

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
HYCAMTIN 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

HYCAMTIN 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).

Det totale indhold af aktivt lægemiddelstof i hætteglasset giver 1 mg pr. ml aktivt lægemiddelstof, når det rekonstrueres som anbefalet.

HYCAMTIN 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid).

Det totale indhold af aktivt lægemiddelstof i hætteglasset giver 1 mg pr. ml aktivt lægemiddelstof, når det rekonstrueres som anbefalet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Lysegult til grønligt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Topotecan-monoterapi er indiceret til behandling af:

- patienter med metastaserende ovariecancer, hvor 1. linje-behandling eller efterfølgende behandling er slået fejl.
- patienter med recidiverende småcellet lungecancer (SCLC) for hvem gentagelse af 1. linje-behandling ikke anses for hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

Topotecan i kombination med cisplatin er indiceret til behandling af patienter med cervixcancer, som recidiverer efter strålebehandling eller til patienter i sygdomsstadie IVB. Patienter, der tidligere har fået cisplatin, skal have et vedvarende behandlingsfrit interval, for at kombinationsbehandlingen er berettiget (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Brug af topotecan bør begrænses til afdelinger specialiseret i brug af cytotoxisk kemoterapi. Topotecan bør kun administreres under supervision af en læge, der har erfaring med kemoterapi (se pkt. 6.6).

Dosering

Ved brug af topotecan i kombination med cisplatin bør cisplatins produktinformation konsulteres.

Før administration af den første serie med topotecan skal patienten have et neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ og et hæmoglobinniveau på ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion) ved baseline.

Ovariecancer og småcellet lungecancer

Første dosis

Den anbefalede dosis af topotecan er $1,5 \text{ mg/m}^2$ legemsoverflade pr. dag administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver dag fem dage i træk, med et interval på tre uger mellem begyndelsen af hver serie. Hvis behandlingen er veltolereret, kan den fortsættes, indtil sygdommen progredierer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Efterfølgende doser

Efterfølgende doser af topotecan bør ikke gives, medmindre neutrofilantallet er $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hæmoglobinniveauet er ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion).

Standard onkologisk praksis for behandling af neutropeni er enten at administrere topotecan sammen med andre lægemidler (f.eks. G-CSF), eller at reducere dosis for at opretholde neutrofilantallet.

Ved dosisreduktion hos patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dage eller mere, eller alvorlig neutropeni forbundet med feber eller infektion, eller hvis behandling er blevet udskudt på grund af neutropeni, bør dosis reduceres med $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ til $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (eller derefter om nødvendigt ned til $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

Doserne skal ligeledes reduceres, hvis trombocytallet falder til under $25 \times 10^9/l$. I kliniske studier blev topotecan-behandlingen stoppet, hvis dosis var blevet reduceret til $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ og yderligere reduktion af dosis var nødvendig for at håndtere bivirkninger.

Cervixcancer

Første dosis

Den anbefalede dosis af topotecan er $0,75 \text{ mg/m}^2$ legemsoverflade/dag administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1, 2 og 3. Cisplatin administreres som intravenøs infusion på dag 1 med en dosis på 50 mg/m^2 legemsoverflade/dag, efter administration af topotecan. Denne serie gentages hver 21. dag seks gange eller indtil progression af sygdommen.

Efterfølgende doser

Efterfølgende doser af topotecan bør ikke gives, medmindre neutrofilantallet er $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hæmoglobinniveauet er ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion).

Standard onkologisk praksis for behandling af neutropeni er enten at administrere topotecan sammen med anden medicin (f.eks. G-CSF), eller at reducere dosis for at opretholde neutrofilantallet.

Ved dosisreduktion hos patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dage eller mere, eller alvorlig neutropeni forbundet med feber eller infektion, eller hvis behandling er blevet udskudt på grund af neutropeni, bør dosis reduceres med 20 % til $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i de efterfølgende serier (eller derefter om nødvendigt ned til $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

Doserne bør ligeledes reduceres, hvis trombocytallet falder til under $25 \times 10^9/l$.

Særlige patientgrupper

Patienter med nedsat nyrefunktion

Monoterapi (ovariecancer og småcellet lungecancer):

Der er utilstrækkelig erfaring med anvendelsen af topotecan hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 20 ml/min). Anvendelse af topotecan i denne gruppe af patienter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Begrænsede data indikerer, at dosis bør reduceres hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Den rekommanderede topotecandosis ved monoterapi hos patienter med ovariecancer eller småcellet

lungecancer og en kreatinin-clearance mellem 20 og 39 ml/min er 0,75 mg/m²/dag i fem sammenhængende dage.

Kombinationsterapi (cervixcancer):

I kliniske studier med kombinationsbehandling med topotecan og cisplatin til behandling af cervixcancer blev behandlingen kun initieret for patienter med serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl. Hvis serumkreatinin under kombinationsbehandling overstiger 1,5 mg/dl anbefales det at konsultere cisplatinets produktinformation vedrørende dosisreduktion/fortsat behandling. Hvis behandlingen med cisplatin ophører, er der utilstrækkelige data til at underbygge fortsat monoterapi med topotecan til patienter med cervixcancer.

Patienter med nedsat leverfunktion

Et mindre antal patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik intravenøst 1,5 mg/m²/dag topotecan i fem dage hver tredje uge. En reduktion i topotecan clearance blev observeret. Der er dog ikke tilstrækkelige data til rådighed til at foretage en dosisanbefaling til denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

Der er utilstrækkelig erfaring med brugen af topotecan hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (serum bilirubin ≥10 mg/dl) på grund af cirrose. Det anbefales ikke at anvende topotecan i denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Topotecan skal rekonstitueres og fortyndes yderligere inden anvendelse (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Amning (se pkt. 4.6).
- Alvorlig knoglemarvssuppression allerede inden første serie indledes, defineret som et neutrofiltal på < 1,5 x 10⁹/l og/eller et trombocytaltal på < 100 x 10⁹/l ved baseline.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Den hæmatologiske toksicitet er dosisafhængig, og det samlede blodbillede – herunder trombocytaltal – bør fastlægges jævnligt (se pkt. 4.2).

Som for andre cytotatika kan topotecan forårsage svær myelosuppression. Der er rapporteret om myelosuppression, der har ført til sepsis, som igen har ført til dødsfald, efter behandling med topotecan (se pkt. 4.8).

Topotecan-induceret neutropeni kan medføre neutropenisk colitis. I kliniske studier med topotecan er der set dødsfald på grund af neutropenisk colitis. Hos patienter, som har feber, neutropeni og et kompatibelt mønster med mavesmerter, bør risikoen for neutropenisk colitis overvejes.

Topotecan er blevet associeret med rapporter om interstitiel lungesygdom (ILD), og nogle af disse tilfælde har været letale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, pulmonal fibrose, lungecancer, eksponering af thorax for stråler og brug af pneumotoksiske stoffer og/eller kolonistimulerende faktorer. Patienter bør monitoreres for pulmonale symptomer, der indikerer ILD (f.eks. hoste, feber, dyspnø og/eller hypoxia), og topotecan bør seponeres, hvis en ny diagnose af ILD bekræftes.

Topotecan-monoterapi og topotecan i kombination med cisplatin er sædvanligvis associeret med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør overvejes, når HYCAMTIN ordineres f.eks. i tilfælde, hvor det overvejes at behandle patienter med øget risiko for tumorblødning.

Som det ville være forventet har patienter med dårlig performancestatus (PS > 1) en lavere responsrate og en øget forekomst af komplikationer såsom feber, infektion og sepsis (se pkt. 4.8). Det er vigtigt med en omhyggelig vurdering af performancestatus ved påbegyndelse af behandling for at sikre, at patienter ikke forværres til PS 3.

Der er ikke tilstrækkelig erfaring i brugen af topotecan til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 20 ml/min) eller svært nedsat leverfunktion (serumbilirubin \geq 10 mg/dl) på grund af cirrose. Anvendelse af topotecan til disse patienter anbefales ikke (se pkt. 4.2).

Et lille antal hepatisk svækkede patienter (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik topotecan 1,5 mg/m²/dag intravenøst i fem dage hver tredje uge. En reduktion i clearance af topotecan blev observeret. Der er dog ikke en tilstrækkelig mængde data tilgængelig til at kunne give en anbefaling vedrørende dosering til denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

Hycamtin indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Hvis der imidlertid anvendes en saltvandsopløsning (0,9 % v/v natriumchlorid-opløsning) til at fortynde Hycamtin med før administration, vil den modtagne dosis af natrium være højere.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført *in vivo* humane farmakokinetiske interaktionsstudier.

Topotecan hæmmer ikke humane P450-enzymmer (se pkt. 5.2). I et populationsstudie med intravenøs administrationen havde samtidig administration af granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ingen signifikant virkning på farmakokinetikken af total-topotecan (aktiv og inaktiv form).

Når topotecan gives sammen med andre kemoterapeutika, kan det være nødvendigt at reducere dosis af de enkelte lægemidler for at forbedre tolerancen. Ved kombination med platin-baseret kemoterapi er der dog en særlig sekvens-afhængig interaktion, afhængigt af om platin-stoffet gives på dag 1 eller 5 i forhold til topotecan-doseringen. Hvis enten cisplatin eller carboplatin gives på dag 1 for topotecan-doseringen, skal der gives en lavere dosis af begge stoffer for at forbedre tolerancen sammenlignet med den dosis af de enkelte stoffer, der kan gives, hvis platin-stoffet gives på dag 5 for topotecan-doseringen.

Ved administration af topotecan (0,75 mg/m² legemsoverflade/dag i 5 sammenhængende dage) og cisplatin (60 mg/m² legemsoverflade/dag på dag 1) til 13 patienter med ovariecancer, blev en svag stigning set i AUC (12 %, n = 9) og C_{max} (23 %, n = 11) på dag 5. Det er vurderet usandsynligt, at denne stigning har klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention til mænd og kvinder

Prækliniske studier har vist, at topotecan medfører embryo/fosterdødelighed og misdannelser (se pkt. 5.3). Som for andre cytotatika kan topotecan forårsage fosterskader, hvorfor kvinder i den fertile alder bør rådes til at undgå graviditet, hvis de er i behandling med topotecan.

