13 % der Patienten in 5% der Zyklen. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer Diarrhoe vom Grad 2 oder höher betrug 9 Tage.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Überdosierungen wurde bei Patienten berichtet, die mit Topotecan Kapseln (bis zum 5-Fachen der empfohlenen Dosis) und intravenös verabreichtem Topotecan (bis zum 10-Fachen der

empfohlenen Dosis) behandelt wurden, Die beobachteten Anzeichen und Symptome nach Überdosierung entsprachen den bekannten, im Zusammenhang mit Topotecan stehenden unerwünschten Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). Primäre Komplikationen einer Überdosierung sind Knochenmarkdepression und Mukositis. Außerdem wurde über erhöhte Leberenzymwerte nach intravenöser Gabe von Topotecan berichtet.

Es ist kein Gegenmittel bei Überdosierung von Topotecan bekannt. Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder, wo verfügbar, entsprechend den Empfehlungen der nationalen Giftinformationszentralen durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, ATC-Code: L01CE01.

Wirkmechanismus

Die Antitumorwirkung von Topotecan hängt mit der Hemmung der Topoisomerase-I zusammen, einem Enzym, das an der DNA-Replikation beteiligt ist, indem es die Torsionsspannung vor der sich vorwärts bewegenden Replikationsgabel löst. Topotecan hemmt die Topoisomerase-I, indem es den kovalenten Komplex aus Enzym und der in die beiden Stränge aufgespaltenen DNA, ein Zwischenprodukt der Katalyse, stabilisiert. Als Folgeerscheinung der Topoisomerase-I-Hemmung in der Zelle entstehen proteinassoziierte Brüche der DNA-Einzelstränge.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiviertes kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)
In einer Phase-III-Studie (Studie 478) wurde oral verabreichtes Topotecan mit bestmöglicher Supportivtherapie (BSC) (n = 71) gegen BSC allein (n = 70) bei Patienten nach Versagen der Primärtherapie, die für eine Wiederbehandlung mit einer intravenösen Chemotherapie nicht geeignet waren, verglichen (mediane Zeit bis zur Progression [TTP] unter der Primärtherapie: 84 Tage im Arm Topotecan oral + BSC, 90 Tage im BSC-Arm). In der Gruppe Topotecan oral in Kombination mit BSC gab es eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC allein (p = 0,0104 [Log-Rank]). Das nicht-adjustierte relative Risiko für die Gruppe mit Topotecan oral und BSC relativ zu BSC allein betrug 0,64 (95 % KI: 0,45; 0,90). Die mediane Überlebenszeit von mit Topotecan oral plus BSC behandelten Patienten betrug 25,9 Wochen (95 % KI: 18,3; 31,6) im Vergleich zu 13,9 Wochen (95 % KI: 11,1; 18,6) bei Patienten, die BSC allein erhalten hatten (p = 0,0104).

Die Selbsteinschätzung der Symptome durch die Patienten mittels einer unverblindeten Bewertungsskala zeigte einen konsistenten Trend für eine Symptomverbesserung durch orales Topotecan plus BSC.

Je eine Phase-II-Studie (Studie 065) und eine Phase-III-Studie (Studie 396) wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit von oralem Topotecan mit der von intravenösem Topotecan bei Patienten mit einem Rezidiv ≥ 90 Tage nach Abschluss eines vorhergehenden Chemotherapieschemas zu untersuchen (siehe Tabelle 1). Orales und intravenöses Topotecan waren mit einer ähnlichen Symptomlinderung bei Patienten mit rezidiviertem sensitiven SCLC in der Selbsteinschätzung der Symptome durch die Patienten mittels einer unverblindeten Bewertungsskala in jeder der zwei Studien verbunden.

Tabelle 1. Zusammenfassung der Daten zum Überleben, zur Ansprechrate und Zeit bis zur Progression bei mit oralem oder intravenösem Topotecan behandelten SCLC-Patienten.

	Studie 065		Studie 396	
	Orales Topotecan	**Intravenöses Topotecan**	**Orales Topotecan**	**Intravenöses Topotecan**
	(N = 52)	**(N = 54)**	**(N = 153)**	**(N = 151)**
Medianes Überleben (Wochen)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95 % KI)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(31,0; 37,1)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Ansprechrate (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95 % KI)	(11,6; 34,5)	(5,3; , 24,3)	(12,2; 24,4)	(15,3; 28,5)
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediane Zeit bis zur Progression (Wochen)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95 % KI)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(13,3; 18,9)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Gesamtzahl der behandelten Patienten.
KI = Konfidenzintervall.

