

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

HYCAMTIN 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
HYCAMTIN 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

HYCAMTIN 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).

Heildarinnihald af virku efni í hettuglasinu gefur 1 mg/ml af virku efni þegar blandað er samkvæmt leiðbeiningum.

HYCAMTIN 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 4 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).

Heildarinnihald af virku efni í hettuglasinu gefur 1 mg/ml af virku efni þegar blandað er samkvæmt leiðbeiningum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Ljósult til grænleitt duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Tópotecan, notað eitt sér, er ætlað til meðferðar hjá:

- sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum með meinvörpum, eftir að upphafsmeðferð (first-line) eða framhaldsmeðferð hefur brugðist.
- sjúklingum þar sem smáfrumukrabbamein í lungum hefur tekið sig upp að nýju þegar ekki er talið henta að endurtaka upphafsmeðferð (sjá kafla 5.1).

Tópotecan, í samsettri meðferð með cisplatíni, er ætlað sjúklingum með krabbamein í leghálsi sem hefur tekið sig upp að nýju eftir geislameðferð og sjúklingum með sjúkdóm á stigi IVB. Samsett meðferð er einungis réttlæt看leg hjá sjúklingum sem hafa áður hafa verið útsettir fyrir cisplatíni, ef hlé hefur verið gert á meðferð þeirra í ákveðinn tíma (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis skal nota tópotecan á deildum sem eru sérhæfðar til krabbameinsmeðferðar. Tópotecan skal einungis gefa undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í notkun frumuskemmandi lyfja (sjá kafla 6.6).

#### Skammtar

Þegar tópotecan er notað í samsettri meðferð með cisplatíni, skulu allar leiðbeiningar um ávísun cisplatíns hafðar til hliðsjónar.

Áður en fyrsta meðferð með tópotecani er hafin verður fjöldi daufkyrninga hjá sjúklingum að vera  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , fjöldi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$  og hemóglóbíngildi  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

### Krabbamein í eggjastokkum og smáfrumukrabbamein í lungum

#### Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af tópótecani er 1,5 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs á dag gefið sem innrennsli í æð á meira en 30 mínútum, daglega fimm daga í röð með þriggja vikna hléi milli upphafs hverrar meðferðarlotu. Ef lyfið þolist vel má halda meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar (sjá kafla 4.8 og 5.1).

#### Síðari skammtar

Ekki skal gefa tópótecan aftur nema fjöldi daufkyrninga sé  $\geq 1 \times 10^9/l$ , fjöldi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$  og hemóglóbíngildi sé  $\geq 9$  g/dl (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkyrningafæð annað hvort að gefa tópótecan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammtinn til að viðhalda fjölda daufkyrninga.

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) í sjö daga eða lengur eða alvarlega daufkyrningafæð samfara hita eða sýkingu, eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkyrningafæðar, skal minnka skammt tópótecan um 0,25 mg/m<sup>2</sup>/dag í 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dag (og síðan jafnvel niður í 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dag ef nauðsyn krefur).

Skammta skal minnka á sambærilegan hátt ef fjöldi blóðflagna fer niður fyrir  $25 \times 10^9/l$ . Í klínískum rannsóknum var hætt að gefa tópótecan ef skammturinn hafði verið minnkaður niður í 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dag og nauðsynlegt var að minnka hann enn frekar til að draga úr aukaverkunum.

### Krabbamein í leghálsi

#### Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af tópótecani er 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dag, gefinn með innrennsli í æð á 30 mínútum, á degi 1, 2 og 3. Cisplatín er gefið með innrennsli í æð á degi 1, skammturinn er 50 mg/m<sup>2</sup>/dag og gefinn í kjölfarið á tópótecan-skammtinum. Þessi meðferðaráætlun er endurtekin með 21-dags millibili í sex skipti eða þar til að sjúkdómurinn fer að sækja á.

#### Síðari skammtar

Tópótecan á ekki að gefa aftur nema að fjöldi daufkyrninga sé  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , fjöldi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$  og hemóglóbíngildi  $\geq 9$  g/dl (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkyrningafæð annað hvort að gefa tópótecan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammtinn til að viðhalda fjölda daufkyrninga.

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) í sjö daga eða lengur, eða alvarlega daufkyrningafæð samfara hita eða sýkingu eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkyrningafæðar skal minnka skammt tópótecan um 20%, í 0,60 mg/m<sup>2</sup>/dag í seinni lotum (og síðan jafnvel niður í 0,45 mg/m<sup>2</sup>/dag ef nauðsyn krefur).

Skammta skal minnka á sambærilegan hátt ef fjöldi blóðflagna fer niður fyrir  $25 \times 10^9/l$ .

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Meðferð með lyfinu einu sér (krabbamein í eggjastokkum og smáfrumukrabbamein í lungum): Ófullnægjandi reynsla er fyrir hendi af notkun tópótecan hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $< 20$  ml/mín.). Notkun tópótecan hjá þessum sjúklingahópi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að minnka ætti skammta hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Ráðlagður skammtur af tópótecani þegar það er notað eitt sér, handa sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum eða smáfrumukrabbamein í lungum og kreatínínúthreinsun milli 20 og 39 ml/mín. er 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dag í fimm daga samfleytt.

Samsett meðferð (krabbamein í leghálsi):

Í klínískum rannsóknum á tópotecani, í samsettri meðferð með cisplatíni gegn krabbameini í leghálsi, var meðferð aðeins hafin hjá sjúklingum sem voru með kreatínín í sermi  $\leq 1,5$  mg/dl. Ef kreatínín í sermi fer yfir 1,5 mg/dl, meðan á samsettri meðferð með tópotecani/cisplatíni stendur, er mælt með því að allar upplýsingar um ávisun cisplatíns séu hafðar til hliðsjónar varðandi ráðleggingar um minnkun skammta og/eða áframhaldandi meðferð með cisplatíni. Sé gjöf cisplatíns hætt, eru ekki fyrirbyggjandi fullnægjandi upplýsingar varðandi áframhaldandi meðferð með tópotecani einu sér hjá sjúklingum með krabbamein í leghálsi.

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Fáeinir sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi (bílírúbín í sermi á milli 1,5 og 10 mg/dl) fengu 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag af tópotecani í bláæð í fimm daga á þriggja vikna fresti. Fram kom minnkun í úthreinsun tópotecans. Þó eru ófullnægjandi upplýsingar fyrirbyggjandi til að ráðleggja skammta fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.4).

Ófullnægjandi reynsla er fyrir hendi af notkun tópotecans hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (bílírúbín í sermi  $\geq 10$  mg/dl) vegna skorpulifrar. Notkun tópotecans er ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4).

#### *Börn*

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

#### Lyfjagjöf

Tópotecan þarf að leysa upp og þynna frekar áður en það er notað (sjá kafla 6.6).

### **4.3 Frábendingar**

- Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna.
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).
- Alvarleg beinmergsbæling áður en fyrsta meðferð er hafin, sem kemur þannig fram að fjöldi daufkyrninga er  $< 1,5 \times 10^9/l$  og/eða fjöldi blóðflagna er  $< 100 \times 10^9/l$ .

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Eituráhrif á blóðmynd eru skammtaháð og ákvarða skal reglulega fjölda blóðfrumna, þ.m.t. blóðflagna (sjá kafla 4.2).

Eins og á við um önnur frumuskemmand lyf getur tópotecan valdið alvarlegri mergbælingu. Greint hefur verið frá mergbælingu, sem veldur blóðsýkingu og dauðsföllum vegna blóðsýkingar, hjá sjúklingum í meðferð með tópotecani (sjá kafla 4.8).

Daufkyrningafæð af völdum tópotecans getur valdið ristilbólgu (neutropenic colitis). Í klínískum rannsóknum með tópotecani hefur verið greint frá dauðsföllum af völdum ristilbólgu. Hjá sjúklingum sem eru með hita, daufkyrningafæð og kviðverki samtímis, skal hugsanleg ristilbólga höfð í huga.

Tópotecan hefur tengst tilkynningum um millivefslungnasjúkdóm, sem í sumum tilvikum hefur verið banvænn (sjá kafla 4.8). Undirliggjandi áhættuþættir eru m.a. saga um millivefslungnasjúkdóm, bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis), lungnakrabbamein, geislun á brjósthol og notkun efna með eituráhrif á lungu og/eða stofnfrumuvaxtarþátta (colony stimulating factors). Fylgjast skal með einkennum frá lungum sem benda til millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum (t.d. hósta, hita, mæði og/eða súrefnisskortri í vefjum) og hætta notkun tópotecans ef ný greining á millivefslungnasjúkdómi er staðfest.

Tópótecan eitt sér og tópotécan í samsettri meðferð með cisplatíni hafa oft verið tengd við blóðflagnafæð af klínískri þýðingu. Þetta skal haft í huga þegar HYCAMTIN er ávísað, t.d. ef meðferð er fyrirhuguð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá æxlisblæðingar.

Eins og við er að búast er tíðni svörunar lægri hjá sjúklingum í lélegu líkamsástandi (performance status, PS >1) og tíðni fylgikvilla eins og hita, sýkinga og blóðsýkinga hærrí (sjá kafla 4.8). Nákvæmt mat á líkamsástandi meðan á meðferð stendur er mikilvægt, til að tryggja að sjúklingi hafi ekki hrakað í líkamsástand (PS) 3.

Ekki er nægileg reynsla af notkun tópotécans hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <20 ml/mín.) eða verulega skerta lifrarárfsemi (bílírúbín í sermi  $\geq 10$  mg/dl) vegna skorpulífrar. Ekki er mælt með notkun tópotécans hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Nokkrir sjúklingar með skerta lifrarárfsemi (bílírúbín í sermi á milli 1,5 og 10 mg/dl) fengu tópotécan í bláæð, 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag í fimm daga á þriggja vikna fresti. Í ljós kom að úthreinsun tópotécans minnkaði, en hins vegar liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar til að hægt sé að ráðleggja varðandi skammta fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.2).

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum sem tengjast lyfjahvörfum hjá mönnum.

Tópotécan hindrar ekki P450-ensím í mönnum (sjá kafla 5.2). Við rannsókn hjá hópi sem fékk lyfið í bláæð, virtist það ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf heildartópotécans (virkt eða óvirkt form) þótt granísetrón, ondansetrón, morfín eða barksterar væru gefin samtímis.

Þegar tópotécan er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum getur þurft að minnka skammt af hverju lyfi fyrir sig til að stuðla að því að lyfin þolist. Þegar tópotécan er hins vegar gefið í samsettri meðferð með platínu-efnasamböndum er milliverkunin greinilega háð því hvort platínu-efnasambandið er gefið á 1. degi skömmtunar tópotécans eða 5. degi. Ef annað hvort cisplatín eða karbóplatín er gefið á 1. degi tópotécanmeðferðar, þarf að minnka skammta beggja lyfja til að stuðla að því að lyfin þolist betur, samanboreið við þann skammt af hvoru lyfi sem gefa má ef platínu-efnasambandið er gefið á 5. degi tópotécanmeðferðar.

Þegar tópotécan (0,75 mg/m<sup>2</sup>/dag í fimm daga samfleytt) og cisplatín (60 mg/m<sup>2</sup>/dag á 1. degi) voru gefin 13 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum, greindist smávægileg aukning á AUC (12%, n=9) og C<sub>max</sub> (23%, n=11) á 5. degi. Ólíklegt er talið að þessi aukning hafi klíníska þýðingu.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Í forklínískum rannsóknum hefur tópotécan reynst valda dauða fósturvísis/fósturs og vansköpunum (sjá kafla 5.3). Eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf getur tópotécan valdið fósturskaða og því skal ráðleggja konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð með tópotécani stendur.

Eins og á við í allri meðferð með frumuskemmandi lyfjum skal ráðleggja sjúklingum sem fá meðferð með tópotécani að þeir eða makar þeirra verði að nota örugga getnaðarvörn.

## Meðganga

Ef tópotecan er notað á meðgöngu, eða ef kona verður þunguð meðan á meðferð með tópotecani stendur, skal vara konuna við hugsanlegri hættu fyrir fóstrið.

## Brjóstgjöf

Tópotecan má ekki gefa konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3). Þótt ekki sé vitað hvort tópotecan skilst út í brjóstamjólk, skal hætta brjóstgjöf þegar meðferð hefst.

## Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra hafa komið fram í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum (sjá kafla 5.3). Hins vegar, eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf hefur tópotecan eituráhrif á erfðaeefni og því er ekki hægt að útiloka áhrif á frjósemi, þ.m.t. frjósemi hjá karlmönnum.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal gæta varúðar við akstur og meðferð vinnuvéla ef þreyta og þróttleysi verða þrálát.

### **4.8 Aukaverkanir**

Í rannsóknum á skammtastærðum hjá 523 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp að nýju og 631 sjúklingi með smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju kom í ljós að það voru eituráhrif lyfsins á blóð sem takmörkuðu stærð skammta þegar tópotecan var notað eitt sér. Eituráhrif voru fyrrsjáanleg og afturkræf. Engin merki voru um uppsöfnuð eituráhrif á blóð eða önnur eituráhrif.

Öryggi tópotecans, þegar það var gefið í samsettri meðferð með cisplatíni í klínískum rannsóknum á krabbameini í leghálsi, eru í samræmi við þær aukaverkanir sem koma fram við notkun á tópotecani einu sér. Eituráhrif á blóð eru á heildina lítið minni hjá sjúklingum sem fá tópotecan í samsettri meðferð með cisplatíni í samanburði við tópotecan eitt sér, en meiri en þegar cisplatín er gefið eitt sér.

Aðrar aukaverkanir komu einnig fram þegar tópotecan var gefið í samsettri meðferð með cisplatíni, en þær aukaverkanir sáust einnig þegar cisplatín var gefið eitt sér og voru ekki raktar til tópotecans. Leita ætti upplýsinga í samantekt um eiginleika lyfsins fyrir cisplatín varðandi lista yfir allar aukaverkanir í tengslum við notkun cisplatíns.

Hér á eftir er samantekt á upplýsingum varðandi öryggi meðferðar með tópotecani einu sér.

Eftirfarandi aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (öll tilkynnt tilvik). Tíðni er skilgreind sem; mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Mjög algengar	Sýking
Algengar	Blóðsýking <sup>1</sup>
<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög algengar	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð (sjá „Meltingarfæri“), blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítornafæð
Algengar	Blóðfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	Alvarlegar blæðingar (í tengslum við blóðflagnafæð)
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Algengar	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot
Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	Lystarleysi (sem getur verið alvarlegt)
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Mjög sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur (sum tilfelli hafa verið banvæn)
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Ógleði, uppköst og niðurgangur (sem allt getur verið alvarlegt), hægðatregða, kviðverkir <sup>2</sup> , slímhúðarbólga
Tíðni ekki þekkt	Rof í meltingarvegi
<b>Lifur og gall</b>	
Algengar	Hækkun bílírúbíns í blóði
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar	Hármissir
Algengar	Kláði
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar	Hiti, þróttleysi, þreyta
Algengar	Lasleiki
Koma örsjaldan fyrir	Utanaðablæðing <sup>3</sup>
Tíðni ekki þekkt	Bólga í slímhúð
<sup>1</sup> Greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum blóðsýkingar hjá sjúklingum á meðferð með tóþotecani (sjá kafla 4.4)	
<sup>2</sup> Greint hefur verið frá ristilbólgu (neutropenic colitis), þar á meðal banvænni ristilbólgu, sem fylgikvilla við daufkyrningafæð af völdum tóþotecans (sjá kafla 4.4)	
<sup>3</sup> Viðbrögð hafa verið væg og yfirleitt hefur ekki þurft sérstaka meðferð.	

Tíðni aukaverkana sem kemur fram hér að framan getur orðið hærri hjá sjúklingum í lélegu líkamsástandi (sjá kafla 4.4).

Tíðni aukaverkana á blóðmynd og annarra aukaverkana sem taldar eru upp hér að neðan byggist á tilkynningum um aukaverkanir sem taldar eru tengjast/hugsanlega tengjast meðferð með tóþotecani.

## Blóðmynd

### Daufkyrningafæð

Alvarleg (fjöldi daufkyrninga  $<0,5 \times 10^9/l$ ) í fyrstu meðferð hjá 55% sjúklinga og stóð í  $\geq$  sjö daga hjá 20% og í heild hjá 77% sjúklinga (39% meðferða). Í tengslum við alvarlega daufkyrningafæð fengu 16% sjúklinga hita eða sýkingu við fyrstu meðferð og í heild 23% sjúklinga (6% meðferða). Miðgildi tíma fram að alvarlegri daufkyrningafæð var níu dagar og hún stóð yfir í sjö daga (miðgildi). Í 11% meðferða stóð alvarleg daufkyrningafæð lengur yfir en í sjö daga. Af öllum sjúklingunum sem fengu meðferð við klínískar rannsóknir (bæði þeim sem fengu alvarlega daufkyrningafæð og hinum sem fengu hana ekki), fengu 11% (4% meðferða) hita og 26% (9% meðferða) fengu sýkingu. Auk þess fengu 5% allra meðhöndlaðra sjúklinga (1% meðferða) blóðsýkingu (sjá kafla 4.4).

### Blóðflagnafæð

Alvarleg (blóðflögur  $<25 \times 10^9/l$ ) hjá 25% sjúklinga (8% meðferða); miðlungs (blóðflögur milli 25,0 og  $50,0 \times 10^9/l$ ) hjá 25% sjúklinga (15% meðferða). Miðgildi tíma fram að alvarlegri blóðflagnafæð var 15. dagur og stóð hún í fimm daga (miðgildi). Blóðflögur voru gefnar í 4% meðferða. Skráð tilvik um veruleg eftirköst tengd blóðflagnafæð, þ. á m. dauðsföll vegna æxlisblæðinga, hafa verið fátíð.

### Blóðleysi

Miðlungs eða alvarlegt ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) hjá 37% sjúklinga (14% meðferða). Rauð blóðkorn voru gefin 52% sjúklinga (21% meðferða).

### Aðrar aukaverkanir en á blóðmynd

Algengar aukaverkanir sem greint var frá og tengdust ekki blóðmynd voru frá meltingarvegi, svo sem ógleði (52%), uppköst (32%), niðurgangur (18%), hægðatregða (9%) og slímhúðarbólga (14%). Tíðni alvarlegra áhrifa (af 3. eða 4. stigi) ógleði var 4%, uppkasta 3%, niðurgangs 2% og slímhúðarbólgu 1%.

Vægir verkir í kviðarholi komu fram hjá 4% sjúklinga.

Þreyta kom fram hjá um 25% sjúklinga og þróttleysi hjá 16% þeirra sem fengu tópotecan. Tíðni alvarlegrar þreytu og þróttleysis (af 3. eða 4. stigi) sem kom fram var 3% fyrir hvort um sig.

Algjör eða áberandi hármisssir kom fram hjá 30% sjúklinga og missir hárs að hluta hjá 15% sjúklinga.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem voru taldar tengjast eða með hugsanleg tengsl við tópotecanmeðferð voru lysterleysi (12%), lasleiki (3%) og aukið bílírúbín í blóði (1%).

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum í mjög sjaldgæfum tilvikum, þ.m.t. útbrot, ofsakláði, ofsabjúgur og bráðaofnæmi. Í klínískum rannsóknum var greint frá útbrotum hjá 4% sjúklinga og kláða hjá 1,5% sjúklinga.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).



## 4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um ofskömmun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tópotecani í bláæð (allt að tífaldu ráðlagður skammtur) og tópotecan hylkjum (allt að fimmfaldu ráðlagður skammtur). Einkenni sem fram komu í kjölfar ofskömmunar voru í samræmi við þekktar aukaverkanir tengdar tópotecani (sjá kafla 4.8). Helstu áhrif ofskömmunar eru bæling beinmergs og slímhúðarbólga. Þar að auki hefur verið tilkynnt um hækkun gildi lifrarensíma við ofskömmun þegar tópotecan er gefið í bláæð.

Mótefni gegn tópotecani er ekki þekkt. Frekari meðhöndlun skal vera í samræmi við klínísk einkenni eða samkvæmt ráðleggingum eitrunarmiðstöðvar.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf: ATC-flokkur: L01XX17.

#### Verkunarháttur

Í æxlishefjandi verkun tópotecans felst hömlun á tópotérasa-I, ensími sem tekur náinn þátt í eftirmyndun DNA þar sem það losar um snúningsspennu sem verður framan við staðinn þar sem DNA-keðjan opnast. Tópotecan hamlar tópotérasa-I með tengingu ensímsins og DNA-þáttanna (covalent complex) sem er millistig í efnaferlinu. Hömlun tópotecans á tópotérasa-I kemur af stað rofi stakra próteintengdra DNA-þræða í frumunni.

#### Verkun og öryggi

##### Krabbamein í eggjastokkum sem hefur tekið sig upp að nýju

Í samanburðarrannsókn á tópotecani (n=112) og paclitaxeli (n=114) hjá sjúklingum sem áður höfðu verið meðhöndlaðir vegna krabbameins í eggjastokkum með lyfjameðferð byggða á platínu var svörunartíðni (95% CI) 20,5% (13%, 28%) á móti 14% (8%, 20%) og miðgildi tíma fram að svörun 19 vikur á móti 15 vikum (áhættuhlutfall 0,7 [0,6; 1,0 ]), fyrir tópotecan annars vegar og paclitaxel hins vegar. Í heild var miðgildi lifunar 62 vikur fyrir tópotecan á móti 53 vikum fyrir paclitaxel (áhættuhlutfall 0,9 [0,6; 1,3 ]).

Svörun í öllu ferlinu fyrir krabbamein í eggjastokkum (n=392, allar höfðu áður verið meðhöndlaðar með cisplatíni eða cisplatíni og paclitaxel) var 16%. Miðgildi tíma fram að svörun í klínískum rannsóknum var 7,6-11,6 vikur. Hjá sjúklingum sem voru ónæmir fyrir cisplatínmeðferð eða sem fengu bakslag innan þriggja mánaða (n=186) var svörun 10%.

Þessar niðurstöður ætti að meta í samhengi við öryggi lyfsins í heild, sérstaklega við hin marktæku eituráhrif á blóð (sjá kafla 4.8).

Viðbótaryfirlitsgreining var gerð á gögnum frá 523 sjúklingum með krabbamein í eggjastokkum sem hafði tekið sig upp að nýju. Í heildina greindist full eða hlutasvörun hjá 87, þar af 13 sem áttu sér stað við 5. eða 6. meðferðarlotu og 3 sem áttu sér stað seinna. Hjá sjúklingum sem fengu fleiri en 6 meðferðarlotur lauk 91% rannsókninni eins og gert hafði verið ráð fyrir eða fékk meðferð þar til sjúkdómurinn ágerðist. Aðeins 3% hættu vegna aukaverkana.

### Smáfrumkrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju

Í III. stigs rannsókn (rannsókn 478) var tópotecan til inntöku ásamt bestu stuðningsmeðferð (Best Supportive Care - BSC) (n=71) borið saman við bestu stuðningsmeðferð eina sér (n=70) hjá sjúklingum með sjúkdóm, sem hafði tekið sig upp að nýju eftir fyrstu meðferð (miðgildi tíma fram að versnun [TTP] eftir fyrstu meðferð: 84 dagar fyrir tópotecan til inntöku og BSC, 90 dagar fyrir BSC eingöngu) og þegar ekki var talið henta að gefa aftur krabbameinslyfjameðferð í æð. Í hópnum sem fékk tópotecan til inntöku og BSC kom fram tölfræðilega marktæk aukning í heildarlifun samanborið við hópinn sem fékk BSC eingöngu (Log-rank p=0,0104). Óleiðrétt áhættuhlutfall hópsins sem fékk tópotecan til inntöku og BSC miðað við hópinn sem fékk BSC eingöngu var 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Miðgildi lifunar hjá sjúklingum sem fengu tópotecan og BSC var 25,9 vikur (95% C.I. 18,3; 31,6) í samanburði við 13,9 vikur (95% C.I. 11,1; 18,6) hjá sjúklingum sem fengu BSC eingöngu (p=0,0104).

Tilkynningar frá sjúklingum sjálfum varðandi einkenni samkvæmt opnu (unblinded) mati sýndu skýra tilhneigingu hvað varðar einkennabundinn ávinning af tópotecani til inntöku og BSC.