Som med al cytotoxisk kemoterapi skal patienter, der behandles med topotecan, rådes til, at de eller deres partner skal anvende en effektiv præventionsmetode.

Graviditet

Hvis topotecan anvendes under graviditet, eller hvis graviditet indtræder under behandlingen med topotecan, skal patienten advares om den potentielle risiko for barnet.

Amning

Topotecan er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Selvom det ikke vides, om topotecan udskilles i human brystmælk, skal amning stoppes ved behandlingsstart.

Fertilitet

I reproduktionstoksiske studier med rotter er der ikke set påvirkning af fertilitet hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3). Topotecan er dog som andre cytostatika genotoksisk, og påvirkning af fertiliteten, herunder den mandlige fertilitet, kan ikke udelukkes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Forsigtighed bør dog udvises ved kørsel med motorkøretøj eller ved betjening af maskineri, hvis træthed og asteni vedvarer.

4.8 Bivirkninger

I studier til dosisbestemmelse omfattende 523 patienter med recidiverende ovariecancer og 631 patienter med recidiverende småcellet lungecancer var den dosisbegrænsende toksicitet af topotecan-monoterapi hæmatologisk. Toksiciteten var forudsigelig og reversibel. Der var ingen tegn på kumulativ hæmatologisk eller non-hæmatologisk toksicitet.

Sikkerhedsprofilen fra kliniske studier med topotecan, givet i kombination med cisplatin mod cervixcancer, er i overensstemmelse med, hvad der er set ved topotecan-monoterapi. Den samlede hæmatologiske toksicitet er lavere hos patienter behandlet med topotecan i kombination med cisplatin sammenlignet med topotecan-monoterapi, men højere end med cisplatin alene.

Flere bivirkninger blev set for topotecan givet i kombination med cisplatin. Disse bivirkninger er dog tidligere set som følge af behandling med cisplatin-monoterapi og skyldtes ikke topotecan. Cisplatin's produktinformation bør konsulteres for en komplet liste over bivirkninger associeret til brugen af cisplatin.

De samlede sikkerhedsdata for topotecan-monoterapi fremgår herunder.

Bivirkningerne nævnt herunder er opdelt efter systemorganklasse og absolut hyppighed (alle indberettede hændelser). Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Infektion
Almindelig	Sepsis ¹

Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Febril neutropeni, neutropeni (se "Mave-tarm-kanalen"), trombocytopeni, anæmi, leukopeni
Almindelig	Pancytopeni
Ikke kendt	Alvorlig blødning (associeret med trombocytopeni)
Immunsystemet	
Almindelig	Overfølsomhedsreaktion herunder udslæt
Sjælden	Anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi (muligvis alvorlig)
Luftveje, thorax og mediastinum	
Sjælden	Interstitiel lungesygdom (nogle tilfælde har været letale)
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning og diarré (alle muligvis alvorlige), forstoppelse, mavesmerter ² , mucositis
Ikke kendt	Gastrointestinal perforation
Lever- og galdeveje	
Almindelig	Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Alopeci
Almindelig	Pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Pyreksi, asteni, træthed
Almindelig	Utilpashed
Meget sjælden	Ekstravasation ³
Ikke kendt	Slimhindeinflammation
¹ Dødsfald på grund af sepsis er rapporteret for patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4).	
² Neutropenisk colitis, herunder letal neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4).	
³ Reaktionerne har været milde og har generelt ikke krævet specifik behandling.	

Bivirkningerne ovenfor kan forekomme med større hyppighed hos patienter, som har en dårlig performancestatus (se pkt. 4.4).

Hyppighederne forbundet med hæmatologiske og non-hæmatologiske bivirkninger anført nedenfor er repræsentative for de bivirkningsrapporter, som anses for at være relateret eller muligvis relateret til behandling med topotecan.

Hæmatologisk

Neutropeni

Alvorlig neutropeni (neutrofil $< 0,5 \times 10^9/l$) under serie 1 hos 55 % af patienterne med en varighed \geq syv dage hos 20 % og totalt set hos 77 % af patienterne (39 % af serierne). I forbindelse med alvorlig neutropeni forekom feber eller infektion hos 16 % af patienterne under serie 1 og totalt set hos 23 % af patienterne (6 % af serierne). Mediantiden til indtræden af alvorlig neutropeni var ni dage, og medianvarigheden syv dage. Alvorlig neutropeni varede længere end syv dage i 11 % af alle serierne. Blandt alle patienter, der blev behandlet i de kliniske studier (herunder både dem med alvorlig neutropeni og dem, der ikke udviklede alvorlig neutropeni), udviklede 11 % (4 % af serierne) feber, og 26 % (9 % af serierne) udviklede infektion. Endvidere udviklede 5 % (1 % af serierne) af alle de behandlede patienter sepsis (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Alvorlig trombocytopeni (trombocyt $< 25 \times 10^9/l$) hos 25 % af patienterne (8 % af serierne), moderat (trombocyt mellem $25,0$ og $50,0 \times 10^9/l$) hos 25 % af patienterne (15 % af serierne). Mediantiden før indtræden af alvorlig trombocytopeni var dag 15, og medianvarigheden var fem dage.

Der blev givet trombocyttransfusioner i 4 % af serierne. Signifikante følger af trombocytopeni herunder letal tumorblødning er sjældent rapporteret.

Anæmi

Moderat til alvorlig anæmi (Hb ≤ 8,0 g/dl) hos 37 % af patienterne (14 % af serierne). Der blev givet transfusioner af røde blodlegemer til 52 % af patienterne (21 % af serierne).

Non-hæmatologisk

Hyppigt rapporterede non-hæmatologiske bivirkninger var gastrointestinale, såsom kvalme (52 %), opkastning (32 %), diarré (18 %), obstipation (9 %) og mucositis (14 %). Hyppigheden af alvorlig (grad 3 eller 4) kvalme, opkastning, diarré og mucositis var henholdsvis 4, 3, 2 og 1 %.

Lette abdominalsmerter blev rapporteret hos 4 % patienterne.

Træthed blev observeret hos ca. 25 % og asteni hos 16 % af patienterne, som blev behandlet med topotecan. Hyppigheden af alvorlig (grad 3 eller 4) træthed og asteni var i begge tilfælde 3 %.

Total eller udtalt alopeci blev observeret hos 30 % af patienterne, og partiel alopeci hos 15 % af patienterne.

Andre alvorlige hændelser registreret som relateret til eller muligvis relateret til behandling med topotecan var anoreksi (12 %), utilpashed (3 %) og hyperbilirubinæmi (1 %).

I sjældne tilfælde er der rapporteret overfølsomhedsreaktioner heriblandt udslæt, urticaria, angioødem og anafylaktiske reaktioner. I kliniske studier er udslæt rapporteret hos 4 % af patienterne og pruritus hos 1,5 % af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering er blevet rapporteret hos patienter i behandling med intravenøs topotecan (op til 10 gange den anbefalede dosis) og topotecan kapsler (op til 5 gange den anbefalede dosis). De tegn og symptomer der blev observeret efter overdosering var i overensstemmelse med de kendte bivirkninger forbundet med topotecan (se pkt. 4.8). De primære komplikationer forbundet med overdosering er knoglemarvssuppression og mucositis. Yderligere er forhøjede leverenzymen blevet rapporteret ved overdosering med topotecan intravenøst.

Der findes ikke nogen kendt antidot mod topotecan-overdosering. Yderligere behandling bør være som klinisk indiceret eller efter anbefaling fra Giftlinjen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, plantealkaloider og andre naturprodukter, ATC-kode: L01CE01.

Virkningsmekanisme

Anti-tumor-aktiviteten af topotecan involverer hæmning af topoisomerase-I, et enzym tæt involveret i DNA-replikation, da den eliminerer det torsionale belastning, der opstår foran den bevægelige replikationsgaffel. Topotecan hæmmer topoisomerase-I ved at stabilisere det kovalente kompleks af enzym og strengkløvet DNA, som er et intermediært produkt af den katalytiske mekanisme. Den cellulære følge af topotecans hæmning af topoisomerase-I skyldes proteinassocierede enkelstrengsbrud på DNA.

Klinisk virkning og sikkerhed

Recidiverende ovariecancer

I et sammenlignende studie med topotecan og paclitaxel hos patienter tidligere behandlet for ovariecancer med platinbaseret kemoterapi (henholdsvis $n = 112$ og $n = 114$), var responsraten (95 % CI) 20,5 % (13 %, 28 %) *versus* 14 % (8 %, 20 %) og mediantiden til progression var 19 uger *versus* 15 uger (hazard ratio 0,7 [0,6; 1,0]) for henholdsvis topotecan og paclitaxel. Median samlet overlevelse var 62 uger for topotecan *versus* 53 uger for paclitaxel (hazard ratio 0,9 [0,6; 1,3]).

Responsraten i hele ovariecancerprogrammet ($n = 392$, alle tidligere behandlet med cisplatin eller cisplatin og paclitaxel) var 16 %. I kliniske studier var mediantiden til respons 7,6-11,6 uger. Hos patienter, der var refraktære eller som fik tilbagefald inden for 3 måneder efter cisplatinbehandling ($n = 186$), var responsraten 10 %.

Disse data bør evalueres i lyset af den totale sikkerhedsprofil af lægemidlet, specielt den signifikante hæmatologiske toksicitet (se pkt. 4.8).