Kinder und Jugendliche
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von oralem Topotecan bei pädiatrischen Patienten sind nicht belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Pharmakokinetik von Topotecan nach oraler Gabe wurde an Tumorpatienten in Dosierungen von 1,2 bis 3,1 mg/m²/Tag und 4 mg/m²/Tag, täglich über fünf Tage gegeben, untersucht. Die Bioverfügbarkeit von oralem Topotecan (Gesamt-Topotecan und Lacton) beim Menschen beträgt ungefähr 40 %. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Gesamt-Topotecan (d.h. Lacton und Carboxylat) und Topotecan-Lacton (die aktive Form) werden nach ungefähr 2,0 bzw. 1,5 Stunden erreicht, und fallen biexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ungefähr 3,0 bis 6,0 Stunden ab. Die Gesamt-Exposition (AUC) steigt ungefähr proportional mit der Dosis an. Nach wiederholter täglicher Dosierung wurde nur eine geringe oder keine Akkumulation von Topotecan beobachtet, und es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Veränderung der Pharmakokinetik nach mehrfacher Dosierung. Präklinische Studien zeigen, dass die Plasmaproteinbindung von Topotecan gering (35 %) ist und die Verteilung zwischen Blutzellen und Plasma ziemlich gleichmäßig war.

Biotransformation

Ein Hauptweg der Clearance von Topotecan führt über die Hydrolyse des Lactonrings zum ringgeöffneten Carboxylat. Außer durch Hydrolyse wird Topotecan vorwiegend renal eliminiert, wobei ein geringer Teil zum N-Desmethyl-Metaboliten (SB-209780) verstoffwechselt wird, der im Plasma, Urin und den Faeces identifiziert werden konnte.

Elimination

Die Gesamt-Wiederfindungsrate an von Topotecan stammendem Material nach fünf täglichen Topotecan-Dosen betrug 49 bis 72 % (im Mittel 57 %) der oral gegebenen Dosis. Ungefähr 20 %

wurde als Gesamt-Topotecan und 2 % als N-Desmethyl-Topotecan im Urin ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung von Gesamt-Topotecan betrug 33 %, während die fäkale Ausscheidung von N-Desmethyl-Topotecan bei 1,5 % lag. Insgesamt trug der N-Desmethyl-Metabolit im Mittel zu weniger als 6 % (Streubreite 4 bis 8 %) zum im Urin und im Stuhl wieder gefundenen von Topotecan stammendem Material bei. Im Urin wurden O-Glucuronide von Topotecan und N-Desmethyl-Topotecan identifiziert. Das mittlere Verhältnis der AUC des Metaboliten zur Ausgangssubstanz betrug weniger als 10 % sowohl für das Gesamt-Topotecan als auch für Topotecan-Lacton.

In vitro erfolgte weder eine Hemmung der humanen P450-Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A oder CYP4A, noch wurden die humanen zytosolischen Enzyme Dihydropyrimidin oder Xanthinoxidase gehemmt.

Die gemeinsame Gabe des ABCB1 (P-gp)- und ABCG2 (BCRP)-Inhibitors Elacridar (GF120918) in Dosen von 100 bis 1.000 mg mit oralem Topotecan führte zu einem ungefähr 2,5-fachen Anstieg der $AUC_{0-\infty}$ von Topotecan-Lacton und Gesamt-Topotecan (siehe Abschnitt 4.5 als Leitlinie).

Die orale Gabe von Cyclosporin A (15 mg/kg), einem Hemmstoff der Transportproteine ABCB1 (P-gp) und ABCC1 (MRP-1) als auch des metabolisierenden Enzyms CYP3A4, innerhalb von 4 Stunden nach oraler Gabe von Topotecan führte zu einem ungefähr 2,0- bzw. 2,5-fachen Anstieg der Dosis-normalisierten AUC_{0-24h} von Topotecan-Lacton bzw. Gesamt-Topotecan (siehe Abschnitt 4.5).

Das Ausmaß der Exposition war nach einer stark fetthaltigen Mahlzeit ähnlich der im Nüchternzustand, während t_{max} von 1,5 auf 3 Stunden (Topotecan-Lacton) bzw. von 3 auf 4 Stunden (Gesamt-Topotecan) verlängert war.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen
Die Pharmakokinetik von oralem Topotecan wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörungen
Eine Analyse quer über die Studien legt nahe, dass die Exposition gegenüber Topotecan-Lacton (der aktiven Form nach Gabe von Topotecan) mit verringerter Nierenfunktion ansteigt. Die geometrischen Mittel der Dosis-normalisierten $AUC_{(0-\infty)}$-Werte von Topotecan-Lacton betrugen 9,4, 11,1 bzw. 12,0 ng*h/ml bei Probanden mit Kreatinin-Clearance-Werten von mehr als 80 ml/min, 50 bis 80 ml/min bzw. 30 bis 49 ml/min. In dieser Analyse wurde die Kreatinin-Clearance nach der Cockroft-Gault-Methode berechnet. Vergleichbare Ergebnisse wurden erhalten, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (ml/min) mittels der MDRD-Formel, bezüglich des Körpergewichts korrigiert, abgeschätzt wurde. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >60 ml/min wurden in die Studien zur Wirksamkeit/Sicherheit von Topotecan eingeschlossen. Deshalb gilt die normale Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung als etabliert (siehe Abschnitt 4.2).