Ein II. stigs rannsókn (rannsókn 065) og ein III. stigs rannsókn (rannsókn 396) voru framkvæmdar til að meta verkun tópotecans til inntöku í samanburði við tópotecan til notkunar í bláæð hjá sjúklingum með sjúkdóm sem hafði tekið sig upp að nýju  $\geq 90$  dögum eftir að einni fyrri meðferðaráætlun með krabbameinslyfjum var lokið (sjá töflu 1). Samkvæmt sjúklingum sjálfum við opið (unblinded) mat samkvæmt einkennaskala, í báðum þessum rannsóknum, dró álíka mikið úr einkennum eftir notkun tópotecans til inntöku og tópotecans í bláæð hjá sjúklingum með smáfrumkrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju og svaraði meðferðinni.

**Tafla 1 Samantekt á niðurstöðum varðandi lifun, tíðni svörunar og tíma fram að versnun hjá sjúklingum með smáfrumkrabbamein í lungum sem fengu meðferð með tópotecani til inntöku eða tópotecani til notkunar í bláæð**

	Rannsókn 065		Rannsókn 396	
	Tópotecan til inntöku	Tópotecan til notkunar í bláæð	Tópotecan til inntöku	Tópotecan til notkunar í bláæð
	(N=52)	(N=54)	(N=153)	(N=151)
<b>Lifun, miðgildi (vikur)</b>	32,3	25,1	33,0	35,0
(95% CI)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(31,0; 37,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Tíðni svörunar (%)</b>	23,1	14,8	18,3	21,9
(95% CI)	(11,6; 34,5)	(5,3; 24,3)	(12,2; 24,4)	(15,3; 28,5)
<b>Munur í tíðni svörunar (95% CI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Tími fram að versnun, miðgildi (vikur)</b>	14,9	13,1	11,9	14,6
(95% CI)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(13,3; 18,9)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk meðferð

CI = Öryggismörk

Í annarri slembiraðaðri, III. stigs rannsókn var borin saman virkni tópotecans sem gefið var í bláæð og cyclófosfamíðs, doxórubicíns og vincristíns (CAV) hjá sjúklingum með smáfrumkrabbamein í lungum sem var næmt fyrir meðferð og tekið hefur sig upp að nýju. Heildarsvörunarhlutfall var 24,3% hjá tópotecani samanborið við 18,3% hjá CAV hópnum. Miðgildi tíma þar til sjúkdómurinn tók að versna var svipaður í hópnum tveimur (annars vegar 13,3 vikur og hins vegar 12,3 vikur). Miðgildi lifunar í hópnum tveimur var annars vegar 25,0 vikur og hins vegar 24,7 vikur. Áhættuhlutfall (hazard ratio) lifunar með tópotecani í bláæð samanborið við CAV var 1,04 (95% CI: 0,78;1,40).

Svörunarhlutfall fyrir tópotecan í rannsóknum á smáfrumkrabbameini (n=480) hjá sjúklingum með sjúkdóm sem var næmur fyrir upphafsmeðferð en hafði tekið sig upp að nýju, var 20,2%. Miðgildi lifunar var 30,3 vikur (95% CI: 27,6; 33,4).

Í hópi sjúklinga með smáfrumkrabbamein í lungum sem var erfitt viðureignar (þeir sem ekki svöruðu upphafsmeðferð) var svörunarhlutfall fyrir tópotecan 4,0%.

#### Krabbamein í leghálsi

Í slembiraðaðri III. stigs samanburðarrannsókn, sem gerð var af „Gynecologic Oncology Group“ (GOG 0179), var tópotecan ásamt cisplatíni (n=147) borið saman við cisplatín eitt sér (n=146) við meðferð á krabbameini í leghálsi sem var vefjafræðilega staðfest, þrálátt, endurtekið eða skilgreint á stigi IVB, þar sem lækning með skurðaðgerð og/eða geislameðferð var ekki talin henta. Tópotecan ásamt cisplatíni var tölfræðilega marktækt árangursríkara m.t.t. heildarlifunar, í samanburði við cisplatín eitt sér, eftir að leiðrétt hafði verið fyrir milligreiningu (Log-rank p=0,033).

**Tafla 2 Rannsóknarniðurstöður Rannsókn GOG-0179**

<b>Þýði skv. meðferðaráætlun (ITT)</b>		
	<b>Cisplatín 50 mg/m<sup>2</sup> á degi 1 á 21 dags fresti</b>	<b>Cisplatín 50 mg/m<sup>2</sup> á degi 1 + tópotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> á degi 1-3 á 21 dags fresti</b>
<b>Lifun (mánuðir)</b>	<b>(n=146)</b>	<b>(n=147)</b>
Miðgildi (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-gildi	0,033	
<b>Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum</b>		
	<b>Cisplatín</b>	<b>Tópotecan/cisplatín</b>
<b>Lifun (mánuðir)</b>	<b>(n=46)</b>	<b>(n=44)</b>
Miðgildi (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
<b>Sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð með cisplatíni og geislum</b>		
	<b>Cisplatín</b>	<b>Tópotecan/cisplatín</b>
<b>Lifun (mánuðir)</b>	<b>(n=72)</b>	<b>(n=69)</b>
Miðgildi (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Hjá sjúklingum (n=39) þar sem sjúkdómurinn tók sig upp að nýju innan 180 daga eftir meðferð með cisplatíni og geislum, var miðgildi lifunar hjá þeim sem fengu tópotecan ásamt cisplatíni 4,6 mánuðir (95% CI: 2,6; 6,1) á móti 4,5 mánuðum (95% CI: 2,9; 9,6) hjá þeim sem fengu cisplatín og áhættuhlutfallið var 1,15 (0,59; 2,23). Hjá þeim sjúklingum (n=102) þar sem sjúkdómurinn tók sig upp að nýju eftir 180 daga, var miðgildi lifunar hjá þeim sem fengu tópotecan ásamt cisplatíni 9,9 mánuðir (95% CI: 7; 12,6) á móti 6,3 mánuðum (95% CI: 4,9; 9,5) hjá þeim sem fengu cisplatín og áhættuhlutfallið var 0,75 (0,49; 1,16).

## Börn

Tópótecan var einnig metið hjá börnum, en aðeins takmarkaðar upplýsingar um öryggi og verkun liggja fyrir.

Í opinni rannsókn á börnum (n=108, aldurshópur: ungbörn til 16 ára) með endurtekin eða vaxandi æxli, var tópotécan gefið með upphafsskammti 2,0 mg/m<sup>2</sup> í innrennsli á 30 mínútum í fimm daga og endurtekið með þriggja vikna millibili í allt að eitt ár eftir því hver svörunin við meðferðinni var. Á meðal æxlistegunda voru Ewing sarkmei (Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumour), taugakímfrumuæxli (neuroblastoma), beinkímfrumuæxli (osteoblastoma), og rákvöðvasarkmei (rhabdomyosarcoma). Æxlishefjandi áhrif sáust fyrst og fremst hjá sjúklingum með taugakímfrumuæxli. Eituráhrif tópotécans hjá börnum með endurtekin æxli og æxli sem tóku sig upp aftur voru svipuð þeim sem áður hafa sést hjá fullorðnum sjúklingum. Í þessari rannsókn, fengu 46 (43%) sjúklingar G-CSF í 192 (42,1%) lotum; 65 (60%) fengu rauðkornaþykki í 139 (30,5%) lotum og 50 (46%) fengu blóðflögur í 159 (34,9%) lotum. Með hliðsjón af skammtatakmarkandi eituráhrifum vegna beinmergsbælingar hefur hámarksskammtur sem þolist verið skilgreindur 2,0 mg/m<sup>2</sup>/dag með G-CSF og 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dag án G-CSF, í rannsóknum á lyfjahvörfum hjá börnum með æxli sem taka sig upp að nýju (sjá kafla 5.2).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Dreifing

Eftir gjöf skammta frá 0,5 til 1,5 mg/m<sup>2</sup> af tópotécani í æð sem innrennsli á 30 mínútum daglega í fimm daga, var plasmaúthreinsun tópotécans há, 62 l/klst. (SD 22), samsvarandi um það bil 2/3 af blóðstreymi um lifur. Tópotécan hafði líka stórt dreifirúmmál eða um 132 l (SD 57) og tiltölulega stuttan helmingunartíma eða 2-3 klukkustundir. Samanburður á gildum lyfjahvarfa benti ekki til neinna breytinga þá fimm daga sem tópotécan var gefið. Flatarmál undir ferli (AUC) jókst um það bil í hlutfalli við aukinn skammt. Lítil eða engin uppsöfnun verður á tópotécani við endurtekna daglega skömmtun og ekkert bendir til að breytingar verði á lyfjahvörfum eftir endurtekna skömmtun. Forklínískar rannsóknir benda til lítillar próteinbindingar tópotécans í plasma (35%) og dreifing á milli blóðfrumna og plasma var nokkuð einsleit.

### Umbrot

Brotthvarf tópotécans hefur einungis verið rannsakað að hluta í mönnum. Helsta úthreinsunarleið tópotécans er með vatnsrofi laktónhringsins, til myndunar á karboxýlati, þar sem hringurinn hefur opnast.

Innan við 10% af brotthvarfi tópotécans er vegna umbrota. N-desmetýl umbrotsefni sem mælst hefur með svipaða eða minni virkni en óbreytta efnið við mælingar í frumum, greindist í þvagi, plasma og hægðum. Meðalhluftall á milli flatarmáls undir ferli (AUC) fyrir umbrotsefni:óbreytt efni var <10% bæði fyrir heildartópotécan og tópotécanlaktón. O-glúkúróníð umbrotsefni tópotécans og N-desmetýltópotécans hafa greinst í þvagi.

### Brotthvarf

Heildarheimtur tópotécan-tengds efnis eftir fimm daglega skammta af tópotécani voru 71 til 76% af gefnum skömmtum í bláæð. Um það bil 51% var skilið út sem heildartópotécan og 3% voru skilin út sem N-desmetýltópotécan í þvagi. 18% af brotthvarfi heildartópotécans var með hægðum á meðan brotthvarf N-desmetýltópotécans í hægðum var 1,7%. Í heildina var N-desmetýl umbrotsefnið að meðaltali innan við 7% (á bilinu 4-9%) af öllu tópotécan-tengdu efni sem greindist í þvagi og hægðum. Tópotécan-O-glúkúróníð og N-desmetýltópotécan-O-glúkúróníð í þvagi voru innan við 2,0%.

*In vitro* gögn þar sem lifrarfrymisagnir úr mönnum voru notaðar, sýna fram á myndun lítills magns af N-afmetýleruðu tópotecani. Við tilraunir *in vitro* hindraði tópotecan hvorki P450-ensímin CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eða CYP4A í mönnum, né frumuensímin tvíhýdrópýrimidín- eða xantín-oxídasa.

Þegar tópotecan var gefið í samsettri meðferð með cisplatíni (cisplatín á degi 1, tópotecan á degi 1 til 5) hafði úthreinsun tópotecans minnkað á degi 5 í samanburði við dag 1 (19,1 l/klst./m<sup>2</sup> í samanburði við 21,3 l/klst./m<sup>2</sup> [n=9]) (sjá kafla 4.5).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Skert lifrarstarfsemi

Plasmaúthreinsun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (bílírúbín í sermi á bilinu 1,5 til 10 mg/dl) minnkaði í um 67% borið saman við samanburðarhóp sjúklinga. Helmingunartími tópotecans lengdist um 30% en engin greinileg breyting varð á dreifingarrúmmáli. Plasmaúthreinsun á heildartópotecani (virkt og óvirkt form) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi minnkaði aðeins um 10% miðað við samanburðarhóp.

#### Skert nýrnastarfsemi

Plasmaúthreinsun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 41-60 ml/mín.) minnkaði í um 67% miðað við samanburðarhóp. Dreifingarrúmmál minnkaði lítillega og helmingunartími lengdist þannig aðeins um 14%. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi minnkaði plasmaúthreinsun tópotecans í 34% þess gildis sem hann hafði hjá samanburðarhópnum. Meðalhelmingunartíminn jókst úr 1,9 klukkustundum í 4,9 klukkustundir.