En supplerende retrospektiv analyse blev udført på data fra 523 patienter med recidiverende ovariecancer. Samlet set blev 87 fuldstændige og partielle responser observeret, heraf 13, som optrådte mellem 5. og 6. serie, og 3, som optrådte derefter. Af de patienter, som fik flere end 6 serier kemoterapi, fuldførte 91 % studiet som planlagt eller blev behandlet, indtil sygdommen progredierede, og heraf blev kun 3 % ekskluderet på grund af bivirkninger.

Recidiverende SCLC

I et fase III-studie (studie 478) blev oral topotecan plus best supportive care (BSC) ($n = 71$) sammenlignet med BSC alene ($n = 70$) hos patienter, som havde tilbagefald efter 1. linje-behandling (mediantid til progression [TTP] fra 1. linje-behandling: 84 dage for oral topotecan plus BSC, 90 dage for BSC alene) og for hvem gentagelse af behandling med intravenøs kemoterapi ikke var hensigtsmæssig. I oral topotecan plus BSC-gruppen var der en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med gruppen med BSC alene (log-rank $p = 0,0104$). Den ikke-justerede hazard ratio for oral topotecan plus BSC-gruppen i forhold til gruppen med BSC alene var 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Medianoverlevelsen hos patienter behandlet med oral topotecan plus BSC var 25,9 uger (95 % CI: 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uger (95 % CI: 11,1; 18,6) for patienter, der fik BSC alene ($p = 0,0104$).

Patienternes egen rapportering af symptomer vha. ublindede vurderinger viste en klar tendens mod symptomforbedring med oral topotecan plus BSC.

Et fase II-studie (studie 065) og et fase III-studie (studie 396) blev gennemført til vurdering af virkningen af oral topotecan *versus* intravenøs topotecan til patienter, der havde oplevet tilbagefald ≥ 90 dage efter afslutningen af et tidligere behandlingsforløb med kemoterapi (se tabel 1). I

patienternes egne rapporteringer vha. en ublindet vurdering på en symptomskala i begge studier var oral og intravenøs topotecan forbundet med samme symptomlindring hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC.

Tabel 1 Oversigt over overlevelse, responsrate og tid til progression hos SCLC-patienter, der er behandlet med oral eller intravenøs topotecan

	Studie 065		Studie 396	
	Oral topotecan	Intravenøs topotecan	Oral topotecan	Intravenøs topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianoverlevelse (uger) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Responsrate (%) (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)
Forskel i responsrate (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediantid til progression (uger) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = antal behandlede patienter

CI = konfidensinterval

I et andet randomiseret fase III-studie, som sammenlignede intravenøs (IV) topotecan med cyclophosphamid, doxorubicin og vincristin (CAV) hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC, var den samlede responsrate 24,3 % for topotecan sammenlignet med 18,3 % for CAV-gruppen. Mediantid til progression var ens i de to grupper (13,3 uger henholdsvis 12,3 uger). Medianoverlevelsen for de to grupper var 25,0 henholdsvis 24,7 uger. Hazard ratio for overlevelse med intravenøs topotecan relativt til CAV var 1,04 (95 % CI: 0,78, 1,40).

Responsraten for topotecan var 20,2 % i det kombinerede program for småcellet lungecancer (n = 480) for patienter med recidiverende sygdom efter 1. linje-behandling. Medianoverlevelsen var 30,3 uger (95 % CI: 27,6; 33,4).

I en population af patienter med refraktær SCLC (dem som ikke responderer på 1. linje-behandling) var responsraten 4,0 %.

Cervixcancer

I et randomiseret, sammenlignende fase III-studie, udført af Gynecologic Oncology Group (GOG 0179), blev topotecan + cisplatin (n = 147) sammenlignet med cisplatin alene (n = 146) for behandling af histologisk bekræftet, persisterende, recidiverende eller stadium IVB-cervixcancer, hvor kurativ behandling med kirurgi og/eller stråleterapi ikke var vurderet hensigtsmæssig. Behandling med topotecan + cisplatin resulterede i en statistisk signifikant forlængelse af den samlede overlevelse i forhold til cisplatin-monoterapi efter justering for interimanalyser (Log-rank p = 0,033).

Tabel 2 Resultater studie GOG-0179

ITT-population		
	cisplatin 50 mg/m² på dag 1, hver 21. dag	cisplatin 50 mg/m² på dag 1 + topotecan 0,75 mg/m² på dag 1- 3, hver 21. dag
Overlevelse (mdr.)	(n = 146)	(n = 147)
Median (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-værdi	0,033	
Patienter uden forudgående cisplatin kemo/stråleterapi		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Overlevelse (mdr.)	(n = 46)	(n = 44)
Median (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patienter med forudgående cisplatin kemo/stråleterapi		
	cisplatin	topotecan/cisplatin
Overlevelse (mdr.)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

For patienter (n = 39) med recidiv inden for 180 dage efter kemo/stråleterapi med cisplatin, var medianoverlevelsen 4,6 mdr. i gruppen, der fik topotecan + cisplatin (95 % CI: 2,6; 6,1) *versus* 4,5 mdr. (95 % CI: 2,9; 9,6) i gruppen, der fik cisplatin alene med en hazard ratio på 1,15 (0,59; 2,23). For de patienter (n = 102) med recidiv efter 180 dage, var medianoverlevelse 9,9 mdr. i gruppen, der fik topotecan + cisplatin (95 % CI: 7; 12,6) *versus* 6,3 mdr. (95 % CI: 4,9; 9,5) i gruppen, der fik cisplatin alene med en hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pædiatrisk population

Administration af topotecan til børn er undersøgt, men kun begrænsede data om virkning og sikkerhed er tilgængelige.

I et ikke blindet studie af børn (n = 108; aldersgruppe: børn op til 16 år) med recidiverende eller progredierende solide tumorer, blev topotecan administreret med en startdosis på 2,0 mg/m² som intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage. Behandlingen blev gentaget hver 3. uge i op til et år afhængig af terapirespons. Følgende tumortyper var inkluderet: Ewing's sarkom/primitiv neuroektoderm tumor, neuroblastoma, osteoblastoma og rhabdomyosarcoma. Anti-tumoraktivitet blev vist primært hos patienter med neuroblastoma. Toksiciteten af topotecan hos børn med recidiverende og refraktære solide tumorer svarende til, hvad der tidligere er set for voksne patienter. I dette studie fik 46 patienter (43 %) G-CSF over 192 (42,1 %) serier. 65 patienter (60 %) fik transfusion af pakket blod, og 50 patienter (46 %) fik transfusion af trombocytter henholdsvis over 139 og 159 serier (henholdsvis 30,5 % og 34,9 %). På baggrund af den toksiske grænseværdi for myelosuppression blev den maksimalt tolererede dosis (MTD) fastsat til 2,0 mg/m²/dag med G-CSF og 1,4 mg/m²/dag uden G-CSF i et farmakokinetisk studie hos børn med refraktære solide tumorer (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Efter intravenøs administration af topotecandoser på 0,5 til 1,5 mg/m², som 30 minutters infusion daglig i 5 dage, viste topotecan en høj plasmaclearance på 62 l/time (SD 22), hvilket svarer til ca. 2/3 af blodgennemstrømning gennem leveren. Topotecan havde ligeledes et højt distributionsvolumen på

omkring 132 l (SD 57), samt en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. Sammenligning af farmakokinetiske parametre viste ingen farmakokinetiske ændringer i løbet af de 5 doseringsdage. Arealet under kurven (AUC) øges omtrent proportionalt med dosis. Der ses ringe eller ingen akkumulering af topotecan efter gentagen daglig dosering, og der er ingen tegn på ændring i farmakokinetikken efter multiple doser. Prækliniske studier tyder på, at topotecans plasmaproteinbinding er lav (35 %), og fordelingen mellem blodceller og plasma er omtrent homogen.

Biotransformation

Eliminationen af topotecan er kun delvist undersøgt hos mennesker. En vigtig eliminationsvej for topotecan var hydrolyse af laktonringen, så der dannes ringåbnet carboxylat.

Metabolisme udgør < 10 % af topotecans eliminering. En N-desmethylmetabolit, som i et cellebaseret assay har vist sig at have samme eller mindre aktivitet end lægemiddelstoffet, er fundet i urin, plasma og fæces. Det gennemsnitlige forhold mellem hovedmetabolitten og lægemiddelstoffets AUC var < 10 % for såvel topotecan som topotecanlakton. En O-glukuroniseret metabolit af topotecan og N-desmethyltopotecan er identificeret i urin.

Elimination

Overordnet genfinding af topotecan-relateret materiale efter fem daglige doser af topotecan var 71 til 76 % af den administrerede intravenøse dosis. Omtrent 51 % blev udskilt som uomdannet topotecan og 3 % blev udskilt som N-desmethyltopotecan i urinen. Fæcal eliminering af uomdannet topotecan udgjorde 18 % mens fæcal eliminering af N-desmethyltopotecan var 1,7 %. Samlet set bidrog N-desmethylmetabolitten i gennemsnit mindre end 7 % (interval 4-9 %) til det topotecan-relaterede materiale i urin og fæces, som der kunne gøres rede for. Topotecan-O-glukuronid og N-desmethyltopotecan-O-glukuronid i urinen var mindre end 2,0 %.

In vitro data på humane levermikrosomer indikerer dannelsen af små mængder af N-demetyleret topotecan. *In vitro* hæmmede topotecan hverken de menneskelige P450-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A og CYP4A eller de menneskelige cytosoliske enzymer dihydropyrimidin eller xanthinoxidase.

Ved administration i kombination med cisplatin (cisplatin dag 1, topotecan dag 1 til 5) blev topotecan-clearance reduceret på dag 5 sammenlignet med dag 1 (19,1 l/time/m² legemsoverflade sammenlignet med 21,3 l/time/m² legemsoverflade [n = 9]) (se pkt. 4.5).

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Plasmaclearance hos patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) faldt til ca. 67 % sammenlignet med en kontrolgruppe af patienter. Halveringstiden for topotecan steg med ca. 30 %, men der observeredes ingen åbenbar ændring i distributionsvolumen. Plasmaclearance af total-topotecan (aktiv eller inaktiv form) hos patienter med nedsat leverfunktion faldt kun ca. 10 % sammenlignet med kontrolgruppen.