Bei koreanischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Exposition im Allgemeinen höher als bei nicht-asiatischen Patienten mit gleichem Ausmaß der Nierenfunktionsstörung. Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist unklar. Die geometrischen Mittel der Dosis-normalisierten $AUC_{(0-\infty)}$-Werte von Topotecan-Lacton betrugen 7,9, 12,9 und 19,7 ng*h/ml bei koreanischen Patienten mit Werten für die Kreatinin-Clearance von mehr als 80 ml/min, 50 bis 80 ml/min bzw. 30 bis 49 ml/min (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Außer von koreanischen Patienten liegen keine Daten von asiatischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor.

Geschlecht
Eine Analyse quer über die Studien an 217 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren deutet darauf hin, dass das Geschlecht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von HYCAMTIN-Kapseln hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Basis des Wirkmechanismus wirkt Topotecan genotoxisch auf Säugerzellen (murine Lymphomzellen und humane Lymphozyten) *in vitro* und auf Knochenmarkszellen der Maus *in vivo*. Topotecan verursachte außerdem an Ratten und Kaninchen embryo-fetale Letalität.

In reproduktionstoxikologischen Studien mit Topotecan bei Ratten wurde keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt, jedoch wurden bei weiblichen Tieren Superovulation und ein leicht erhöhter Präimplantationsverlust beobachtet.

Das karzinogene Potential von Topotecan wurde bisher nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

HYCAMTIN 0,25 mg Hartkapseln

Kapselinhalt
Hydriertes Pflanzenöl
Glycerolmonostearat

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E171)

Siegelstreifen
Gelatine

Schwarze Tinte:
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Schellack
Ethanol - weitere Informationen siehe Packungsbeilage
Propylenglycol
2-Propanol
Butanol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid

HYCAMTIN 1 mg Hartkapseln

Kapselinhalt
Hydriertes Pflanzenöl
Glycerolmonostearat

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

Siegelstreifen
Gelatine

Schwarze Tinte
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Schellack
Wasserfreies Ethanol - weitere Informationen siehe Packungsbeilage
Propylenglycol
2-Propanol
Butanol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid / Polychlorotrifluoroethylen, mit einer Verschlussfolie aus Aluminium / Polyethylenterephtalat (PET) / Papier versiegelt. Die Blisterpackungen sind mit einer kindergesicherten Einrichtung zum Öffnen durch Abziehen und Durchdrücken versiegelt.

Jeder Blisterpackung enthält 10 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

HYCAMTIN-Kapseln sollten nicht geöffnet oder zerdrückt werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

HYCAMTIN 0,25 mg Hartkapseln

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg Hartkapseln

EU/1/96/027/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYCAMTIN 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Topotecan

2. WIRKSTOFF(E)

Der gesamte Gehalt an Wirkstoff in der Durchstechflasche ergibt bei entsprechend der Empfehlung erfolgter Rekonstitution (siehe Packungsbeilage) 1 mg Wirkstoff pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Weinsäure (E334), Mannitol (E421), Salzsäure (E507) und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.
Vor Gebrauch rekonstituieren.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

ACHTUNG: Zytotoxische Substanz, besondere Anweisungen zum Umgang (siehe Packungsbeilage).

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/027/005	1 x 1 mg Durchstechflasche
EU/1/96/027/004	5 x 1 mg Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

HYCAMTIN 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Topotecan
Zur i.v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 mg Durchstechflasche

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYCAMTIN 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Topotecan

2. WIRKSTOFF(E)

Der gesamte Gehalt an Wirkstoff in der Durchstechflasche ergibt bei entsprechend der Empfehlung erfolgter Rekonstitution (siehe Packungsbeilage) 1 mg Wirkstoff pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Weinsäure (E334), Mannitol (E421), Salzsäure (E507) und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

1 x 4 mg
5 x 4 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.
Vor Gebrauch rekonstituieren.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

ACHTUNG: Zytotoxische Substanz, besondere Anweisungen zum Umgang (siehe Packungsbeilage).