#### Aldur/líkamsþyngd

Við rannsóknir á ákveðnum hópum fólks hafði fjöldi þátta, meðal annars aldur, líkamsþyngd og skinuholsvökvi, engin mikilvæg áhrif á úthreinsun tópotecans í heild (á virku og óvirku formi).

#### Börn

Lyfjahlvörf tópotecans, sem gefið var í innrennsli á 30 mínútum í fimm daga, voru metin í tveimur rannsóknum. Í annarri rannsókninni voru skammtar á bilinu 1,4 til 2,4 mg/m<sup>2</sup> gefnir börnum (2 ára að 12 ára, n=18), unglíngum (12 ára að 16 ára, n=9) og ungum fullorðnum (á aldrinum 16 til 21 árs, n=9), sem höfðu æxli sem tóku sig upp að nýju. Í hinni rannsókninni voru skammtar á bilinu 2,0 til 5,2 mg/m<sup>2</sup> gefnir börnum (n=8), unglíngum (n=3) og ungum fullorðnum (n=3) með hvítblæði. Í þessum rannsóknum var enginn sýnilegur munur á lyfjahlvörfum tópotecans hjá börnum, unglíngum og ungum fullorðnum sjúklingum með æxli eða hvítblæði, en upplýsingarnar eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga afdráttarlausar ályktanir.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Vegna verkunarháttar, hefur tópotecan eitiráhrif á erfðaeftni í frumum spendýra (eitlaæxlafrumur í músum og eitlafrumur í mönnum) *in vitro* og frumum í beinmerg músa *in vivo*. Tópotecan olli einnig dauða fósturvísis/fósturs þegar það var gefið rottum og kaninum.

Í rannsóknum á eitiráhrifum á æxlun með tópotecani hjá rottum komu ekki fram nein áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra; hins vegar kom fyrir að mörg egg losnuðu samtímis (super-ovulation) og missir fyrir hreiðrun jókst svölítið.

Hættan á krabbameinsvaldandi áhrifum tópotecans hefur ekki verið rannsökuð.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Vínsýra (E334)  
Mannítól (E421)  
Saltsýra (E507)  
Natríumhýdroxíð

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki þekkt.

### 6.3 Geymsluþol

*Hettuglös*  
3 ár.

*Uppleyst duft og þynntar lausnir*

Nota á lyfið strax eftir að það hefur verið leyst upp þar sem það inniheldur engin bakteríudrepandi rotvarnarefni. Ef blöndun og þynning fer fram við ströngustu smitgát (t.d. LAF-bekk), á að nota lyfið (innrennsli lokið) innan 12 klst. við stofuhita eða 24 klst. ef það er geymt við 2-8°C eftir að umbúðir eru rofnar.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

HYCAMTIN 1 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn.

Hettuglas úr harðgleri af gerð I með gráum tappa úr bútýlgúmmíi og álinnsigli með plastloki sem er smellt af og inniheldur 1 mg af tópotecani.

HYCAMTIN 1 mg fæst í pakkningum með 1 eða 5 hettuglösum.

HYCAMTIN 4 mg stofn fyrir innrennsliþykkni, lausn.

Hettuglas úr harðgleri af gerð I með gráum tappa úr bútýlgúmmíi og álinnsigli með plastloki sem er smellt af og inniheldur 4 mg af tópotecani.

HYCAMTIN 4 mg fæst í pakkningum með 1 eða 5 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### HYCAMTIN 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Innihaldið í HYCAMTIN 1 mg hettuglasi skal leysa upp í 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf. Þar sem hettuglasið inniheldur 10% umframmagn, gefur tær, gul til gulgræn upplausnin 1 mg/ml af tópotecani. Nauðsynlegt er að þynna upplausnina frekar með annaðhvort saltvatni 9 ml/ml (0,9%) eða 5% w/v glúkósa til að styrkur hennar verði milli 25 og 50 míkróg/ml.

### HYCAMTIN 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Innihaldið í HYCAMTIN 4 mg hettuglasi skal leysa upp í 4 ml af vatni fyrir stungulyf. Tær upplausnin er gul til gulgræn og gefur 1 mg/ml af tópotecani. Nauðsynlegt er að þynna upplausnina frekar með annaðhvort saltvatni 9 ml/ml (0,9%) eða 5% w/v glúkósa til að styrkur hennar verði milli 25 og 50 míkróg/ml.

Beita skal venjulegum aðferðum við rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja, en þær eru:

- Kenna skal starfsfólki að blanda lyfið.
- Barnshafandi konur eiga ekki að vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við blöndun lyfsins skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur, hlífðargleraugu og hanska.
- Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eða augu skal strax skola það burt með miklu vatni.
- Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merktu poka og brennt við háan hita.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

### HYCAMTIN 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

### HYCAMTIN 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 1996

Nýjasta dagsetning endurnýjunar: 20. nóvember 2006

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. HEITI LYFS

HYCAMTIN 0,25 mg hörð hylki  
HYCAMTIN 1 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

HYCAMTIN 0,25 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 0,25 mg af tópotecan (sem hýdróklóríð).

HYCAMTIN 1 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 1 mg af tópotecan (sem hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hörð hylki.

HYCAMTIN 0,25 mg hörð hylki

Hylkin eru ógagnsæ, hvít til gulhvít með áletrunum „HYCAMTIN“ og „0,25 mg“.

HYCAMTIN 1 mg hörð hylki

Hylkin eru ógagnsæ, bleik með áletrunum „HYCAMTIN“ og „1 mg“.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

HYCAMTIN hylki eru ætluð til einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum þar sem smáfrumukrabbamein í lungum hefur tekið sig upp að nýju þegar ekki er talið henta að endurtaka upphafsmeðferð (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal ávísa HYCAMTIN hylkjum og hafa umsjón með meðferðinni.

#### Skammtar

Áður en fyrsta meðferð með tópotecani er hafin verður fjöldi daufkyrninga hjá sjúklingum að vera  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , fjöldi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$  og hemóglóbíngildi  $\geq 9$  g/dl (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

#### Upphafsskammtur

Ráðlagður skammtur af HYCAMTIN hylkjum er  $2,3 \text{ mg/m}^2$  líkamsyfirborðs á dag gefinn í fimm daga í röð með þriggja vikna hléi milli upphafs hverrar meðferðarlotu. Ef lyfið þolist vel má halda meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Hylkjunum skal kyngja heilum og þau má ekki tyggja, mylja eða opna.  
Hycamtin hylki má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2).

### Síðari skammtar

Ekki skal gefa tóþótecan aftur nema fjöldi daufkyrninga sé  $\geq 1 \times 10^9/l$ , fjöldi blóðflagna  $\geq 100 \times 10^9/l$  og hemóglóbín gildi sé  $\geq 9$  g/dl (eftir blóðgjöf ef þörf krefur).

Í krabbameinslækningum eru almenn viðbrögð við daufkyrningafæð annað hvort að gefa tóþótecan með öðrum lyfjum (t.d. G-CSF) eða að lækka skammtinn til að viðhalda fjölda daufkyrninga.

Ef valið er að lækka skammta hjá sjúklingum sem fá alvarlega daufkyrningafæð (fjöldi daufkyrninga  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) í sjö daga eða lengur eða alvarlega daufkyrningafæð samfara hita eða sýkingu, eða ef meðferð hefur verið frestað vegna daufkyrningafæðar, skal minnka skammt tóþótecanis um  $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ , í  $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  (og síðan jafnvel niður í  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  ef nauðsyn krefur).

Skammta skal minnka á sambærilegan hátt ef fjöldi blóðflagna fer niður fyrir  $25 \times 10^9/l$ . Í klínískum rannsóknum var hætt að gefa tóþótecan ef lækka þurfti skammtinn niður fyrir  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ .

Hjá sjúklingum sem fá niðurgang af stigi 3 eða 4 skal lækka skammta um  $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  í síðari lotum (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá niðurgang af stigi 2 gætu þurft að fylgja sömu ráðleggingum um lækun skammta.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn niðurgangi með stoppandi lyfjum er mikilvæg. Í alvarlegum tilvikum gæti þurft að meðhöndla niðurganginn með söltum og vökva, til inntöku eða í bláæð og gera hlé eða stöðva meðferð með tóþótecani (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Ráðlagður skammtur við einlyfjameðferð með tóþótecani til inntöku hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum, með kreatínínúthreinsun á milli 30 og 49 ml/mín. er  $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  í fimm daga í röð. Ef hann þolist vel, má stækka skammtinn í  $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  í seinni meðferðarlotum (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar varðandi kóreanska sjúklinga með kreatínínúthreinsun minni en 50 ml/mín. benda til að þurft geti að minnka skammtinn enn frekar (sjá kafla 5.2).

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að hægt sé að setja fram ráðleggingar fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun  $< 30$  ml/mín.

#### *Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi*

Lyfjahvörf HYCAMTIN hylkja hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Gögn er liggja fyrir varðandi notkun HYCAMTIN hylkja nægja ekki til að hægt sé að gefa ráðleggingar varðandi skömmtun hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4).

### *Börn*

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### *Aldraðir*

Enginn munur á verkun almennt kom fram á milli sjúklinga eldri en 65 ára og yngri fullorðinna sjúklinga. Hins vegar kom fram í tveimur rannsóknum sem gerðar voru á tóþótecani sem gefið var bæði til inntöku og til notkunar í bláæð, að niðurgangur tengdur lyfinu kom oftast fram hjá sjúklingum eldri en 65 ára sem fengu lyfið til inntöku, en þeim sem voru yngri en 65 ára (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### 4.3 Frábendingar

- Alvarlegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).
- Alvarlega beinmergsbæling áður en fyrsta meðferð er hafin, sem kemur þannig fram að fjöldi daufkyrninga er  $<1,5 \times 10^9/l$  og/eða fjöldi blóðflagna er  $<100 \times 10^9/l$ .

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eituráhrif á blóðmynd eru skammtaháð og ákvarða skal reglulega fjölda blóðfrumna, þ.m.t. blóðflagna (sjá kafla 4.2).

Eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf getur tópotecan valdið alvarlegri mergbælingu. Greint hefur verið frá mergbælingu sem veldur blóðsýkingu og dauðsföllum vegna blóðsýkingar hjá sjúklingum í meðferð með tópotecani (sjá kafla 4.8).

Daufkyrningafæð af völdum tópotecans getur valdið ristilbólgu (neutropenic colitis). Í klínískum rannsóknum með tópotecani hefur verið greint frá dauðsföllum af völdum ristilbólgu. Hjá sjúklingum sem eru með hita, daufkyrningafæð og kviðverki samtímis, skal hugsanleg ristilbólga höfð í huga.

Tópotecan hefur tengst tilkynningum um millivefslungnasjúkdóm, sem í sumum tilvikum hefur verið banvænn (sjá kafla 4.8). Undirliggjandi áhættuþættir eru m.a. saga um millivefslungnasjúkdóm, bandvefsmýndun í lungum (pulmonary fibrosis), lungnakrabbamein, geislun á brjósthol og notkun efna með eituráhrif á lungu og/eða stofnfrumuvaxtarþátta (colony stimulating factors). Fylgjast skal með einkennum frá lungum sem benda til millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum (t.d. hósta, hita, mæði og/eða súrefnisskortri í vefjum) og hætta notkun tópotecans ef ný greining á millivefslungnasjúkdómi er staðfest.

Tópotecan eitt sér og tópotecan í samsettri meðferð með cisplatíni hafa oft verið tengd við blóðflagnafæð af klínískri þýðingu. Þetta skal haft í huga þegar HYCAMTIN er ávísað, t.d. ef meðferð er fyrirhuguð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá æxlisblæðingar.

Eins og við er að búast er tíðni svörunar lægri hjá sjúklingum í lélegu líkamsástandi (performance status, PS >1) og tíðni fylgikvilla eins og hita, sýkinga og blóðsýkinga hærrí (sjá kafla 4.8). Nákvæmt mat á líkamsástandi meðan á meðferð stendur er mikilvægt, til að tryggja að sjúklingi hafi ekki hrakað í líkamsástand (PS) 3.