Nedsat nyrefunktion

Plasmaclearance hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance på 41-60 ml/min) faldt til ca. 67 % sammenlignet med kontrolgruppen. Distributionsvolumen faldt en anelse, hvorved halveringstiden kun steg 14 %. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion faldt topotecan plasmaclearance til 34 % af værdien for kontrolgruppens patienter. Den gennemsnitlige halveringstid steg fra 1,9 time til 4,9 time.

Alder/vægt

I et populationsstudie havde et antal faktorer, herunder alder, vægt og ascites ingen signifikant virkning på clearance af total-topotecan (aktiv og inaktiv form).

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af topotecan givet som intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage er undersøgt i to studier. Et studie med et doseringsinterval på 1,4 til 2,4 mg/m² til børn (fra 2 år og op til 12 år; n = 18), til unge (fra 12 år op til 16 år; n = 9) og yngre voksne (fra 16 år op til 21 år; n = 9) med refraktære solide tumorer. Det andet studie havde et doseringsinterval på 2,0 til 5,2 mg/m² til børn (n = 8), unge (n = 3) og yngre voksne (n = 3) med leukæmi. Der var i disse studier ikke nogen synlige forskelle i farmakokinetikken af topotecan hos børn, unge og yngre voksne med solide tumorer eller leukæmi, men data er for begrænsede til en definitiv konklusion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Som følge af dets virkemåde er topotecan genotoksisk over for pattedyrsceller (lymfomceller hos mus og lymfocytter hos mennesker) *in vitro* samt knoglemarvsceller hos mus *in vivo*. Topotecan har også vist sig at forårsage embryo- og fosterdødelighed, når det gives til rotter og kaniner.

I reproduktionstoksiske studier af topotecan til rotter sås ingen virkning på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner. Hos hunnerne blev dog set super-ovulation og let forhøjet præimplantationstab. Det karcinogene potentiale af topotecan er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

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

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas

3 år.

Rekonstituering og fortyndede opløsninger

Produktet skal bruges umiddelbart efter rekonstituering, da det ikke indeholder et antibakterielt konserveringsmiddel. Hvis opløsning og fortynding udføres under strikt aseptisk teknik (f.eks. i LAF-bænk), skal produktet anvendes (infusion afsluttes) inden for 12 timer ved opbevaring ved stuetemperatur eller inden for 24 timer, hvis det opbevares ved 2-8 °C efter, at hætteglasset er punkteret første gang.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HYCAMTIN 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas af type I flintglas med grå butylgummiprop og aluminiumsforsøgling med plastik flip-off låg indeholdende 1 mg topotecan.

HYCAMTIN 1 mg kan leveres i pakninger indeholdende 1 hætteglas og 5 hætteglas.

HYCAMTIN 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas af type I flintglas med grå butylgummiprop og aluminiumsforsegling med plastik flip-off låg indeholdende 4 mg topotecan.

HYCAMTIN 4 mg kan leveres i pakninger indeholdende 1 hætteglas og 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

HYCAMTIN 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indholdet af HYCAMTIN 1 mg hætteglas skal rekonstitueres med 1,1 ml vand til injektionsvæske. Eftersom hætteglasset indeholder et overskud på 10 %, indeholder den klare rekonstituerede opløsning, hvis farve er gul til gulgrøn, 1 mg topotecan pr. ml. Yderligere fortynding af den rekonstituerede opløsning med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glucose er påkrævet for at opnå en endelig koncentration på mellem 25 og 50 mikrogram/ml.

HYCAMTIN 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indholdet af HYCAMTIN 4 mg hætteglas skal rekonstitueres med 4 ml vand til injektionsvæske. Den klare, rekonstituerede opløsning er gul til gulgrøn og indeholder 1 mg topotecan pr. ml. Yderligere fortynding af den rekonstituerede opløsning med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glucose er påkrævet for at opnå en endelig koncentration på mellem 25 og 50 mikrogram/ml.

De normale procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af anticancermedicin skal overholdes, dvs.:

- Personale skal oplæres i rekonstitution af medikamentet.
- Gravide kvinder blandt personalet må ikke arbejde med dette medikament.
- Personale, som håndterer dette medikament under rekonstitution skal bære beskyttelsesdragt, herunder maske, beskyttelsesbriller og handsker.
- Hvis man ved et uheld får medikamentet på huden eller i øjnene, skal der straks skylles med rigelige mængder vand.
- Alle genstande brugt under håndtering eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoaffaldsposer beregnet til forbrænding ved høj temperatur.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

HYCAMTIN 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

HYCAMTIN 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

EU/1/96/027/001

EU/1/96/027/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse; 12. november 1996

Dato for seneste fornyelse: 20. november 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 0,25 mg hårde kapsler

HYCAMTIN 1 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

HYCAMTIN 0,25 mg hårde kapsler

En kapsel indeholder 0,25 mg topotecan (som hydrochlorid).

HYCAMTIN 1 mg hårde kapsler

En kapsel indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

HYCAMTIN 0,25 mg hårde kapsler

Kapslerne er uigennemsigtige hvide til gullig-hvide og præget med "HYCAMTIN" og "0.25 mg".

HYCAMTIN 1 mg hårde kapsler

Kapslerne er uigennemsigtige lyserøde og præget med "HYCAMTIN" og "1 mg".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

HYCAMTIN kapsler er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende småcellet lungecancer (SCLC) for hvem gentagelse af 1. linje-behandling ikke anses for hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

HYCAMTIN kapsler bør kun udskrives og administreres under supervision af en læge, der har erfaring med kemoterapeutiske midler.

Dosering

Før administration af den første serie med topotecan skal patienten have et neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ og et hæmoglobinniveau på ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion) ved baseline.

Første dosis

Den anbefalede dosis af HYCAMTIN kapsler er $2,3 \text{ mg/m}^2$ legemsoverflade pr. dag administreret hver dag fem dage i træk, med et interval på tre uger mellem begyndelsen af hver serie. Hvis behandlingen er veltolereret, kan den fortsættes, indtil sygdommen progredierer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Kapslerne skal sluges hele og må ikke tygges, knuses eller deles.

HYCAMTIN kapsler kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Efterfølgende doser

Efterfølgende doser af topotecan bør ikke gives, medmindre neutrofiltallet er $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hæmoglobinniveauet er $\geq 9 \text{ g/dl}$ (om nødvendigt efter transfusion).

Standard onkologisk praksis for behandling af neutropeni er enten at administrere topotecan sammen med andre lægemidler (f.eks. G-CSF), eller at reducere dosis for at opretholde neutrofiltallet.

Ved dosisreduktion hos patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofiltal $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dage eller mere, eller alvorlig neutropeni forbundet med feber eller infektion, eller hvis behandling er blevet udskudt på grund af neutropeni, bør dosis reduceres med $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ til $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (eller derefter om nødvendigt ned til $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

Doserne skal ligeledes reduceres, hvis trombocytallet falder til under $25 \times 10^9/l$. I kliniske studier blev topotecan-behandlingen stoppet, hvis dosis var blevet reduceret til $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$.

Hos patienter, som oplever grad 3 eller 4 diarré, bør dosis reduceres med $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i de efterfølgende serier (se pkt. 4.4). Patienter med grad 2 diarré kan have behov for at følge den samme dosismodificeringsvejledning.

Proaktiv behandling af diarré med midler mod diarré er vigtig. Alvorlige tilfælde af diarré kan kræve oralt eller intravenøst administreret elektrolytter og væsker samt afbrydelse af topotecan-behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Særlige patientgrupper

Patienter med nedsat nyrefunktion

Den anbefalede orale dosis af topotecan som monoterapi hos patienter med småcellet lungecancer og kreatinin-clearance mellem 30 og 49 ml/min er $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i fem på hinanden følgende dage. Hvis dette er veltolereret, kan dosis øges til $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i efterfølgende serier (se pkt. 5.2).

Der er begrænsede data for koreanske patienter med kreatinin-clearance under 50 ml/min, som indikerer, at en yderligere dosisnedsættelse kan være nødvendig (se pkt. 5.2).

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at give en anbefaling vedrørende dosering hos patienter med kreatinin-clearance $< 30 \text{ ml/min}$.

Patienter med nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for HYCAMTIN kapsler er ikke undersøgt specifikt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der findes ikke tilstrækkelige data for HYCAMTIN kapsler til at kunne give doseringsrekommendationer for denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Ældre

Der sås ingen generelle forskelle i effektivitet hos patienter i alderen over 65 år i forhold til yngre voksne patienter. I de to studier, hvor der blev givet både oral og intravenøs topotecan, sås dog en stigning i lægemiddelrelateret diarré hos de patienter, der var over 65 år, og som fik oral topotecan, sammenlignet med dem, der var yngre end 65 år (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.3 Kontraindikationer

- Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Amning (se pkt. 4.6).
- Alvorlig knoglemarvssuppression allerede inden første serie indledes, defineret som et

neutrofilital på $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller et trombocytal på $< 100 \times 10^9/l$ ved baseline.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Den hæmatologiske toksicitet er dosisafhængig, og det samlede blodbillede – herunder trombocytal – bør fastlægges jævnligt (se pkt. 4.2).

Som for andre cytostatika kan topotecan forårsage svær myelosuppression. Der er rapporteret om myelosuppression, der har ført til sepsis, som igen har ført til dødsfald, efter behandling med topotecan (se pkt. 4.8).

Topotecan-induceret neutropeni kan medføre neutropenisk colitis. I kliniske studier med topotecan er der set dødsfald på grund af neutropenisk colitis. Hos patienter, som har feber, neutropeni og et kompatibelt mønster med mavesmerter, bør risikoen for neutropenisk colitis overvejes.