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/027/003	1 x 4 mg Durchstechflasche
EU/1/96/027/001	5 x 4 mg Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

HYCAMTIN 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Topotecan
Zur i.v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 mg Durchstechflasche

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYCAMTIN 0,25 mg Hartkapseln
Topotecan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Topotecanhydrochlorid entsprechend 0,25 mg Topotecan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln

10 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

HYCAMTIN-Kapseln sollten nicht geöffnet oder zerdrückt werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

ACHTUNG: Zytotoxische Substanz, besondere Anweisungen zum Umgang (siehe Packungsbeilage)

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/027/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16 ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hycamtin 0,25 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYCAMTIN 0,25 mg Hartkapseln
Topotecan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYCAMTIN 1 mg Hartkapseln
Topotecan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält Topotecanhydrochlorid entsprechend 1 mg Topotecan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln

10 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

HYCAMTIN-Kapseln sollten nicht geöffnet oder zerdrückt werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

ACHTUNG: Zytotoxische Substanz, besondere Anweisungen zum Umgang (siehe Packungsbeilage)

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/96/027/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

hycamtin 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYCAMTIN 1 mg Hartkapseln
Topotecan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hycamtin 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Hycamtin 4 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats
Topotecan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Hycamtin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hycamtin beachten?
3. Wie ist Hycamtin anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hycamtin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Hycamtin und wofür wird es angewendet?

Hycamtin hilft, Tumore zu zerstören. Ein Arzt oder eine Krankenschwester wird Ihnen das Arzneimittel in Form einer Infusion in eine Vene im Krankenhaus oder in einer anderen medizinischen Einrichtung verabreichen.

Hycamtin wird verwendet zur Behandlung von:
- **Eierstock- oder kleinzelligen Lungentumoren,** die nach anfänglichem Ansprechen auf die Chemotherapie wieder aufgetreten sind.
- **fortgeschrittenem Gebärmutterhalstumoren,** wenn eine Operation oder Bestrahlung nicht möglich ist. Bei der Behandlung von Gebärmutterhalstumoren wird Hycamtin mit einem anderen Arzneimittel namens Cisplatin kombiniert.

Ihr Arzt wird mit Ihnen gemeinsam entscheiden, ob eine Behandlung mit Hycamtin besser ist als eine erneute Behandlung mit dem anfänglich benutzten Chemotherapieschema.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hycamtin beachten?

Hycamtin darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Topotecan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.
- wenn Ihre Blutbildwerte zu niedrig sind. Ihr Arzt wird Sie auf Basis der Ergebnisse Ihrer letzten Blutuntersuchung informieren, ob dies der Fall ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, muss Ihr Arzt wissen:
- ob Sie an irgendwelchen Problemen mit der Niere oder der Leber leiden. Ihre Dosis an Hycamtin muss dann möglicherweise angepasst werden.
- wenn Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden. Siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten.

- wenn Sie planen, ein Kind zu zeugen. Siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.

Anwendung von Hycamtin zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Denken Sie daran Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie beginnen, irgendein anderes Arzneimittel einzunehmen, während Sie mit Hycamtin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Hycamtin wird für schwangere Frauen nicht empfohlen. Es kann ein Kind, das vor, während oder kurz nach der Behandlung empfangen wurde, schädigen. Während der Behandlung mit Hycamtin sowie für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung sollten Sie zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat. Versuchen Sie nicht, schwanger zu werden, bevor Ihr Arzt Ihnen mitteilt, dass dies unbedenklich ist.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Hycamtin sowie für 3 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden und kein Kind zu zeugen. Männliche Patienten mit Kinderwunsch sollten Ihren Arzt um Rat zur Familienplanung und zu Behandlungsmöglichkeiten fragen. Sollte Ihre Partnerin während der Behandlung schwanger werden, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Während der Behandlung mit Hycamtin dürfen Sie nicht stillen. Mit dem Stillen sollten Sie erst wieder beginnen, wenn Ihr Arzt Ihnen mitteilt, dass kein Risiko mehr besteht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Hycamtin kann müde machen. Wenn Sie sich müde oder kraftlos fühlen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Hycamtin enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthalt weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn Ihr Arzt zur Verdünnung von Hycamtin eine Kochsalzlösung verwendet, ist die erhaltene Menge an Natrium größer.

3. Wie ist Hycamtin anzuwenden?

Die Dosis an Hycamtin, die Ihnen verabreicht wird, wird von Ihrem Arzt berechnet werden und richtet sich nach:
- Ihrer Körpergröße (Körperoberfläche, in Quadratmetern gemessen)
- nach Ihren Blutwerten, die vor Behandlungsbeginn bestimmt werden
- der zu behandelnden Krankheit.

Die übliche Dosis beträgt
- **für Eierstock- oder kleinzellige Lungentumore:** 1,5 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag. Sie erhalten die Behandlung einmal täglich über 5 Tage. Dieses Behandlungsschema wird üblicherweise alle 3 Wochen wiederholt.
- **für Gebärmutterhalstumore:** 0,75 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag. Sie erhalten die Behandlung einmal täglich über 3 Tage. Dieses Behandlungsschema wird üblicherweise alle 3 Wochen wiederholt.
  Zur Behandlung von Gebärmutterhalstumoren wird Hycamtin mit einem anderen Arzneimittel namens Cisplatin kombiniert. Ihr Arzt wird die genaue Dosis an Cisplatin bestimmen.