Brotthvarf tópotecans er að hluta með útskilnaði um nýru og skerðing á nýrnastarfsemi gæti valdið aukinni útsetningu fyrir tópotecani. Ráðleggingar varðandi skömmtun hjá sjúklingum sem fá tópotecan til inntöku og hafa kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín. hafa ekki verið settar fram. Ekki er mælt með notkun tópotecans hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Nokkrir sjúklingar með skerta lifrarástærsemi (bilírúbín í sermi á milli 1,5 og 10 mg/dl) fengu tópotecan í bláæð, 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag í fimm daga á þriggja vikna fresti. Í ljós kom að úthreinsun tópotecans minnkaði, en hins vegar liggja ekki fyrir nægjanlegar upplýsingar til að hægt sé að ráðleggja varðandi skammta fyrir þennan sjúklingahóp. Ekki er nægileg reynsla af notkun tópotecans hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástærsemi (þéttni bilírúbíns í sermi  $\geq 10$  mg/dl). Notkun tópotecans er ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá niðurgangi, þ.m.t. alvarlegum niðurgangi sem leiddi til innlagnar á sjúkrahús, við meðferð með tópótecani til inntöku. Niðurgangur er tengist tópótecani til inntöku getur komið fram á sama tíma og lyfjatengd daufkyrningafæð og afleiðingar hennar. Mikilvægt er að ræða við sjúkling fyrir lyfjagjöf varðandi þessar aukaverkanir og fyrirbyggjandi aðgerðir við fyrstu og öllum einkennum tengdum niðurgangi. Niðurgangur af völdum krabbameinslyfjameðferðar getur valdið alvarlegu sjúkdómsástandi og getur verið lífshættulegur. Komi niðurgangur fram meðan á meðferð með tópótecani til inntöku stendur, er læknum ráðlagt að beita öflugri meðferð gegn niðurganginum. Klínískar ráðleggingar sem lýsa hinni öflugri meðferð gegn niðurgangi af völdum krabbameinslyfjameðferðar fela í sér sértækar ráðleggingar varðandi samskipti við sjúkling og skilning hans, greiningu fyrstu viðvörunareinkenna, notkun stemmandi lyfja og sýklalyfja, breytingar á inntöku vökva og mataræði og þörf fyrir innlögn á sjúkrahús (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Íhuga skal notkun tópótecans í bláæð við eftirfarandi klínískar aðstæður: Óviðráðanleg uppköst, kyngingarörðugleika, óviðráðanlegan niðurgang, klínískt ástand og lyfjagjöf sem getur breytt hreyfanleika í meltingarvegi og frásogi lyfja.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum sem tengjast lyfjahvörfum hjá mönnum.

Tópótecan hindrar ekki P450-ensím í mönnum (sjá kafla 5.2). Við rannsókn hjá hópi sem fékk lyfið í bláæð, virtist það ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf heildartópótecans (virkt eða óvirkt form) þótt granísetrón, ondansetrón, morfin eða barksterar væru gefin samtímis.

Tópótecan er hvarfefni bæði fyrir ABCB1 (P-glykóprótein) og ABCG2 (BCRP). ABCB1 og ABCG2 hemlar gefnir samhliða tópótecani hafa reynst auka útsetningu tópótecans.

Ciclósporín A (ABCB1, ABCC1 [MRP-1] og CYP3A4-hemill) gefið ásamt tópótecani til inntöku jók AUC fyrir tópótecan í u.þ.b. 2-2,5 falt viðmiðunargildi.

Fylgjast skal vandlega með aukaverkunum hjá sjúklingum þegar tópótecan til inntöku er gefið ásamt efni sem vitað er að hindrar ABCB1 eða ABCG2 (sjá kafla 5.2).

Þegar tópótecan er gefið í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum getur þurft að minnka skammt af hverju lyfi fyrir sig til að stuðla að því að lyfin þolist. Þegar tópótecan er hins vegar gefið í samsettri meðferð með platínu-efnasamböndum er milliverkunin greinilega háð því hvort platínu-efnasambandið er gefið á 1. degi skömmtunar tópótecans eða 5. degi. Ef annað hvort cisplatín eða karbóplatín er gefið á 1. degi tópótecanmeðferðar, þarf að minnka skammta beggja lyfja til að stuðla að því að lyfin þolist betur, samanborið við þann skammt af hvoru lyfi sem gefa má ef platínu-efnasambandið er gefið á 5. degi tópótecanmeðferðar. Enn er aðeins takmörkuð reynsla af notkun tópótecans til inntöku í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum.

Lyfjahvörf tópótecans voru almennt óbreytt við samhliða gjöf ranitidíns.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Í forklínískum rannsóknum hefur tópótecan reynst valda dauða fósturvísis/fósturs og vansköpunum (sjá kafla 5.3). Eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf getur tópótecan valdið fósturskaða og því skal ráðleggja konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð með tópótecani stendur.

Eins og á við í allri meðferð með frumuskemmandi lyfjum skal ráðleggja sjúklingum sem fá meðferð með tópótecani að þeir eða makar þeirra verði að nota örugga getnaðarvörn.

## Meðganga

Ef tópotecan er notað á meðgöngu, eða ef kona verður þunguð meðan á meðferð með tópotecani stendur, skal vara konuna við hugsanlegri hættu fyrir fóstrið.

## Brjóstgjöf

Tópotecan má ekki gefa konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3). Þótt ekki sé vitað hvort tópotecan skilst út í brjóstamjólk, skal hætta brjóstgjöf þegar meðferð hefst.

## Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra hafa komið fram í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun hjá rottum (sjá kafla 5.3). Eins og á við um önnur frumuskemmandi lyf hefur tópotecan hins vegar eituráhrif á erfðaeftni og því er ekki hægt að útiloka áhrif á frjósemi, þ.m.t. frjósemi hjá karlmönnum.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal gæta varúðar við akstur og meðferð vinnuvéla ef þreyta og þróttleysi verða þrálát.

### **4.8 Aukaverkanir**

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju kom í ljós að það voru eituráhrif lyfsins á blóð sem takmörkuðu stærð skammta tópotecan til inntöku þegar það er notað eitt sér. Eituráhrif voru fyrirsjáanleg og afturkræf. Engin merki voru um uppsöfnuð eituráhrif á blóð eða önnur eituráhrif.

Tíðni aukaverkana á blóðmynd og annarra aukaverkana sem taldar eru upp hér á eftir byggist á aukaverkunum sem taldar eru tengjast/hugsanlega tengjast meðferð með tópotecani til inntöku.

Eftirfarandi aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni (öll tilkynnt tilvik). Tíðni er skilgreind sem; mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Mjög algengar	Sýking
Algengar	Blóðsýking <sup>1</sup>
<b>Blóð og eitlar</b>	
Mjög algengar	Daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð (sjá „Meltingarfæri“), blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítornafæð
Algengar	Blóðfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	Alvarlegar blæðingar (í tengslum við blóðflagnafæð)
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Algengar	Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot
Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð, ofsabjúgur, ofsakláði
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	Lystarleysi (sem getur verið alvarlegt)
<b>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</b>	
Mjög sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur (sum tilfelli hafa verið banvæn)

<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	Ógleði, uppköst og niðurgangur (sem allt getur verið alvarlegt), sem getur leitt til vökvaskorts (sjá kafla 4.2 og 4.4)
Algengar	Kviðverkir <sup>2</sup> , hægðatregða, slímhúðarbólga, meltingartruflanir
Tíðni ekki þekkt	Rof í meltingarvegi
<b>Lifur og gall</b>	
Algengar	Hækkun bílírúbíns í blóði
<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar	Hármissir
Algengar	Kláði
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar	Þreyta
Algengar	Þróttleysi, hiti, lasleiki
Tíðni ekki þekkt	Bólga í slímhúð
<sup>1</sup> Greint hefur verið frá dauðsföllum af völdum blóðsýkingar hjá sjúklingum í meðferð með tópotecani (sjá kafla 4.4)	
<sup>2</sup> Greint hefur verið frá ristilbólgu (neutropenic colitis), þar á meðal banvænni ristilbólgu, sem fylgikvilla við daufkyrningafæð af völdum tópotecans (sjá kafla 4.4)	

Tíðni aukaverkana sem kemur fram hér að framan getur orðið hærri hjá sjúklingum í lélegu líkamsástandi (sjá kafla 4.4).

Gögn varðandi öryggi sem sett eru fram byggjast á samþættingu gagna frá 682 sjúklingum með krabbamein í lungum sem hafði tekið sig upp að nýju, sem fengu 2.536 meðferðarlotur með tópotecani til inntöku einu sér (275 sjúklingar með smáfrumukrabbamein í lungum sem tekið hafði sig upp og 407 sjúklingar með annað krabbamein sem tekið hafði sig upp að nýju).

## Blóðmynd

### Daufkyrningafæð

Alvarleg daufkyrningafæð, (stig 4 - fjöldi daufkyrninga  $<0,5 \times 10^9/l$ ) kom fram hjá 32% sjúklinga í 13% meðferðarlotna. Miðgildi tíma fram að alvarlegri daufkyrningafæð var dagur 12, með miðgildi tíma sem ástandið varði 7 dagar. Í 34% meðferðarlotna þar sem alvarleg daufkyrningafæð kom fram, stóð hún í  $>7$  daga. Í lotu 1 var tíðnin 20%, þegar komið var að lotu 4 var tíðnin 8%. Sýking kom fram hjá 17% sjúklinga, blóðsýking hjá 2% og daufkyrningafæð með hita hjá 4% sjúklinga. Blóðsýkingar urðu banvænar hjá 1% sjúklinga. Greint hefur verið frá blóðfrumnafæð. Vaxtarþættir voru gefnir 19% sjúklinga í 8% meðferðarlotna.

### Blóðflagnafæð

Alvarleg blóðflagnafæð (stig 4 - fjöldi blóðflagna  $<10 \times 10^9/l$ ) kom fram hjá 6% sjúklinga í 2% meðferðarlotna. Miðgildi tíma fram að alvarlegri blóðflagnafæð var dagur 15, með miðgildi tíma sem ástandið varði 2,5 dagar. Í 18% lotna þar sem alvarleg blóðflagnafæð kom fram stóð hún í  $>7$  daga. Miðlungi alvarleg blóðflagnafæð (stig 3 - blóðflögur á milli  $10,0$  og  $50,0 \times 10^9/l$ ) kom fram hjá 29% sjúklinga í 14% meðferðarlota. Blóðflögur voru gefnar 10% sjúklinga í 4% meðferðarlota. Skráð tilvik um veruleg eftirköst tengd blóðflagnafæð, þ. á m. dauðsföll vegna æxlisblæðinga, hafa verið fátíð.

### Blóðleysi

Miðlungi alvarlegt til alvarlegt blóðleysi (stig 3 og 4 - Hb  $\leq 8,0$  g/dl) kom fram hjá 25% sjúklinga (12% meðferðarlotna). Miðgildi tíma fram að miðlungi alvarlegu eða alvarlegu blóðleysi var dagur 12, með miðgildi tíma sem ástandið varði 7 dagar. Í 46% meðferðarlotna þar sem miðlungi alvarlegt eða alvarlegt blóðleysi kom fram stóð það í  $>7$  daga. Rauð blóðkorn voru gefin 30% sjúklinga (13% meðferðarlotna). Rauðkornavakar voru gefnir 10% sjúklinga í 8% meðferðarlotna.

### Aðrar aukaverkanir en á blóðmynd

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá og tengdust ekki blóðmynd voru ógleði (37%), niðurgangur (29%), þreyta (26%), uppköst (24%), hármisur (21%) og lystarleysi (18%). Ekkert tillit var tekið til þess hvort um orsakasamband væri að ræða. Tíðni alvarlegra tilvika (CTC stig 3/4) sem greint var frá sem tengdust/hugsanlega tengdust gjöf tóþotecans var niðurgangur 5% (sjá kafla 4.4), þreyta 4%, uppköst 3%, ógleði 3% og lystarleysi 2%.

Heildartíðni lyfjatengds niðurgangs var 22%, þ.m.t. 4% á stigi 3 og 0,4% á stigi 4. Lyfjatengdur niðurgangur var algengari hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára (28%) samanborið við þá sem voru yngri en 65 ára (19%).

Alger hármisur tengdur/hugsanlega tengdur gjöf tóþotecans kom fram hjá 9% sjúklinga og missir hárs að hluta tengdur/hugsanlega tengdur gjöf tóþotecans hjá 11% sjúklinga.