Topotecan er blevet associeret med rapporter om interstitiel lungesygdom (ILD), og nogle af disse tilfælde har været letale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, pulmonal fibrose, lungecancer, eksponering af thorax for stråler og brug af pneumotoksiske stoffer og/eller kolonistimulerende faktorer. Patienter bør monitoreres for pulmonale symptomer, der indikerer ILD (f.eks. hoste, feber, dyspnø og/eller hypoxia), og topotecan bør seponeres, hvis en ny diagnose af ILD bekræftes.

Topotecan-monoterapi og topotecan i kombination med cisplatin er sædvanligvis associeret med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør overvejes, når HYCAMTIN ordineres f.eks. i tilfælde, hvor det overvejes at behandle patienter med øget risiko for tumorblødning.

Som det ville være forventet har patienter med dårlig performancestatus ($PS > 1$) en lavere responsrate og en øget forekomst af komplikationer såsom feber, infektion og sepsis (se pkt. 4.8). Det er vigtigt med en omhyggelig vurdering af performancestatus ved påbegyndelse af behandling for at sikre, at patienter ikke forværres til PS 3.

Topotecan udskilles delvist via nyrerne, og nedsat nyrefunktion kan føre til øget eksponering for topotecan. Der er ikke fastlagt en rekommandation for dosering til patienter, der får oral topotecan og har kreatinin-clearance under 30 ml/min. Anvendelse af topotecan til disse patienter anbefales ikke (se pkt. 4.2).

Et lille antal hepatisk svækkede patienter (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik topotecan $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ intravenøst i fem dage hver tredje uge. En reduktion i clearance af topotecan blev observeret. Der er dog ikke en tilstrækkelig mængde data tilgængelig til at kunne give en anbefaling vedrørende dosering til denne patientgruppe. Der er utilstrækkelig erfaring i brugen af topotecan til patienter med svært nedsat leverfunktion (serumbilirubin $\geq 10 \text{ mg/dl}$). Anvendelse af topotecan til disse patienter anbefales ikke (se pkt. 4.2).

Diarré herunder alvorlig diarré, der kræver hospitalsindlæggelse, er set ved behandling med oral topotecan. Diarré, der relateres til oral topotecan, kan forekomme på samme tid som lægemiddelrelateret neutropeni og dets følger. Kommunikation med patienterne vedrørende disse bivirkninger og om proaktiv behandling af tidlige tegn, samt alle tegn og symptomer på diarré, er vigtig før administration af lægemidlet. Diarré pga. cancerbehandling forbindes med signifikant morbiditet og kan være livstruende. I tilfælde af diarré efter behandling med oral topotecan, anbefales det, at lægerne behandler diarréen aggressivt. Kliniske vejledninger i aggressiv behandling af diarré pga. cancerbehandling omfatter særlige rekommandationer om patientkommunikation, opmærksomhed og erkendelse af de tidlige tegn, anvendelse af midler mod diarré og antibiotika, ændringer i væskeindtag og diæt samt behov for hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.2 og 4.8).

Intravenøs topotecan skal overvejes i følgende kliniske situationer: ukontrolleret emesis, synkeforstyrrelser, ukontrolleret diarré, kliniske tilstande og medicinering, som kan ændre den gastrointestinale motilitet og lægemiddelabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført *in vivo* humane farmakokinetiske interaktionsstudier.

Topotecan hæmmer ikke humane P450-enzymmer (se pkt. 5.2). I et populationsstudie med intravenøs administrationen havde samtidig administration af granisetron, ondansetron, morphin eller kortikosteroider ingen signifikant virkning på farmakokinetikken af total-topotecan (aktiv og inaktiv form).

Topotecan er et substrat for både ABCB1 (P-glycoprotein) og ABCG2 (BCRP). Det er påvist, at hæmmere af ABCB1 og ABCG2 givet sammen med oral topotecan øger eksponeringen af topotecan.

Ciclosporin A (en hæmmer af ABCB1, ABCC1 [MRP-1] og CYP3A4) administreret samtidig med oral topotecan medførte en øget topotecan-AUC til ca. 2 til 2,5 gange kontrolgruppen.

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt for bivirkninger, når oral topotecan administreres samtidig med et lægemiddelstof, der hæmmer ABCB1 eller ABCG2 (se pkt. 5.2).

Når topotecan gives sammen med andre kemoterapeutika, kan det være nødvendigt at reducere dosis af de enkelte lægemidler for at forbedre tolerancen. Ved kombination med platin-baseret kemoterapi er der dog en særlig sekvens-afhængig interaktion, afhængigt af om platin-stoffet gives på dag 1 eller 5 i forhold til topotecan-doseringen. Hvis enten cisplatin eller carboplatin gives på dag 1 for topotecan-doseringen, skal der gives en lavere dosis af begge stoffer for at forbedre tolerancen sammenlignet med den dosis af de enkelte stoffer, der kan gives, hvis platin-stoffet gives på dag 5 for topotecan-doseringen. På nuværende tidspunkt er der ingen begrænsning ved kombination af oral topotecan med andre kemoterapeutika.

Farmakokinetikken for topotecan var generelt uændret, når det blev givet sammen med ranitidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention til mænd og kvinder

Prækliniske studier har vist, at topotecan medfører embryo/fosterdødelighed og misdannelser (se pkt. 5.3). Som for andre cytostatika kan topotecan forårsage fosterskader, hvorfor kvinder i den fertile alder bør rådes til at undgå graviditet, mens de er i behandling med topotecan.

Som med al cytotoxisk kemoterapi skal patienter, der behandles med topotecan, rådes til, at de eller deres partner skal anvende en effektiv præventionsmetode.

Graviditet

Hvis topotecan anvendes under graviditet, eller hvis graviditet indtræder under behandling med topotecan, skal patienten advares om den potentielle risiko for barnet.

Amning

Topotecan er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Selvom det ikke vides, om topotecan udskilles i human brystmælk, skal amning stoppes ved behandlingsstart.

Fertilitet

I reproduktionstoksiske studier med rotter er der ikke set påvirkning af fertilitet hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3). Topotecan er dog som andre cytostatika genotoksisk, og påvirkning af fertiliteten, herunder den mandlige fertilitet, kan ikke udelukkes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Forsigtighed bør dog udvises ved kørsel med motorkøretøj eller ved betjening af maskiner, hvis træthed og asteni vedvarer.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier af monoterapi med oral topotecan til patienter med recidiverende småcellet lungecancer var den dosisbegrænsende toksicitet hæmatologisk. Toksiciteten var forudsigelig og reversibel. Der var ingen tegn på kumulativ hæmatologisk eller non-hæmatologisk toksicitet.

De nævnte hyppigheder for hæmatologiske og non-hæmatologiske bivirkninger er for de bivirkninger, der anses for at have en sammenhæng eller en mulig sammenhæng med behandling med oral topotecan.

Bivirkningerne nævnt herunder er opdelt efter systemorganklasse og absolut hyppighed (alle indberettede hændelser). Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Infektion
Almindelig	Sepsis ¹
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Febril neutropeni, neutropeni (se "Mave-tarm-kanalen"), trombocytopeni, anæmi, leukopeni
Almindelig	Pancytopeni
Ikke kendt	Alvorlig blødning (associeret med trombocytopeni)
Immunsystemet	
Almindelig	Overfølsomhedsreaktion herunder udslæt
Sjælden	Anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi (muligvis alvorlig)
Luftveje, thorax og mediastinum	
Sjælden	Interstitiel lungesygdom (nogle tilfælde har været letale)
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning og diarré (alle muligvis alvorlige), der kan føre til dehydrering (se pkt. 4.2 og 4.4)
Almindelig	Mavesmerter ² , forstoppelse, mucositis, dyspepsi
Ikke kendt	Gastrointestinal perforation
Lever- og galdeveje	
Almindelig	Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Alopeci
Almindelig	Pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Træthed
Almindelig	Asteni, pyreksi, utilpashed
Ikke kendt	Slimhindeinflammation
¹ Dødsfald på grund af sepsis er rapporteret for patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4).	
² Neutropenisk colitis, herunder letal neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4).	

Bivirkningerne ovenfor kan forekomme med større hyppighed hos patienter, som har en dårlig performancestatus (se pkt. 4.4).

Sikkerhedsdata præsenteres ud fra et integreret datagrundlag med 682 patienter med recidiverende lungecancer, som havde fået 2.536 serier med oral topotecan-monoterapi (275 patienter med recidiverende SCLC og 407 med recidiverende ikke-SCLC).

Hæmatologisk

Neutropeni

Alvorlig neutropeni (grad 4 - neutrofilital $< 0,5 \times 10^9/l$) sås hos 32 % af patienterne i 13 % af serierne. Mediantiden til indtræden af alvorlig neutropeni var dag 12 med en medianvarighed på 7 dage. I 34 % af serierne med alvorlig neutropeni var varigheden > 7 dage. Under serie 1 var forekomsten 20 %, under serie 4 var forekomsten 8 %. Infektion, sepsis og febril neutropeni sås hos henholdsvis 17 %, 2 % og 4 % af patienterne. Dødsfald pga. sepsis sås hos 1 % af patienterne. Pancytopeni er rapporteret. Der blev givet vækstfaktorer til 19 % af patienterne i 8 % af serierne (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Alvorlig trombocytopeni (grad 4 - trombocytital $< 10 \times 10^9/l$) sås hos 6 % af patienterne i 2 % af serierne. Mediantiden til indtræden af alvorlig trombocytopeni var dag 15 med en medianvarighed på 2,5 dage. Under 18 % af serierne med alvorlig trombocytopeni var varigheden > 7 dage. Moderat trombocytopeni (grad 3 - trombocytital mellem $10,0$ og $50,0 \times 10^9/l$) sås hos 29 % af patienterne i 14 % af serierne. Der blev givet trombocyttransfusioner til 10 % af patienterne i 4 % af serierne. Der er kun sjældne rapporter om signifikante følger af trombocytopeni herunder fatal tumorblødning.