Das Behandlungsschema kann sich in Abhängigkeit vom Ergebnis der regelmäßigen Blutuntersuchungen ändern.

Wie wird Hycamtin verabreicht
Der Arzt oder eine Krankenschwester wird Ihnen Hycamtin in Form einer Infusion in Ihren Arm über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten verabreichen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch Hycamtin Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Ernsthafte Nebenwirkungen: Informieren Sie Ihren Arzt.
Diese **sehr häufigen** Nebenwirkungen können **mehr als 1 von 10** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:

- **Anzeichen einer Infektion:** Hycamtin kann die Zahl weißer Blutkörperchen verringern und damit Ihre Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen schwächen. Dies kann sogar lebensbedrohlich werden. Anzeichen können sein:
  - Fieber
  - Ernsthafte Verschlechterung Ihres Allgemeinzustandes
  - Örtlich begrenzte Symptome wie Hals-/Rachenentzündungen oder Probleme beim Wasserlassen (zum Beispiel Brennen beim Wasserlassen, das Symptom einer Harnwegsinfektion sein kann).
- Gelegentlich können starke Bauchschmerzen, Fieber und möglicherweise Durchfall (selten blutig) Anzeichen einer Darmentzündung (*Kolitis*) sein.

Die folgende **seltene** Nebenwirkung kann **bis zu 1 von 1.000** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:

- **Lungenentzündung** (*interstitielle Lungenerkrankung*): Sie haben ein erhöhtes Risiko, wenn Sie bereits an einer Lungenerkrankung leiden, sich einer Bestrahlung der Lunge unterzogen haben, oder vor kurzem Arzneimittel, die die Lunge schädigen können, eingenommen haben. Mögliche Anzeichen können sein:
  - Atembeschwerden
  - Husten
  - Fieber.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn eines dieser Anzeichen, die auf diese Erkrankungen hinweisen können, bei Ihnen auftritt, da eine Krankenhauseinweisung notwendig sein kann.

Sehr häufige Nebenwirkungen
Diese können **mehr als 1 von 10** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:

- Allgemeines Schwächegefühl und Müdigkeit (vorübergehende *Blutarmut*). In einigen Fällen können Sie deshalb eine Bluttransfusion benötigen.
- Ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen, die durch eine Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen verursacht werden. Dies kann auch bei relativ kleinen Verletzungen wie kleinen Schnittverletzungen zu schwereren Blutungen führen. In seltenen Fällen kann es zu noch schwereren Blutungen (*Blutsturz*) führen. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Möglichkeiten zur Verringerung des Risikos von Blutungen sprechen.
- Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit (*Anorexie*); Müdigkeit; Schwäche.
- Übelkeit, Erbrechen; Durchfall; Magenschmerzen; Verstopfung.
- Entzündungen und Geschwüre der Mundschleimhaut, der Zunge oder des Zahnfleisches.
- Erhöhte Körpertemperatur (Fieber).
- Haarausfall.

Häufige Nebenwirkungen
Diese können **bis zu 1 von 10** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:
- Allergische oder *Überempfindlichkeit*sreaktionen (einschließlich Hautausschlag)
- Gelbfärbung der Haut
- Unwohlsein
- Juckreiz.

Seltene Nebenwirkungen
Diese können **bis zu 1 von 1.000** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:
- Schwere allergische oder *anaphylaktische* Reaktionen
- Schwellungen infolge von Flüssigkeitsansammlung (*Angioödem*)
- Leichte Schmerzen und Entzündungen an der Injektionsstelle
- Juckender Hautausschlag (oder *Nesselsucht*).

Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist
Die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Ereignisse aus Spontanberichten, deren Häufigkeit auf Basis der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann):
- Starke Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen von Blut, schwarze oder blutige Stühle (mögliche Anzeichen eines Magen-Darm-Durchbruchs).
- Wunde Stellen im Mund, Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, blutige Stühle (mögliche Anzeichen einer Entzündung der Schleimhaut des Mundes, Magens und/oder Darms [Schleimhautentzündung]).