Meðferð gegn aukaverkunum er ekki tengdust blóðmynd var m.a. ógleðilyf, sem gefin voru 47% sjúklinga í 38% meðferðarlotna og stemmandi lyf, sem gefin voru 15% sjúklinga í 6% meðferðarlotna. 5-HT<sub>3</sub>-hemill var gefinn 30% sjúklinga í 24% meðferðarlotna. Lóperamíð var gefið 13% sjúklinga í 5% meðferðarlotna. Miðgildi tíma að niðurgangi á stigi 2 eða verri var 9 dagar.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Tilkynnt hefur verið um ofskömmun hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tóþotecan hylkjum (allt að fimmfaldur ráðlagður skammtur) og tóþotecani í bláæð (allt að tísfaldur ráðlagður skammtur). Einkenni sem fram komu í kjölfar ofskömmunar voru í samræmi við þekktar aukaverkanir tengdar tóþotecani (sjá kafla 4.8). Helstu áhrif ofskömmunar eru bæling beinmergs og slímhúðarbólga. Þar að auki hefur verið tilkynnt um hækkuð gildi lifrarensíma við ofskömmun þegar tóþotecan er gefið í bláæð.

Mótefni gegn tóþotecani er ekki þekkt. Frekari meðhöndlun skal vera í samræmi við klínísk einkenni eða samkvæmt ráðleggingum eitrunarmiðstöðvar.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01XX17.

#### Verkunarháttur

Í æxlishefjandi verkun tópotecans felst hömlun á tópoísómerasa-I, ensími sem tekur náinn þátt í eftirmyndun DNA þar sem það losar um snúningsspennu sem verður framan við staðinn þar sem DNA-keðjan opnast. Tópotecan hamlar tópoísómerasa-I með tengingu ensímsins og DNA-þáttanna (covalent complex) sem er millistig í efnaferlinu. Hömlun tópotecans á tópoísómerasa-I kemur af stað rofi stakra próteintengdra DNA-þráða í frumunni.

#### Verkun og öryggi

##### *Smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju*

Í III. stigs rannsókn (rannsókn 478) var tópotecan til inntöku ásamt bestu stuðningsmeðferð (Best Supportive Care - BSC) (n=71) borið saman við bestu stuðningsmeðferð eina sér (n=70) hjá sjúklingum með sjúkdóm, sem hafði tekið sig upp að nýju eftir fyrstu meðferð (miðgildi tíma fram að versnun [TTP] eftir fyrstu meðferð: 84 dagar fyrir tópotecan til inntöku og BSC, 90 dagar fyrir BSC eingöngu) og þegar ekki var talið henta að gefa aftur krabbameinslyfjameðferð í æð. Í hópnum sem fékk tópotecan til inntöku og BSC kom fram tölfræðilega marktæk aukning í heildarlífum samanborið við hópinn sem fékk BSC eingöngu (Log-rank p=0,0104). Óleiðrétt áhættuhlutfall hópsins sem fékk tópotecan til inntöku og BSC miðað við hópinn sem fékk BSC eingöngu var 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Miðgildi lifunar hjá sjúklingum sem fengu tópotecan og BSC var 25,9 vikur (95% C.I. 18,3; 31,6) í samanburði við 13,9 vikur (95% C.I. 11,1; 18,6) hjá sjúklingum sem fengu BSC eingöngu (p=0,0104).

Tilkynningar frá sjúklingum sjálfum varðandi einkenni samkvæmt opnu (unblinded) mati sýndu skýra tilhneigingu hvað varðar einkennabundinn ávinning af tópotecani til inntöku og BSC.



Ein II. stigs rannsókn (rannsókn 065) og ein III. stigs rannsókn (rannsókn 396) voru framkvæmdar til að meta verkun tópotecans til inntöku í samanburði við tópotecan til notkunar í bláæð hjá sjúklingum með sjúkdóm sem hafði tekið sig upp að nýju  $\geq 90$  dögum eftir að einni fyrri meðferðaráætlun með krabbameinslyfjum var lokið (sjá töflu 1). Samkvæmt sjúklingum sjálfum við opið (unblinded) mat samkvæmt einkennaskala, í báðum þessum rannsóknum, dró álika mikið úr einkennum eftir notkun tópotecans til inntöku og tópotecans í bláæð hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem hefur tekið sig upp að nýju og svaraði meðferðinni.

**Tafla 1 Samantekt á niðurstöðum varðandi lifun, tíðni svörunar og tíma fram að versnun hjá sjúklingum með smáfrumukrabbamein í lungum sem fengu meðferð með tópotecani til inntöku eða tópotecani til notkunar í bláæð.**

	Rannsókn 065		Rannsókn 396	
	Tópotecan til inntöku	Tópotecan til notkunar í bláæð	Tópotecan til inntöku	Tópotecan til notkunar í bláæð
	(N=52)	(N=54)	(N=153)	(N=151)
<b>Lifun, miðgildi (vikur)</b> (95% CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,88 (0,59; 1,131)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Tíðni svörunar (%)</b> (95% CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
<b>Munur í tíðni svörunar (95% CI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Tími fram að versnun, miðgildi (vikur)</b> (95% CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Heildarfjöldi sjúklinga sem fékk meðferð.

CI = Öryggismörk.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tópotecans til inntöku hjá börnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Dreifing

Lyfjahvörf tópotecans eftir inntöku hafa verið metin hjá krabbameinssjúklingum eftir skammta sem voru 1,2 til 3,1 mg/m<sup>2</sup>/dag og 4 mg/m<sup>2</sup>/dag, gefnir daglega í fimm daga. Aðgengi tópotecans til inntöku (heildar og laktóns) hjá mönnum er u.þ.b. 40%. Heildarþéttni tópotecans í plasma (þ.e. sem laktón og karboxýlöt) nær hámarki eftir u.þ.b. 2,0 klst. og tópotecanlaktóns (virki hlutinn) eftir u.þ.b. 1,5 klst. og lækkar síðan samkvæmt veldisfalli í tveimur þrepum (bi-exponential) með meðal lokahelmingunartíma 3,0 til 6,0 klst. Heildarútsetning (AUC) eykst nokkurn veginn í réttu hlutfalli miðað við skammta. Lítil eða engin uppsöfnun verður á tópotecani við endurtekna daglega skömmtun og ekkert bendir til að breytingar verði á lyfjahvörfum eftir endurtekna skömmtun. Forklínískar rannsóknir benda til lítillar próteinbindingar tópotecans í plasma (35%) og dreifing á milli blóðfrumna og plasma var nokkuð einsleit.

### Umbrot

Helsta úthreinsunarleið tópotecans er með vatnsrofi laktónhringsins, til myndunar á karboxýlati, þar sem hringurinn hefur opnast. Fyrir utan vatnsrof er tópotecan hreinsað út aðallega um nýru, með lítinn þátt sem er umbrotinn í N-desmetýl umbrotsefnið (SB-209780) sem greinist í plasma, þvagi og hægðum.

## Brotthvarf

Heildarheimtur efna er tengjast tópotecani eftir fimm daglega skammta af tópotecani var 49 til 72% (meðaltal 57%) af skammti gefnum til inntöku. U.þ.b. 20% voru skilin út sem heildartópotecan og 2% sem N-desmetýltópotecan í þvagi. Útskilnaður heildartópotecans með hægðum svaraði til 33% en útskilnaður N-desmetýltópotecans í hægðum var 1,5%. N-desmetýltópotecan umbrotsefnið var að meðaltali innan við 6% (á bilinu 4-8%) af heildar tópotecan-tengdum efnum sem komu fram í þvagi og hægðum. O-glúkúróníð bæði tópotecans og N-desmetýltópotecans hafa greinst í þvagi. Meðalhluftall á milli flatarmáls undir ferli (AUC) fyrir umbrotsefni: óbreytt efni var innan við 10% bæði fyrir heildartópotecan og tópotecanlaktón.

Við tilraunir *in vitro* hindraði tópotecan hvorki P450-ensímin CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eða CYP4A í mönnum, né frumuensímin tvíhýdrópýrimidín-eða xantín-oxídasa.

Eftir samhliða gjöf ABCB1 (P-gp)- og ABCG2 (BCRP)-hemils, 100 til 1.000 mg elacridar (GF120918) og tópotecans til inntöku, jókst AUC<sub>(0-∞)</sub> fyrir tópotecanlaktón og heildartópotecan u.þ.b. 2,5-falt (sjá leiðbeiningar í kafla 4.5).

Gjöf ciclósporíns A til inntöku (15 mg/kg), hemils flutningsefna ABCB1 (P-gp) og ABCC1 (MRP-1) auk umbrotsensímans CYP3A4, innan 4 klst. frá inntöku tópotecans jók AUC<sub>0-24 klst.</sub> aðlagð að skammti, u.þ.b. 2-faldaði það fyrir tópotecanlaktón og u.þ.b. 2,5-faldaði það fyrir heildartópotecan (sjá kafla 4.5).

Útsetning var svipuð eftir fituríka máltíð og í fastandi ástandi, en t<sub>max</sub> seinkaði um 1,5 til 3 klst. (tópotecanlaktón) og um 3 til 4 klst. (heildartópotecan).

Sérstakir sjúklingahópar

### Skert lifrarárstarfsemi

Lyfjahlörf tópotecans til inntöku hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarárstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Skert nýrnarárstarfsemi

Niðurstöður víxlgreiningar á rannsóknum benda til að útsetning fyrir tópotecanlaktóni, virka hlutans eftir gjöf tópotecans, aukist við skerta nýrnarárstarfsemi. Margfeldis meðaltöl fyrir AUC<sub>(0-∞)</sub> fyrir tópotecanlaktón, aðlöguð að skömmtum, voru 9,4 ng\*klst./ml hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun meiri en 80 ml/mín., 11,1 ng\*klst./ml ef hún var 50-80 ml/mín. og 12,0 ng\*klst./ml fyrir 30 til 49 ml/mín. Í þessari greiningu var kreatínínúthreinsun reiknuð út samkvæmt Cockcroft-Gault aðferðinni. Svipaðar niðurstöður fengust ef gauksúunarhraði (ml/mín.) var metinn með MDRD formúlunni og leiðréttur miðað við líkamsþyngd. Sjúklingar með kreatínínúthreinsun >60 ml/mín. hafa tekið þátt í rannsóknum á verkun/öryggi tópotecans. Því er talið að sýnt hafi verið fram á að nota megi venjulegan upphafsskammt hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnarárstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Útsetning hjá kóreönskum sjúklingum með skerta nýrnarárstarfsemi var almennt meiri en hjá sjúklingum sem ekki voru af asískum uppruna en voru með sambærilega skerðingu á nýrnarárstarfsemi. Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er ekki ljós. Margfeldis meðaltöl fyrir AUC<sub>(0-∞)</sub> fyrir tópotecanlaktón, aðlöguð að skömmtum, hjá kóreönskum sjúklingum voru 7,9 ng\*klst./ml hjá einstaklingum með kreatínínúthreinsun meiri en 80 ml/mín., 12,9 ng\*klst./ml ef hún var 50-80 ml/mín. og 19,7 ng\*klst./ml fyrir 30 til 49 ml/mín. (sjá kafla 4.2 og 4.4). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga af asískum uppruna með skerta nýrnarárstarfsemi, öðrum en kóreönskum.

### Kyn

Rannsókn með víxlgreiningu hjá 217 sjúklingum með langt gengin fastaæxli (solid tumours) benti til að kyn hefði ekki áhrif á lyfjahlörf HYCAMTIN hylkja að því marki að það hefði klíniska þýðingu.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Vegna verkunarháttar, hefur tópotecan eituráhrif á erfðaeftni í frumum spendýra (eitlaæxlafrumur í músum og eitlafrumur í mönnum) *in vitro* og frumum í beinmerg músa *in vivo*. Tópotecan olli einnig dauða fósturvísis/fósturs þegar það var gefið rottum og kaninum.

Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun með tópotecani hjá rottum komu ekki fram nein áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra; hins vegar kom fyrir að mörg egg losnuðu samtímis (super-ovulation) og missir fyrir hreiðrun jókst svolítið.