Anæmi

Moderat til alvorlig anæmi (grad 3 og 4 – Hb $\leq 8,0$ g/dl) sås hos 25 % af patienterne (12 % af serierne). Mediantiden til indtræden af moderat til alvorlig anæmi var dag 12 med en medianvarighed på 7 dage. I 46 % af serierne med moderat til alvorlig anæmi var varigheden > 7 dage. Der blev givet transfusioner af røde blodlegemer til 30 % af patienterne (13 % af serierne). Erythropoietin blev givet til 10 % af patienterne i 8 % af serierne.

Non-hæmatologisk

De mest almindeligt rapporterede non-hæmatologiske bivirkninger, uanset deres årsagssammenhæng, var kvalme (37 %), diarré (29 %), træthed (26 %), opkastning (24 %), alopecia (21 %) og anoreksi (18 %). I alvorlige tilfælde (CTC grad 3/4) rapporteret som relateret/muligvis relateret til administration af topotecan var forekomsten: diarré 5 % (se pkt. 4.4), træthed 4 %, opkastning 3 %, kvalme 3 % og anoreksi 2 %.

Den totale forekomst af lægemiddelrelateret diarré var 22 % herunder 4 % af grad 3 og 0,4 % af grad 4. Lægemiddelrelateret diarré var hyppigere hos patienter ≥ 65 år (28 %) sammenlignet med dem, der var yngre end 65 år (19 %).

Total alopeci relateret/muligvis relateret til administration af topotecan sås hos 9 % af patienterne, og udtalt alopeci relateret/muligvis relateret til administration af topotecan sås hos 11 % af patienterne.

Terapeutiske interventioner forbundet med non-hæmatologiske virkninger omfattede antiemetika, som blev givet til 47 % af patienterne i 38 % af serierne og midler mod diarré, som blev givet til 15 % af patienterne i 6 % af serierne. En 5-HT₃-antagonist blev givet til 30 % af patienterne i 24 % af serierne. Loperamid blev givet til 13 % af patienterne i 5 % af serierne. Mediantiden til indtræden af diarré af grad 2 eller værre var 9 dage.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering er blevet rapporteret hos patienter i behandling med topotecan kapsler (op til 5 gange den anbefalede dosis) og intravenøst topotecan (op til 10 gange den anbefalede dosis). De tegn og symptomer der blev observeret efter overdosering var i overensstemmelse med de kendte bivirkninger forbundet med topotecan (se pkt. 4.8). De primære komplikationer forbundet med overdosering er knoglemarvssuppression og mucositis. Yderligere er forhøjede leverenzymer blevet rapporteret ved overdosering med topotecan intravenøst.

Der findes ikke nogen kendt antidot mod topotecan-overdosering. Yderligere behandling bør være som klinisk indiceret eller efter anbefaling fra Giftlinjen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, plantealkaloider og andre naturprodukter, ATC-kode: L01CE01.

Virkningsmekanisme

Anti-tumor-aktiviteten af topotecan involverer hæmning af topoisomerase-I, et enzym tæt involveret i DNA-replikation, da den eliminerer den torsionale belastning, der opstår foran den bevægelige replikationsgaffel. Topotecan hæmmer topoisomerase-I ved at stabilisere det kovalente kompleks af enzym og strengkløvet DNA, som er et intermediært produkt af den katalytiske mekanisme. Den cellulære følge af topotecans hæmning af topoisomerase-I skyldes proteinassocierede enkeltstrengsbrud på DNA.

Klinisk virkning og sikkerhed

Recidiverende SCLC

I et fase III-studie (studie 478) blev oral topotecan plus best supportive care (BSC) (n = 71) sammenlignet med BSC alene (n = 70) hos patienter, som havde tilbagefald efter 1. linje-behandling (mediantid til progression [TTP] fra 1. linje-behandling: 84 dage for oral topotecan plus BSC, 90 dage for BSC alene), og for hvem gentagelse af behandling med intravenøs kemoterapi ikke var hensigtsmæssig. I oral topotecan plus BSC-gruppen var der en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med gruppen med BSC alene (log-rank $p = 0,0104$). Den ikke-justerede hazard ratio for oral topotecan plus BSC-gruppen i forhold til gruppen med BSC alene var 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Medianoverlevelsen hos patienter behandlet med oral topotecan plus BSC var 25,9 uger (95 % CI: 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uger (95 % CI: 11,1; 18,6) for patienter, der fik BSC alene ($p = 0,0104$).

Patienternes egen rapportering af symptomer vha. ublindede vurderinger viste en klar tendens mod symptomforbedring med oral topotecan plus BSC.

Et fase II-studie (studie 065) og et fase III-studie (studie 396) blev gennemført til vurdering af virkningen af oral topotecan *versus* intravenøs topotecan til patienter, der havde oplevet tilbagefald ≥ 90 dage efter afslutningen af et tidligere behandlingsforløb med kemoterapi (se tabel 1). I patienternes egne rapporteringer vha. en ublinded vurdering på en symptomskala i begge studier var

oral og intravenøs topotecan forbundet med samme symptomlindring hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC.

Tabel 1 Oversigt over overlevelse, responsrate og tid til progression hos SCLC-patienter, der er behandlet med oral eller intravenøs topotecan

	Studie 065		Studie 396	
	Oral topotecan	Intravenøs topotecan	Oral topotecan	Intravenøs topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianoverlevelse (uger) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Responsrate (%) (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)
Forskel i responsrate (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediantid til progression (uger) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = antal behandlede patienter

CI = konfidensinterval

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effektiviteten af oral topotecan er ikke fastlagt for pædiatriske patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Farmakokinetikken af topotecan ved oral administration er vurderet hos cancerpatienter efter administration af 1,2-3,1 mg/m²/dag og 4 mg/m²/dag daglig i 5 dage. Biotilgængeligheden ved oral topotecan (totalt og lakton) hos mennesker er ca. 40 %. Plasmakoncentrationerne af total-topotecan (dvs. lakton og carboxylater) og topotecanlakton (aktive del) når maksimalværdierne efter henholdsvis ca. 2,0 timer og 1,5 timer og falder biekspontielt med en middelterminal halveringstid på ca. 3,0-6,0 timer. Total optagelse (AUC) øges omtrent proportionalt med dosis. Der ses ringe eller ingen akkumulering af topotecan efter gentagen daglig dosering, og der er ingen tegn på ændring i farmakokinetikken efter multiple doser. Prækliniske studier tyder på, at topotecans plasmaproteinbinding er lav (35 %), og fordelingen mellem blodceller og plasma er omtrent homogen.

Biotransformation

En vigtig eliminationsvej for topotecan er hydrolyse af laktonringen, så der dannes ringåbnet carboxylat. Ud over hydrolyse elimineres topotecan overvejende renalt som en mindre komponent, der metaboliseres til N-desmetylm metabolit (SB-209780) og er fundet i plasma, urin og fæces.

Elimination

Overordnet genfinding af topotecan-relateret materiale efter fem daglige topotecandoser var 49-72 % (middel 57 %) af den indgivne orale dosis. Ca. 20 % blev udskilt som uomdannet topotecan og 2 % blev udskilt som N-desmetyltopotecan i urinen. Fæcal eliminering af uomdannet topotecan udgjorde 33 %, mens fæcal eliminering af N-desmetyltopotecan var 1,5 %. Samlet set bidrog N-desmetylm metabolitten i gennemsnit mindre end 6 % (interval 4-8 %) til det lægemiddelstofrelaterede materiale i urin og fæces, som der kunne redegøres for. O-glukuronider af både topotecan og N-desmetyltopotecan er fundet i urinen. Middelmetabolit: det oprindelige plasma-AUC-forhold var

mindre end 10 % for både total-topotecan og topotecanlakton.

In vitro hæmmede topotecan hverken de menneskelige P450-enzymmer CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A eller de menneskelige cytosoliske enzymer dihydroypyrimidin eller xanthinoxidase.

Ved samtidig administration af ABCB1 (P-gp)- og ABCG2 (BCRP)-hæmmeren elacridar (GF120918) ved 100-1.000 mg med oral topotecan, steg $AUC_{0-\infty}$ for topotecanlakton og total-topotecan ca. 2,5 gange (se pkt. 4.5).

Oral administration af ciclosporin A (15 mg/kg), som er en hæmmer af transportørerne ABCB1 (P-gp) og ABCC1 (MRP-1) samt det metaboliserende enzym CYP3A4, indenfor 4 timer efter oral topotecan, forøgede den dosisnormaliserede AUC_{0-24h} ca. 2,0 og 2,5 gange for henholdsvis topotecanlakton og total-topotecan (se pkt. 4.5).

Omfanget af eksponering var den samme efter et måltid med højt fedtindhold og i fastende tilstand, mens t_{max} blev øget fra 1,5 til 3 timer (topotecanlakton) og fra 3 til 4 timer (total-topotecan).

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for oral topotecan er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Krydsanalyse af studiedata tyder på, at eksponeringen for topotecanlakton, den aktive komponent, er højere hos patienter med nedsat nyrefunktion. Det geometriske gennemsnit af topotecanlakton dosis-normaliseret $AUC_{(0-\infty)}$ var hhv. 9,4; 11,1 og 12,0 ng·time/ml hos patienter med kreatinin-clearance over 80 ml/min, 50-80 ml/min og 30-49 ml/min. I denne analyse blev kreatinin-clearance beregnet ved brug af Cockcroft-Gault-metoden. Tilsvarende resultater blev set, når glomerulær filtrationshastighed (ml/min) blev estimeret ved anvendelse af MDRD-formlen korrigeret for patientens vægt. Patienter med kreatinin-clearance > 60 ml/min er blevet inkluderet i virkning/sikkerheds-studier med topotecan. Derfor anses anvendelsen af den normale startdosis til patienter med en let nedsat nyrefunktion at være veletableret (se pkt. 4.2).