Wenn Sie wegen eines Gebärmutterhalstumors behandelt werden, können Sie auch Nebenwirkungen durch das andere Arzneimittel (*Cisplatin*), das Ihnen gemeinsam mit Hycamtin verabreicht wird, erleiden. Diese Nebenwirkungen sind in der Gebrauchsinformation zu Cisplatin beschrieben.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren **Arzt oder Apotheker**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Hycamtin aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Dieses Arzneimittel ist für den Einmalgebrauch bestimmt. Nach Anbruch sollte das Arzneimittel unmittelbar verwendet werden. Bei nicht unmittelbar erfolgender Verwendung liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen nach Anbruch bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Erfolgen Rekonstitution und Verdünnung unter strengen aseptischen Bedingungen (zum Beispiel in einer Laminar-Airflow-Box), sollte das Präparat bei Lagerung bei 2°C – 8°C innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Einstechen in die Durchstechflasche verwendet werden (d.h. die Infusion abgeschlossen sein).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxisches Material zu entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hycamtin enthält
- **Der Wirkstoff ist** Topotecan. Jede Durchstechflasche enthält 1 mg oder 4 mg Topotecan (als Hydrochlorid).
- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Weinsäure (E334), Mannitol (E421), Salzsäure (E507) und Natriumhydroxid.

Wie Hycamtin aussieht und Inhalt der Packung
Hycamtin steht in Form eines Pulvers zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats zur intravenösen Infusion zur Verfügung.
Es ist in Packungen zu 1 oder 5 Durchstechflaschen aus Glas erhältlich; jede Durchstechflasche enthält 1 mg oder 4 mg Topotecan.
Vor der Infusion muss das Pulver rekonstituiert und verdünnt werden.
Das Pulver in der Durchstechflasche ergibt bei entsprechend der Empfehlung erfolgter Rekonstitution 1 mg Wirkstoff pro ml.

Pharmazeutischer Unternehmer
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Richtlinien zur Rekonstitution, Aufbewahrung und Entsorgung von Hycamtin

Rekonstitution
Hycamtin 1 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats, sollte mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke auf eine Konzentration von 1 mg Topotecan pro ml rekonstituiert werden.
Hycamtin 4 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats, sollte mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke auf eine Konzentration von 1 mg Topotecan pro ml rekonstituiert werden.

Eine weitere Verdünnung ist erforderlich. Die entsprechende Menge an rekonstituierter Lösung soll, **entweder** mit isotonischer Natriumchloridlösung **oder** mit 5% iger Glucoselösung, bis zu einer Endkonzentration von 25 bis 50 Mikrogramm/ml verdünnt werden.

Aufbewahrung der zubereiteten Lösung
Nach der Zubereitung zur Infusion sollte das Arzneimittel umgehend verwendet werden. Erfolgt die Rekonstitution unter strengen aseptischen Bedingungen, sollte die Infusion von Hycamtin bei Raumtemperatur innerhalb von 12 Stunden (oder bei Lagerung bei 2-8 °C innerhalb von 24 Stunden) abgeschlossen sein.

Handhabung und Entsorgung
Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln und ihrer Entsorgung ist zu beachten:
- Die Mitarbeiter sind in der Rekonstitution des Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal sollte bei der Rekonstitution des Arzneimittels geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Alle Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.
- Bei versehentlichem Haut- oder Augenkontakt ist sofort mit großen Mengen Wassers zu spülen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Hycamtin 0,25 mg Hartkapseln
Hycamtin 1 mg Hartkapseln
Topotecan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Hycamtin und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Hycamtin beachten?
3. Wie ist Hycamtin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hycamtin aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Hycamtin und wofür wird es angewendet?

Hycamtin hilft, Tumore zu zerstören.

Hycamtin wird verwendet zur Behandlung von kleinzelligen Lungentumoren, die nach anfänglichem Ansprechen auf die Chemotherapie wieder aufgetreten sind.

Ihr Arzt wird mit Ihnen gemeinsam entscheiden, ob eine Behandlung mit Hycamtin besser ist als eine erneute Behandlung mit dem anfänglich benutzten Chemotherapieschema.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Hycamtin beachten?

Hycamtin darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Topotecan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.
- wenn Ihre Blutbildwerte zu niedrig sind. Ihr Arzt wird Sie auf Basis der Ergebnisse Ihrer letzten Blutuntersuchung informieren, ob dies der Fall ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, muss Ihr Arzt wissen:
- ob Sie an irgendwelchen Problemen mit der Niere oder der Leber leiden. Ihre Dosis an Hycamtin muss dann möglicherweise angepasst werden.
- wenn Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden. Siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten.
- wenn Sie planen, ein Kind zu zeugen. Siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.

Einnahme von Hycamtin zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Es besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, wenn Sie gleichzeitig mit Cyclosporin A behandelt werden. Sie werden engmaschig überwacht werden, wenn Sie diese beiden Arzneimittel einnehmen.