Hættan á krabbameinsvaldandi áhrifum tópotecans hefur ekki verið rannsökuð.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### HYCAMTIN 0,25 mg hörð hylki

##### Innihald hylkis

Hert jurtaolía  
Glýcerýleinsterat

##### Skel hylkis

Gelatín  
Títantvíoxíð (E171)

##### Innsigliaborði

Gelatín

##### Svart blek

Svart járnnoxíð (E172)  
Gljálakk  
Vatnsfrítt etanól - sjá nánar í fylgiseðli  
Própýlenglýkól  
Ísóprópýlalkóhól  
Bútanól  
Óþynnt ammoníaklausn  
Kalíumhýdroxíð

#### HYCAMTIN 1 mg hörð hylki

##### Innihald hylkis

Hert jurtaolía  
Glýcerýleinsterat

##### Skel hylkis

Gelatín  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnnoxíð (E172)

### Innsigliaborði

Gelatín

### Svart blek

Svart járnnoxíð (E172)

Gljálakk

Vatnsfrítt etanól - sjá nánar í fylgiseðli

Própýlenglýkól

Ísóprópýlalkóhól

Bútanól

Óþynnt ammoníaklausn

Kalíumhýdroxíð

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið þynnuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

Hvítar pólývínýlklóríð/pólýklórótríflúoróetýlen-þynnur lokaðar með ál/pólýetýlenterepalat (PET)/pappírþynnu. Þynnurnar eru með barnaöryggislokun, þannig að fyrst þarf að rífa af og síðan þrýsta í gegnum.

Hver þynna inniheldur 10 hylki.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

HYCAMTIN hylki skal hvorki opna né mylja.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

HYCAMTIN 0,25 mg hörð hylki

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg hörð hylki

EU/1/96/027/007

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 1996

Nýjasta dagsetning endurnýjunar: 20. nóvember 2006

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

HYCAMTIN 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
topotecan

#### 2. VIRK(T) EFNI

Heildarmagn virks innihaldsefnis í hettuglasinu gefur 1 mg/ml af virku efni þegar það er leyst upp skv. leiðbeiningum (sjá fylgiseðilinn).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: vinsýru (E334), mannítól (E421), saltsýru (E507), natríumhýdroxíð.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 x 1 mg

5 x 1 mg

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Leysið upp fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

ÁDVÖRUN: Frumuskemmandi lyf. Sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun (sjá fylgiseðilinn).

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

1 x 1 mg hettuglas  
5 x 1 mg hettuglös

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

HYCAMTIN 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
topotecan.  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 mg hettuglas

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

HYCAMTIN 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
topotecan

#### 2. VIRK(T) EFNI

Heildarmagn virks innihaldsefnis í hettuglasinu gefur 1 mg/ml af virku efni þegar það er leyst upp skv. leiðbeiningum (sjá fylgiseðilinn).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: vinsýru (E334), mannítól (E421), saltsýru (E507), natríumhýdroxíð.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 x 4 mg

5 x 4 mg

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Leysið upp fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

AÐVÖRUN: Frumuskemmandi lyf. Sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun (sjá fylgiseðilinn).

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

1 x 4 mg hettuglas  
5 x 4 mg hettuglös

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

HYCAMTIN 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
topotecan.  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

4 mg hettuglas

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

HYCAMTIN 0,25 mg hörð hylki  
topotecan

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur tópotecanhýdróklóríð sem jafngildir 0,25 mg af tópotecani.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hörð hylki

10 hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

HYCAMTIN hylki má hvorki brjóta né mylja.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið þynnuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

AÐVÖRUN: Frumuskemmandi lyf. Sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun (sjá fylgiseðilinn).

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/96/027/006

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

hycamtin 0,25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

HYCAMTIN 0,25 mg hörð hylki  
topotecan

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

HYCAMTIN 1 mg hörð hylki  
topotecan

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur tópotecanhýdróklóríð sem jafngildir 1 mg af tópotecani.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hörð hylki

10 hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

HYCAMTIN hylki má hvorki brjóta né mylja.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið þynnuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

AÐVÖRUN: Frumuskemmandi lyf. Sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun (sjá fylgiseðilinn).

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/96/027/007

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

hycamtin 1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

HYCAMTIN 1 mg hörð hylki  
topotecan

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Hycamtin 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn Hycamtin 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn tópótecan

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Hycamtin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Hycamtin
3. Hvernig nota á Hycamtin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hycamtin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Hycamtin og við hverju það er notað**

Hycamtin hjálpar til við að eyða æxlum. Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér lyfið með innrennsli í bláæð, á sjúkrahúsi.

**Hycamtin er notað við meðhöndlun á:**

- **krabbameini í eggjastokkum og smáfrumukrabbameini í lungum** sem hefur tekið sig upp að nýju eftir lyfjameðferð.
- **langt gengnu krabbameini í leghálsi** ef skurðaðgerð eða geislameðferð er ekki möguleg. Til meðferðar gegn leghálskrabbameini er Hycamtin gefið ásamt öðru lyfi sem nefnist cisplatín.

Læknirinn mun ákveða með þér hvort Hycamtin meðferð er betri en áframhaldandi meðferð með upphaflega lyfinu.

#### **2. Áður en byrjað er að gefa þér Hycamtin**

**Ekki má nota Hycamtin:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tópotecani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef blóðkorn eru of fá. Læknirinn segir hvort svo sé, samkvæmt niðurstöðum síðustu blóðrannsóknar.

**Láttu lækninn vita** ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Áður en þú færð lyfið þarf læknirinn að fá að vita:

- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Hycamtin.
- ef þú ert þunguð eða áformar að verða það. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“ hér neðar.
- ef þú áformar að geta barn. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstgjöf“ hér neðar.

**Láttu lækninn vita** ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Hycamtin**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um öll jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Mundu að láta lækninn vita ef þú byrjar að taka einhver önnur lyf á meðan þú tekur Hycamtin.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Notkun Hycamtin er ekki ráðlögð hjá þunguðum konum. Það getur skaðað barn ef það er getið áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur eða stuttu eftir að henni lýkur. Notaðu örugga getnaðarvörn. Leitaðu ráða hjá læknum. Ekki reyna að verða þunguð fyrr en læknir segir þér að það sé óhætt.

Karlmenn sem vilja geta barn skulu leita ráða hjá læknum varðandi barneignir eða meðferð. Ef maki þinn verður þunguð meðan á meðferð stendur skaltu láta lækninn vita tafarlaust.

Ekki vera með barn á brjósti ef þú ert á meðferð með Hycamtin. Ekki byrja aftur á brjóstgjöf fyrr en læknirinn segir að það sé óhætt.

### **Akstur og notkun véla**

Hycamtin getur valdið þreytu. Ef þú finnur fyrir þreytu eða slappleika skaltu ekki aka eða nota vélar.

## **3. Hvernig nota á Hycamtin**

Skammturinn af Hycamtin sem þér er gefinn verður ákvarðaður af læknum, samkvæmt:

- líkamsstærð þinni (líkamsyfirborði mældu í fermetrum)
- niðurstöðum blóðrannsóknna sem gerðar verða áður en meðferð hefst
- þeim sjúkdómi sem meðferðin beinist gegn.

### **Venjulegur skammtur**

- **Krabbamein í eggjastokkum og smáfrumukrabbamein í lungum:** 1,5 mg á fermetra af líkamsyfirborði á dag. Þú færð meðferð einu sinni á dag í 5 daga. Meðferðarmynstrið er venjulega endurtekið á 3 vikna fresti.
- **Krabbamein í leghálsi:** 0,75 mg á fermetra af líkamsyfirborði á dag. Þú færð meðferð einu sinni á dag í 3 daga. Meðferðarmynstrið er venjulega endurtekið á 3 vikna fresti.  
**Í meðferð gegn krabbameini í leghálsi** er Hycamtin gefið ásamt öðru lyfi sem nefnist cisplatín. Læknirinn mun ákveða réttan skammt af cisplatíni.

Meðferðin getur verið mismunandi eftir niðurstöðum blóðrannsóknna þinna.

### **Hvernig Hycamtin er gefið**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Hycamtin með innrennsli í bláæð í handlegg á um 30 mínútum.



#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Alvarlegar aukaverkanir: láttu lækninn vita**

Þessar **mjög algengu** aukaverkanir geta komið fram hjá **fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- **Einkenni um sýkingar:** Hycamtin getur fækkað hvítum blóðkornum og minnkað mótstöðu þína gegn sýkingum. Þetta getur jafnvel verið lífshættulegt. Einkenni eru m.a.:
  - hiti
  - almennri heilsu þinni hrakar verulega
  - staðbundin einkenni, svo sem særindi í hálsi eða þvagfæravandamál (t.d. sviðatilfinning við þvaglát, sem getur verið vegna þvagfærasýkingar).
- Stundum geta miklir kviðverkir, hiti og hugsanlega niðurgangur (í mjög sjaldgæfum tilfellum blóðugur) bent til ristilbólgu.

Þessi **mjög sjaldgæfa** aukaverkun getur komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- **Lungnabólga** (*millivefslungnasjúkdómur*): Þú ert í mestri hættu ef þú ert með lungnasjúkdóm fyrir, hefur fengið geislameðferð á lungu eða hefur áður tekið lyf sem valda lungnaskemmdum. Einkenni eru m.a.:
  - öndunarörðugleikar
  - hósti
  - hiti.

**Láttu lækninn tafarlaust vita** ef þú færð einhver þessara einkenna, þar sem innlög á sjúkrahús getur reynst nauðsynleg.

##### **Mjög algengar aukaverkanir**

Þær geta komið fram hjá **fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- Almennur slappleiki og þreyta (tímabundið *blóðleysi*). Í sumum tilvikum getur verið þörf á blóðgjöf.
- Óvenjulegt mar eða blæðingar, vegna fækkunar blóðflagna í blóðinu. Þetta getur valdið verulegum blæðingum frá tiltölulega litlum sárum svo sem litlum skurðum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta komið fram verulegar blæðingar. Talaðu við lækninn um ráð til að draga úr blæðingarhættu.
- Þyngdartap og lystarleysi, þreyta, slappleiki.
- Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, hægðatregða.
- Bólga og sár í munni, tungu eða gómi.
- Hití.
- Hárlos.

##### **Algengar aukaverkanir**

Þær geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. útbrot).
- Gul húð.
- Almenn vanlíðan.
- Kláði.

##### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir**

Þær geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð eða *bráðaofnæmi*.
- Þroti vegna vökvasöfnunar (*ofsabjúgur*).
- Vægir verkir og bólga á stungustað.
- Útbrot með kláða (*ofsakláði*).

### **Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt**

Tíðni nokkurra aukaverkana er ekki þekkt (aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu og ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Alvarlegir kviðverkir, ógleði, blóðug uppköst, svartar eða blóðugar hægðir (mögulega vegna rofs í meltingarvegi).
- Eymсли í munni, kyngingarörðugleikar, kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, blóð í hægðum (mögulega einkenni bólgu í slímhúð munnsins, magans og/eða þörmum [slímhimnubólga]).

**Ef þú ert í meðferð gegn krabbameini í leghálsi** gætu komið fram aukaverkanir vegna hins lyfsins (cisplatíns) sem þér er gefið ásamt Hycamtin. Þessum aukaverkunum er lýst í fylgiseðlinum fyrir cisplatín.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Hycamtin**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Lyfið er eingöngu einnota. Eftir að lyfið hefur verið opnað skal nota það strax. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími eftir blöndun og skilyrði fram að notkun á ábyrgð notandans. Ef blöndun og þynning fer fram við ströngustu smitgát (t.d. LAF-bekkur), á að nota lyfið (innrennsli lokið) innan 24 klst. ef það er geymt við 2°C – 8°C eftir að umbúðir eru rofnar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumuskemmandi efni.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Hycamtin inniheldur**

- **Virka innihaldsefnið er** tópotecan. Hvert hettuglas inniheldur 1 mg eða 4 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).
- **Önnur innihaldsefni eru:** vínsýra (E334), mannítól (E421), saltsýra (E507) og natríumhýdroxíð.

### **Lýsing á útliti Hycamtin og pakkningastærðir**

Hycamtin kemur sem stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn til innrennslis í bláæð.

Það er fánlegt í pakkningum sem innihalda 1 eða 5 hettuglös úr gleri. Hvert hettuglas inniheldur 1 mg eða 4 mg af tópotecani.

Duftið þarf að leysa upp og þynna áður en lyfið er gefið með innrennsli í bláæð.