Koreanske patienter med nedsat nyrefunktion havde generelt højere eksponering end ikke-asiatiske patienter med samme grad af nedsat nyrefunktion. Den kliniske betydning af dette er uklar. Topotecanlakton dosis-normaliseret $AUC_{(0-\infty)}$ for koreanske patienter var hhv. 7,9; 12,9 og 19,7 ng·time/ml hos patienter med kreatinin-clearance over 80 ml/min, 50-80 ml/min og 30-49 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.4). Der foreligger ingen data fra andre asiatiske patienter med nedsat nyrefunktion.

Køn

Et *cross-study* studie med 217 patienter med fremskredne solide tumorer tyder på, at kønsforskelle ikke påvirkede farmakokinetikken af HYCAMTIN kapsler i et klinisk relevant omfang.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Som følge af dets virkemåde er topotecan genotoksisk over for pattedyrsceller (lymfocytter hos mus og lymfocytter hos mennesker) *in vitro* samt knoglemarvsceller hos mus *in vivo*. Topotecan har også vist sig at forårsage embryo- og fosterdødelighed, når det gives til rotter og kaniner.

I reproduktionstoksiske studier af topotecan til rotter sås ingen virkning på fertilitet hos hverken hanner eller hunner. Hos hunnerne blev dog set super-ovulation og let forhøjet præimplantationstab.

Det karcinogene potentiale af topotecan er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

HYCAMTIN 0,25 mg hårde kapsler

Indhold i kapslen

Hydrogeneret vegetabilsk olie
Glycerolmonostearat

Kapsel

Gelatine
Titandioxid (E171)

Forseglingsskive

Gelatine

Sort blæk

Sort jernoxid (E172)
Shellak
Ethanol, vandfri – For yderligere information se indlægssedlen
Propylenglykol
Isopropylalkohol
Butanol
Ammoniakopløsning, koncentreret
Kaliumhydroxid

HYCAMTIN 1 mg hårde kapsler

Indhold i kapslen

Hydrogeneret vegetabilsk olie
Glycerolmonostearat

Kapsel

Gelatine
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)

Forseglingsskive

Gelatine

Sort blæk

Sort jernoxid (E172)
Shellak
Ethanol, vandfri – For yderligere information se indlægssedlen
Propylenglykol
Isopropylalkohol
Butanol
Ammoniakopløsning, koncentreret
Kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid polyvinylchlorid / polychlorotrifluoroethylen-blister forseget med aluminium / polyethylenterephthalat (PET) / papir-folie. Blisterne er forseget i speciel emballage, så de er utilgængelige for børn.

Hver blister indeholder 10 kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

HYCAMTIN hårde kapsler må ikke åbnes eller knuses.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

HYCAMTIN 0,25 mg hårde kapsler

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg hårde kapsler

EU/1/96/027/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 1996

Dato for seneste fornyelse: 20. november 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

hårde kapsler

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

HYCAMTIN 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
topotecan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Det totale indhold af aktivt stof i hætteglasset giver 1 mg pr. ml af aktivt stof, når rekonstitutionen foretages som anbefalet (se indlægssedlen).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: Vinsyre (E334), mannitol (E421), saltsyre (E507), natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 x 1 mg

5 x 1 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Skal rekonstitueres før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

ADVARSEL: Cytotoksisk præparat, specielle håndteringsinstruktioner (se indlægssedlen).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

1 x 1 mg hætteglas
5 x 1 mg hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

HYCAMTIN 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
topotecan
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 mg hætteglas

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

HYCAMTIN 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
topotecan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Det totale indhold af aktivt stof i hætteglasset giver 1 mg pr. ml af aktivt stof, når rekonstitutionen foretages som anbefalet (se indlægssedlen).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: Vinsyre (E334), mannitol (E421), saltsyre (E507), natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 x 4 mg

5 x 4 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Skal rekonstitueres før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

ADVARSEL: Cytotoksisk præparat, specielle håndteringsinstruktioner (se indlægssedlen).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

1 x 4 mg hætteglas
5 x 4 mg hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

HYCAMTIN 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
topotecan
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

4 mg hætteglas

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 0,25 mg hårde kapsler
topotecan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder topotecanhydrochlorid svarende til 0,25 mg topotecan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler

10 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

HYCAMTIN kapslerne må ikke deles eller knuses.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

ADVARSEL: Cytotoksisk præparat, specielle håndteringsinstruktioner (se indlægssedlen).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/027/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

hycamtin 0,25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 0,25 mg hårde kapsler
topotecan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 1 mg hårde kapsler
topotecan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder topotecanhydrochlorid svarende til 1 mg topotecan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler

10 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

HYCAMTIN kapslerne må ikke deles eller knuses.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

ADVARSEL: Cytotoksisk præparat, specielle håndteringsinstruktioner (se indlægssedlen).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/96/027/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

hycamtin 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 1 mg hårde kapsler
topotecan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Hycamtin 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Hycamtin 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning topotecan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Hycamtin
3. Sådan får du Hycamtin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hycamtin hjælper med til at ødelægge tumorer. Medicinen gives som intravenøs infusion i en vene, på hospitalet af en læge eller en sygeplejerske.

Hycamtin bruges til at behandle:

- **ovariekræft eller småcellet lungekræft**, som er kommet igen efter kemoterapi.
- **fremskreden livmoderhalskræft**, hvor behandling med kirurgi eller stråleterapi ikke er mulig. Ved behandling af livmoderhalskræft gives Hycamtin sammen med et andet lægemiddelstof, der kaldes *cisplatin*.

Din læge vil sammen med dig beslutte, om behandling med Hycamtin er bedre end at fortsætte med den kemoterapibehandling, du tidligere har fået.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Hycamtin

Du må ikke få Hycamtin

- hvis du er allergisk over for topotecan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du ammer.
- hvis dine blodceller er for lave. Din læge vil give dig besked, hvis dette er tilfældet på baggrund af resultaterne fra din seneste blodprøve.

Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden du får denne medicin, skal lægen vide:

- hvis du har nyre- eller leverproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Hycamtin.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Se afsnittet ”Graviditet og amning” nedenfor.
- hvis du planlægger at blive far. Se afsnittet ”Graviditet og amning” nedenfor.

Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Brug af anden medicin sammen med Hycamtin

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også naturlægemidler og medicin, som ikke er købt på recept.

Husk at fortælle lægen, hvis du starter med at tage anden medicin under behandlingen med Hycamtin.

Graviditet og amning

Hycamtin bør ikke gives til gravide kvinder. Et ufødt barn kan blive skadet før, under og lige efter behandlingen. Du skal bruge en effektiv præventionsmetode. Spørg lægen om råd.

Forsøg ikke at blive gravid før lægen siger, at det er sikkert.

Mandlige patienter, som ønsker at blive far, skal spørge lægen til råds om familieplanlægning eller behandling. Hvis din partner bliver gravid under din behandling, skal du straks fortælle det til lægen.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med Hycamtin. Du må ikke begynde at amme igen, før lægen har fortalt dig, at der ikke er nogen risiko forbundet hermed.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hycamtin kan medføre træthed.

Kør ikke bil og brug ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt eller svag.

Hycamtin indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Hvis din læge bruger en saltvandsopløsning til at fortynde Hycamtin med, vil den dosis af natrium, du får, være højere.

3. Sådan får du Hycamtin

Den dosis af Hycamtin, som du vil få, vil blive beregnet af din læge på basis af:

- din kropsstørrelse (overfladeareal målt i kvadratmeter)
- resultaterne af blodprøverne, der er udført inden behandlingens start
- din sygdom.

Den sædvanlige dosis er

- **Ovariecancer eller småcellet lungecancer:** 1,5 mg/m² af kroppens overfladeareal pr. dag. Du vil få behandling en gang daglig i 5 dage. Dette behandlingsmønster vil normalt blive gentaget hver 3. uge.
- **Livmoderhalskræft:** 0,75 mg/m² af kroppens overfladeareal pr. dag. Du vil få behandling en gang daglig i 3 dage. Dette behandlingsmønster vil normalt blive gentaget hver 3. uge.

Ved behandling af livmoderhalskræft gives Hycamtin sammen med et andet lægemiddelstof, der kaldes *cisplatin*. Din læge vil fastlægge den korrekte dosering af *cisplatin*.

Behandlingen kan variere afhængigt af resultaterne af dine blodprøver.

Sådan bruges Hycamtin

En læge eller sygeplejerske vil give dig Hycamtin i din arm som en infusion, der varer omkring 30 minutter.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Tal med lægen

Disse **meget almindelige** bivirkninger kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer**, der får Hycamtin:

- **Tegn på infektion:** Hycamtin kan nedsætte antallet af hvide blodceller og nedsætte din modstandsdygtighed over for infektioner. Dette kan blive livstruende. Symptomerne omfatter:
 - feber
 - alvorlig forværring af din generelle tilstand
 - lokale symptomer såsom ondt i halsen eller urinvejsproblemer (f.eks. en brændende følelse, når du tisser, hvilket kan skyldes en urinvejsinfektion).
- Lejlighedsvis kan stærke mavesmerter, feber og muligvis diarré (sjældent med blod) være tegn på tyktarmsbetændelse (*colitis*).

Denne **sjældne** bivirkning kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**, der får Hycamtin:

- **Betændelseslignende reaktion (inflammation) i lungevævet (*interstitiel lungesygdom*):** Du er mest udsat, hvis du har eksisterende lungesygdom, har fået strålebehandling af dine lunger eller tidligere har fået medicin, der gav skade på lungerne. Symptomer inkluderer:
 - vejrtrækningsproblemer
 - hoste
 - feber.

Kontakt straks lægen, hvis du får nogle af disse symptomer, da indlæggelse på hospital kan være nødvendig.