Denken Sie daran Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie beginnen, irgendein anderes Arzneimittel einzunehmen, während Sie mit Hycamtin behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Hycamtin wird für schwangere Frauen nicht empfohlen. Es kann ein Kind, das vor, während oder kurz nach der Behandlung empfangen wurde, schädigen. Während der Behandlung mit Hycamtin sowie für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung sollten Sie zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat. Versuchen Sie nicht, schwanger zu werden, bevor Ihr Arzt Ihnen mitteilt, dass dies unbedenklich ist.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Hycamtin sowie für 3 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden und kein Kind zu zeugen. Männliche Patienten mit Kinderwunsch sollten Ihren Arzt um Rat zur Familienplanung und zu Behandlungsmöglichkeiten fragen. Sollte Ihre Partnerin während der Behandlung schwanger werden, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Während der Behandlung mit Hycamtin dürfen Sie nicht stillen. Mit dem Stillen sollten Sie erst wieder beginnen, wenn Ihr Arzt Ihnen mitteilt, dass kein Risiko mehr besteht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Hycamtin kann müde machen. Wenn Sie sich müde oder kraftlos fühlen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Hycamtin enthält Ethanol
Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol).

3. Wie ist Hycamtin einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Kapsel(n) muss(müssen) unzerkaut eingenommen werden und darf(dürfen) nicht zerkaut, zerdrückt oder geteilt werden.

Die Dosis (und Zahl der Kapseln) an Hycamtin, die Ihnen verabreicht wird, wird von Ihrem Arzt berechnet werden und richtet sich nach:
- Ihrer Körpergröße (Körperoberfläche, in Quadratmetern gemessen)
- nach Ihren Blutwerten, die vor Behandlungsbeginn bestimmt werden

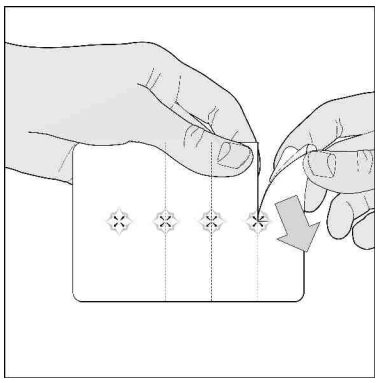
Die verschriebene Zahl an Kapseln soll unzerkaut eingenommen werden, einmal am Tag über 5 Tage.

Hycamtin Kapseln dürfen nicht geöffnet oder zerdrückt werden. Wenn die Kapseln beschädigt oder undicht sind, sollten Sie unverzüglich Ihre Hände sorgfältig mit Seife und Wasser waschen. Wenn der Kapselinhalt in Ihre Augen gelangt, waschen Sie diese unverzüglich mit langsam

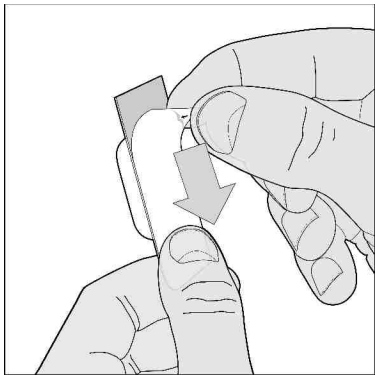
fließendem Wasser über mindestens 15 Minuten aus. Nach einem Augenkontakt oder wenn Sie eine Hautreaktion an sich bemerken, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Einnahme einer Kapsel
Diese Kapseln werden in einer speziellen Verpackung geliefert, um einer Entnahme der Kapseln durch Kinder vorzubeugen

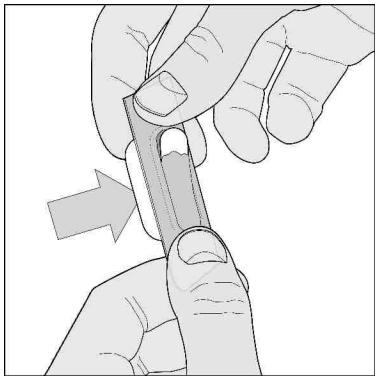
1. **Trennen Sie eine Kapsel ab:** Reißen Sie entlang der perforierten Linie einen Streifen ab, um eine Kapsel von der Blisterpackung abzutrennen.



2. **Ziehen Sie die Außenschicht ab:** Beginnen Sie am farblich markierten Ende, legen Sie die Außenschicht frei und lösen Sie diese von der Aussparung ab.



3. **Drücken Sie die Kapsel heraus:** Drücken Sie behutsam ein Ende der Kapsel durch den Folienüberzug.



Wenn Sie eine größere Menge von Hycamtin eingenommen haben, als Sie sollten
Falls Sie zu viele Kapseln eingenommen haben oder ein Kind versehentlich das Arzneimittel eingenommen hat, suchen Sie unverzüglich einen Arzt oder Apotheker auf.