Þegar duftið í hettuglasinu er leyst upp samkvæmt leiðbeiningum fæst 1 mg/ml af virka efninu.

### **Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D 90429 Nürnberg, Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Sandoz  
Tél: +33 800 45 57 99

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

### **Leiðbeiningar varðandi blöndun, geymslu og förgun Hycamtin**

#### **Blöndun**

**Hycamtin 1 mg stofn** fyrir innrennslisþykkni, lausn á að leysa upp í 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf. Það gefur 1 mg/ml af tópotecani.

**Hycamtin 4 mg stofn** fyrir innrennslisþykkni, lausn á að leysa upp í 4 ml af vatni fyrir stungulyf. Það gefur 1 mg/ml af tópotecani.

**Nauðsynlegt er að þynna upplausnina enn frekar.** Viðeigandi rúmmál af upplausninni skal þynna með **annaðhvort** 0,9% w/v saltvatnslausn til innrennslis **eða** 5% w/v glúkósalausn til innrennslis, þar til lokastyrkur hennar verður milli 25 og 50 mikróg/ml.

#### **Geymsla á uppleystu lyfinu**

Nota skal lyfið strax og það er tilbúið til innrennslis. Ef blöndun fer fram við ströngustu smitgát má Hycamtin innrennslis vera lokið innan 12 klst. við stofuhita (eða 24 klst. ef það er geymt við 2-8°C).

#### **Meðhöndlun og förgun**

Beita skal venjulegum aðferðum til réttar meðhöndlunar og förgunar krabbameinslyfja:

- Starfsfólk skal þjálfað í að blanda lyfið.
- Þungaðar konur skulu ekki vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við blöndun lyfsins skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur, hlífðargleraugu og hanska.
- Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merkta poka og brennt við háan hita.
- Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eða augu skal strax skola það burt með miklu vatni.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Hycamtin 0,25 mg hörð hylki**  
**Hycamtin 1 mg hörð hylki**  
tópótecan

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Hycamtin og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hycamtin
3. Hvernig nota á Hycamtin
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hycamtin
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Hycamtin og við hverju það er notað**

Hycamtin hjálpar til við að eyða æxlum.

**Hycamtin er notað við meðhöndlun á smáfrumukrabbameini í lungum** sem hefur tekið sig upp að nýju eftir lyfjameðferð.

Læknirinn mun ákveða með þér hvort Hycamtin meðferð er betri en áframhaldandi meðferð með upphaflega lyfinu.

### **2. Áður en byrjað er að nota Hycamtin**

**Ekki má nota Hycamtin:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tópotecani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef blóðkorn eru of fá. Læknirinn segir hvort svo sé, samkvæmt niðurstöðum síðustu blóðrannsóknar.

**Láttu lækninn vita** ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Áður en þú færð lyfið þarf læknirinn að fá að vita:

- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm. Það gæti þurft að breyta skammtinum af Hycamtin.
- ef þú ert þunguð eða áformar að verða það. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ hér neðar.
- ef þú áformar að geta barn. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ hér neðar.

**Láttu lækninn vita** ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Hycamtin**

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um öll jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Hættan á aukaverkunum getur verið meiri en venjulega ef þú færð einnig meðferð með ciklóspóríni A. Fylgst verður vel með þér meðan þú tekur bæði þessi lyf.

Mundu að láta lækninn vita ef þú byrjar að taka einhver önnur lyf á meðan þú tekur Hycamtin.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Notkun Hycamtin er ekki ráðlögð hjá þunguðum konum. Það getur skaðað barn ef það er getið áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur eða stuttu eftir að henni lýkur. Notaðu örugga getnaðarvörn. Leitaðu ráða hjá læknum. Ekki reyna að verða þunguð fyrir en læknir segir þér að það sé óhætt.

Karlmenn sem vilja geta barn skulu leita ráða hjá læknum varðandi barneignir eða meðferð. Ef maki þinn verður þunguð meðan á meðferð stendur skaltu láta lækninn vita tafarlaust.

Ekki vera með barn á brjósti ef þú ert á meðferð með Hycamtin. Ekki byrja aftur á brjóstgjöf fyrir en læknirinn segir að það sé óhætt.

### **Akstur og notkun véla**

Hycamtin getur valdið þreytu. Ef þú finnur fyrir þreytu eða slappleika skaltu ekki aka eða nota vélar.

### **Hycamtin inniheldur etanól**

Lyfið inniheldur örlítið magn af etanóli (alkóhóli).

## **3. Hvernig nota á Hycamtin**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hylkjunum skal kyngja heilum og þau má ekki tyggja, mylja eða opna.

Skammturinn (og fjöldi hylkja) af Hycamtin sem þér er gefinn verður ákvarðaður af læknum, samkvæmt:

- líkamsstærð þinni (líkamsyfirborði mældu í fermetrum)
- niðurstöðum blóðrannsóknna sem gerðar verða áður en meðferð hefst.

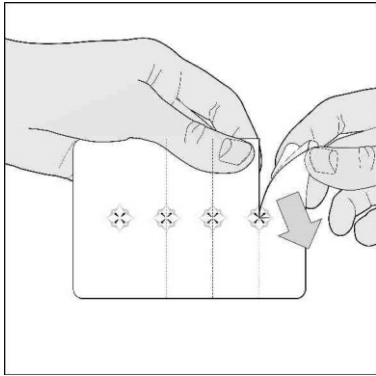
Ávísuðum fjölda af hylkjum skal kyngja heilum, einu sinni á dag í fimm daga.

**Hycamtin hylkin má hvorki opna né mylja.** Ef gat kemur á hylkin eða leki, skaltu strax þvo hendurnar vandlega með sápu og vatni. Ef þú færð innihald hylkisins í augu, skolaðu þau strax með hægu vatnsrennsli í að minnsta kosti 15 mínútur. Hafðu samband við lækninn ef efnið kemst í snertingu við augu eða ef erting kemur fram í húð.

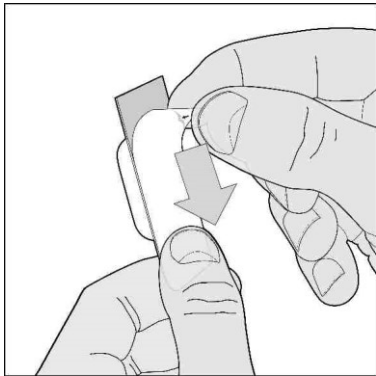
### Að losa hylki

Hylkin eru í sérstöku pakkningum til að koma í veg fyrir að börn fjarlægi þau.

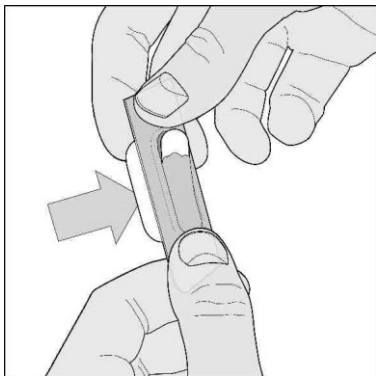
1. **Taktu eitt hylki frá:** rifðu eftir rifgötunum til að taka eitt „hólf“ með hylki af þynnusjaldinu.



2. **Losaðu ytra lagið frá:** byrjaðu á litaða horninu, lyftu og losaðu frá þynnuhólfinu.



3. **Þrýstu hylkinu út:** þrýstu öðrum enda hylkisins varlega í gegnum álþynnuna.



### Ef tekinn er stærri skammtur af Hycamtin en mælt er fyrir um

Hafið strax samband við lækni eða lyfjafræðing og fáið ráðleggingar ef tekin hafa verið of mörg hylki eða ef barn hefur tekið lyfið fyrir slysi.

### Ef gleymist að taka Hycamtin

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Takið bara næsta skammt á venjulegum tíma.



#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### Alvarlegar aukaverkanir: láttu lækninn vita

Þessar **mjög algengu** aukaverkanir geta komið fram hjá **fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- **Einkenni um sýkingar:** Hycamtin getur fækkað hvítum blóðkornum og minnkað mótstöðu þína gegn sýkingum. Þetta getur jafnvel verið lífshættulegt. Einkenni eru m.a.:
  - hiti
  - almennri heilsu þinni hrakar verulega
  - staðbundin einkenni svo sem særindi í hálsi eða þvagfæravandamál (t.d. sviðatilfinning við þvaglát, sem getur verið vegna þvagfærasýkingar).
- **Niðurgangur.** Hann getur verið alvarlegur. Ef þú færð niðurgang meira en þrisvar á dag skalt þú strax hafa samband við lækninn.
- Stundum geta miklir kviðverkir, hiti og hugsanlega niðurgangur (í mjög sjaldgæfum tilfellum blóðugur) bent til ristilbólgu.

Þessi **mjög sjaldgæfa** aukaverkun getur komið fram hjá allt að **1 af hverjum 1.000 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin.

- **Lungnabólga** (*millivefslungnasjúkdómur*): Þú ert í mestri hættu ef þú ert með lungnasjúkdóm fyrir, hefur fengið geislameðferð á lungu, eða hefur áður tekið lyf sem valda lungnaskemmdum. Einkenni eru m.a.:
  - öndunarörðugleikar
  - hósti
  - hiti.

**Láttu lækninn tafarlaust vita** ef þú færð einhver þessara einkenna, þar sem innlög á sjúkrahús getur reynst nauðsynleg.

##### Mjög algengar aukaverkanir

Þær geta komið fram hjá **fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- Almennur slappleiki og þreyta (tímabundið *blóðleysi*). Í sumum tilvikum getur verið þörf á blóðgjöf.
- Óvenjulegt mar eða blæðingar, vegna fækkunar blóðflagna í blóðinu. Þetta getur valdið verulegum blæðingum frá tiltölulega litlum sárum svo sem litlum skurðum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta komið fram verulegar blæðingar. Talaðu við lækninn um ráð til að draga úr blæðingarhættu.
- Þyngdartap og lystarleysi, þreyta, slappleiki.
- Ógleði, uppköst.
- Hárlos.

##### Algengar aukaverkanir

Þær geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. útbrot).
- Bólga og sár í munni, tungu eða gómi.
- Hiti.
- Kviðverkir, hægðatregða, meltingartruflanir.
- Almenn vanlíðan.
- Kláði.

##### Sjaldgæfar aukaverkanir

Þær geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- Gul húð.

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Þær geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum** sem fá meðferð með Hycamtin:

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð eða *bráðaofnæmi*.
- Þroti vegna vökvasöfnunar (*ofsabjúgur*).
- Útbrot með kláða (*ofsakláði*).

### Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt

Tíðni nokkurra aukaverkana er ekki þekkt (aukaverkanir tilkynntar eftir markaðssetningu og ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Alvarlegir kviðverkir, ógleði, blóðug uppköst, svartar eða blóðugar hægðir (mögulega vegna rofs í meltingarvegi).
- Eymсли í munni, kyngingarörðugleikar, kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, blóð í hægðum (mögulega einkenni bólgu í slímhúð munnsins, magans og/eða þörmum [slímhimnubólga]).

### Tilkynning aukaverkana

Látið **lækninn eða lyfjafræðing** vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Hycamtin

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið þynnuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hycamtin inniheldur

- **Virka innihaldsefnið** er tópotecan. Hvert hylki inniheldur 0,25 mg eða 1 mg af tópotecani (sem hýdróklóríð).
- **Önnur innihaldsefni eru:** hert jurtaolía, glýserýleinsterat, gelatín, títantvíoxíð (E171) og aðeins í 1 mg hylkjunum, rautt járnnoxíð (E172). Prentað er á hylkin með svörtu bleki sem inniheldur svart járnnoxíð (E172), gljálakk, vatnsfrítt etanól, própýlenglýkól, ísóprópýlalkóhól, bútanól, óþynnta ammoníaklausn og kalíumhýdroxíð.

### Lýsing á útliti Hycamtin og pakkningastærðir

Hycamtin 0,25 mg hylki eru hvít til gulhvít og „Hycamtin“ og „0,25 mg“ er prentað á þau.

Hycamtin 1 mg hylki eru bleik og „Hycamtin“ og „1 mg“ er prentað á þau.

Hycamtin 0,25 mg og 1 mg hylki fást í pakkningum sem innihalda 10 hylki.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D 90429 Nürnberg, Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Sandoz  
Tél: +33 800 45 57 99

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.