Wenn Sie die Einnahme von Hycamtin vergessen haben
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Ernsthafte Nebenwirkungen: Informieren Sie Ihren Arzt
Diese **sehr häufigen** Nebenwirkungen können **mehr als 1 von 10 Personen** unter der Behandlung mit Hycamtin betreffen:

- **Anzeichen einer Infektion:** Hycamtin kann die Zahl weißer Blutkörperchen verringern und damit Ihre Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen schwächen. Dies kann sogar lebensbedrohlich werden. Anzeichen können sein:
  - Fieber
  - Ernsthafte Verschlechterung Ihres Allgemeinzustandes
  - Örtlich begrenzte Symptome wie Hals-/Rachenentzündungen oder Probleme beim Wasserlassen (zum Beispiel Brennen beim Wasserlassen, das Symptom einer Harnwegsinfektion sein kann).
- **Durchfall.** Dieser kann schwerwiegend sein. Wenn Sie mehr als drei Durchfälle pro Tag haben, sollten Sie umgehend Ihren Arzt kontaktieren.

Gelegentlich starke Bauchschmerzen, Fieber und möglicherweise Durchfall (selten blutig) können Anzeichen einer Darmentzündung *(Kolitis)* sein.

Die folgende **seltene** Nebenwirkung kann **bis zu 1 von 1.000** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:

- **Lungenentzündung** (interstitielle Lungenerkrankung): Sie haben ein erhöhtes Risiko, wenn Sie bereits an einer Lungenerkrankung leiden, sich einer Bestrahlung der Lunge unterzogen haben, oder vor kurzem Arzneimittel, die die Lunge schädigen können, eingenommen haben. Mögliche Anzeichen können sein:
  - Atembeschwerden
  - Husten
  - Fieber.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn eines dieser Anzeichen, die auf diese Erkrankungen hinweisen können, bei Ihnen auftritt, da eine Krankenhauseinweisung notwendig sein kann.

Sehr häufige Nebenwirkungen
Diese können **mehr als 1 von 10** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:

- Allgemeines Schwächegefühl und Müdigkeit (vorübergehende *Blutarmut*). In einigen Fällen können Sie deshalb eine Bluttransfusion benötigen.
- Ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen, die durch eine Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen verursacht werden. Dies kann auch bei relativ kleinen Verletzungen wie kleinen Schnittverletzungen zu schwereren Blutungen führen. In seltenen Fällen kann es zu noch schwereren Blutungen (*Blutsturz*) führen. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Möglichkeiten zur Verringerung des Risikos von Blutungen sprechen.
- Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit (*Anorexie*); Müdigkeit; Schwäche.
- Übelkeit, Erbrechen.
- Haarausfall.

Häufige Nebenwirkungen
Diese können **bis zu 1 von 10** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:

- Allergische oder *Überempfindlichkeit*sreaktionen (einschließlich Hautausschlag)
- Entzündungen und Geschwüre der Mundschleimhaut, der Zunge oder des Zahnfleisches
- Erhöhte Körpertemperatur (Fieber)

- Magenschmerzen, Verstopfung, Verdauungsstörungen
- Unwohlsein
- Juckreiz.

Gelegentliche Nebenwirkungen
Diese können **bis zu 1 von 100** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:
- Gelbfärbung der Haut

Seltene Nebenwirkungen
Diese können **bis zu 1 von 1.000** mit Hycamtin **Behandelten** betreffen:
- Schwere allergische oder *anaphylaktische* Reaktionen
- Schwellungen infolge von Flüssigkeitsansammlung (*Angioödem*)
- Juckender Hautausschlag (oder *Nesselsucht*).

Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist
Die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Ereignisse aus Spontanberichten, deren Häufigkeit auf Basis der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann):
- Starke Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen von Blut, schwarze oder blutige Stühle (mögliche Anzeichen eines Magen-Darm-Durchbruchs).
- Wunde Stellen im Mund, Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, blutige Stühle (mögliche Anzeichen einer Entzündung der Schleimhaut des Mundes, Magens und/oder Darms [Schleimhautentzündung]).

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren **Arzt oder Apotheker**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Hycamtin aufzubewahren

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Hycamtin enthält
- **Der Wirkstoff ist** Topotecan. Jede Kapsel enthält 0,25 mg oder 1 mg Topotecan (als Hydrochlorid).
- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Hydriertes Pflanzenöl, Glycerolmonostearat, Gelatine, Titandioxid (E171), bei den 1 mg Kapseln zusätzlich Eisen(III)-oxid (E172). Die Kapseln sind

mit schwarzer Tinte bedruckt, die Eisen(II,III)-oxid (E172), Schellack, wasserfreies Ethanol, Propylenglycol, 2-Propanol, Butanol, konzentrierte Ammoniak-Lösung und Kaliumhydroxid enthält.

Wie Hycamtin aussieht und Inhalt der Packung
Hycamtin 0,25 mg Kapseln sind weiß bis gelblich weiß und mit der Prägung „Hycamtin" und „0,25 mg“ versehen.

Hycamtin 1 mg Kapseln sind rosa und mit der Prägung „Hycamtin" und „1 mg“ versehen.

Hycamtin 0,25 mg und 1 mg Kapseln sind in Packungen zu 10 Kapseln erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.