Meget almindelige bivirkninger

De kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer**, der får Hycamtin:

- Følelse af almen slaphed og træthed (forbigående *blodmangel*). I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at du får en blodtransfusion.
- Usædvanlige blå mærker eller blødninger, der er forårsaget af en nedsættelse i antallet af de celler, som får blodet til at størkne. Dette kan medføre alvorlige blødninger fra relativt små skader så som en lille rift. I sjældne tilfælde kan det resultere i en mere alvorlig blødning. Tal med lægen om, hvordan risikoen for blødninger kan minimeres.
- Vægttab og appetitløshed, udmattelse (træthed), slaphed.
- Kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, forstoppelse.
- Betændelse og sår i mund, på tunge eller gummer.
- Høj kropstemperatur (feber).
- Hårtab.

Almindelige bivirkninger

De kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**, der får Hycamtin:

- Allergi eller *overfølsomhedsreaktioner* (herunder udvikling af udslæt).
- Gulfarvning af huden.
- Utilpashed.
- En kløende fornemmelse.

Sjældne bivirkninger

De kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**, der får Hycamtin:

- Alvorlige allergiske eller *anafylaktiske* reaktioner.
- Hævelser under hud eller slimhinder forårsaget af væskeophobning (*angioødemer*).
- Lette smerter og betændelse på injektionsstedet.
- Kløende udslæt (eller *nældefeber*).

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

Hyppigheden af nogle bivirkninger er ikke kendt (hændelser fra spontane rapporteringer, og hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige data):

- Alvorlige mavesmerter, kvalme, opkastning af blod, sort eller blodig afføring (mulige symptomer på perforering af mave-tarmkanalen).
- Mundsår, synkebesvær, mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré, blodig afføring (mulige tegn og symptomer på betændelse i mundslimhinden, maven og/eller tarmene [slimhindeinflammation]).

Hvis du er i behandling for livmoderhalskræft, kan du få bivirkninger af den anden medicin (cisplatin), som du vil få sammen med Hycamtin. Disse bivirkninger er anført i indlægssedlen for cisplatin.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Efter åbning skal lægemidlet anvendes straks. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og –forhold inden anvendelse brugerens ansvar. Hvis rekonstitution og fortynding udføres under strenge aseptiske forhold (fx i en LAF-bænk), skal lægemidlet anvendes (infusion fuldført) inden for 24 timer, hvis lægemidlet opbevares ved 2 °C - 8 °C efter den første åbning.

Eventuelt ubrugt lægemiddel eller affald bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav til cytotoxisk materiale.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hycamtin indeholder:

- **Aktivt stof:** topotecan. Hvert hætteglas indeholder 1 mg eller 4 mg topotecan (som hydrochlorid).
- **Øvrige indholdsstoffer:** vinsyre (E334), mannitol (E421), saltsyre (E507) og natriumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Hycamtin fås som pulver til koncentrat til opløsning beregnet til intravenøs infusion.

Det findes i pakninger med 1 eller 5 hætteglas; hvert hætteglas indeholder 1 mg eller 4 mg topotecan.

Pulveret skal opløses og fortyndes før infusion.

Pulveret i hætteglasset giver 1 mg aktivt stof pr. ml, såfremt det fortyndes som anbefalet.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktion i rekonstitution, opbevaring og bortskaffelse af Hycamtin

Rekonstitution

Hycamtin 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal rekonstitueres med 1,1 ml vand til injektionsvæsker for at få 1 mg pr. ml topotecan.

Hycamtin 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal rekonstitueres med 4 ml vand til injektionsvæsker for at få 1 mg pr. ml topotecan.

Yderligere fortynding er påkrævet. Det passende volumen af den rekonstituerede opløsning bør fortyndes med **enten** 0,9 % w/v natriumchloridinfusionsvæske **eller** 5 % w/v glucoseinfusionsvæske til en endelig koncentration mellem 25 og 50 mikrogram pr. ml.

Opbevaring af den tilberedte opløsning.

Produktet skal anvendes umiddelbart efter, at det er tilberedt til infusion. Hvis rekonstitutionen foretages under strenge aseptiske forhold, bør Hycamtin infusionen afsluttes inden for 12 timer ved stuetemperatur (eller inden for 24 timer, hvis produktet opbevares ved 2-8 °C).

Håndtering og bortskaffelse

De normale procedurer for omgang med anti-cancer medicin skal følges:

- Personalet skal være uddannet i at rekonstituere lægemidlet.
- Gravide medarbejdere må ikke arbejde med dette lægemiddel.
- Personale, som håndterer dette lægemiddel under rekonstitution, skal bære beskyttelsesdragt herunder maske, briller og handsker.
- Alt udstyr brugt til administration eller rengøring, herunder handsker, bør anbringes i en højrisiko-affaldssæk til forbrænding ved høj temperatur.
- Uforvarende berøring med hud eller øjne skal omgående behandles med rigelige mængder vand.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Hycamtin 0,25 mg hårde kapsler

Hycamtin 1 mg hårde kapsler

topotecan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Hycamtin
3. Sådan skal du tage Hycamtin
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hycamtin hjælper med til at ødelægge tumorer.

Hycamtin bruges til at behandle småcellet lungekræft, som er kommet igen efter kemoterapi.

Din læge vil sammen med dig beslutte, om behandling med Hycamtin er bedre end at fortsætte med den kemoterapibehandling, du tidligere har fået.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Hycamtin

Tag ikke Hycamtin

- hvis du er allergisk over for topotecan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du ammer.
- hvis dine blodceller er for lave. Din læge vil give dig besked, hvis dette er tilfældet på baggrund af resultaterne fra din seneste blodprøve.

Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden du får denne medicin, skal lægen vide:

- hvis du har nyre- eller leverproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Hycamtin.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Se afsnittet "Graviditet og amning" nedenfor.
- hvis du planlægger at blive far. Se afsnittet "Graviditet og amning" nedenfor.

Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Brug af anden medicin sammen med Hycamtin

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også naturlægemidler og medicin, som ikke er købt på recept.

Hvis du også bliver behandlet med ciclosporin A, kan risikoen for at få bivirkninger være større. Du vil blive nøje overvåget, hvis du får begge disse lægemidler.

Husk at fortælle lægen, hvis du starter med at tage anden medicin under behandlingen med Hycamtin.

Graviditet og amning

Hycamtin bør ikke gives til gravide kvinder. Et ufødt barn kan blive skadet før, under og lige efter behandlingen. Du skal bruge en effektiv præventionsmetode. Spørg lægen om råd.

Forsøg ikke at blive gravid før lægen siger, at det er sikkert.

Mandlige patienter, som ønsker at blive far, skal spørge lægen til råds om familieplanlægning eller behandling. Hvis din partner bliver gravid under din behandling, skal du straks fortælle det til lægen.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med Hycamtin. Du må ikke begynde at amme igen, før lægen har fortalt dig, at der ikke er nogen risiko forbundet hermed.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hycamtin kan medføre træthed.

Kør ikke bil og brug ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt eller svag.

Hycamtin indeholder ethanol

Dette lægemiddel indeholder små mængder ethanol (alkohol).

3. Sådan skal du tage Hycamtin

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Kapslen/kapslerne skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller deles.

Den dosis (og antal kapsler) af Hycamtin, som du vil få, vil blive beregnet af din læge på basis af:

- din kropsstørrelse (overfladeareal målt i kvadratmeter)
- resultaterne af blodprøverne, der er udført inden behandlingens start

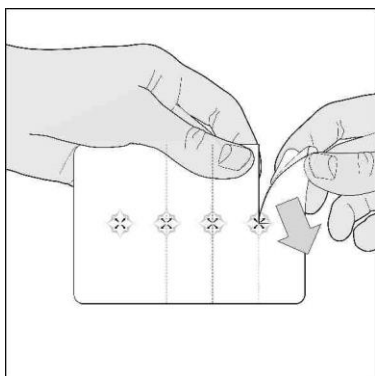
Det anførte antal kapsler skal tages en gang daglig i 5 dage. Kapslerne skal synkes hele.

Hycamtin kapsler må ikke åbnes eller knuses. Hvis en kapsel går i stykker, eller åbner sig, skal du straks vaske hænderne grundigt med vand og sæbe. Hvis du får kapslens indhold i øjet, skal du straks skylle forsigtigt med vand i mindst 15 minutter. Kontakt lægen hvis du får noget i øjet eller oplever en forandring i huden.

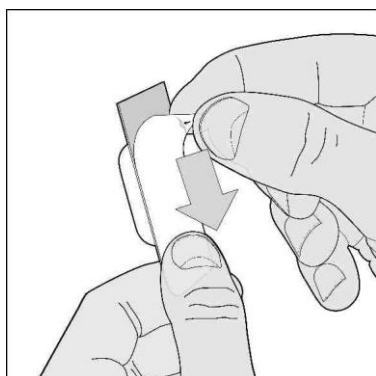
Hvordan får du kapslen ud af emballagen

Kapslerne er indpakket enkeltvis i speciel emballage, så de er utilgængelige for børn.

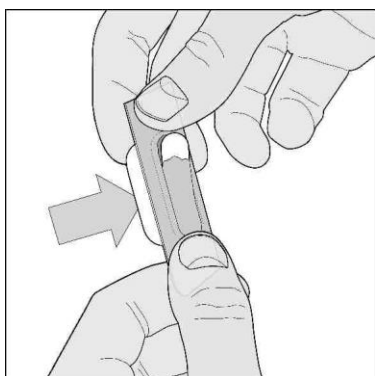
1. **Adskil en kapsel:** Riv langs de perforerede linjer for at adskille en kapsel fra blisterkortet.



2. **Træk det ydre lag af** ved at tage fat i det farvede hjørne.



3. **Tryk kapslen ud** ved forsigtigt at trykke den ene ende gennem folien.



Hvis du har taget for meget Hycamtin

Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget for mange kapsler eller hvis et barn ved et uheld har taget medicinen.

Hvis du har glemt at tage Hycamtin

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du skal blot tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger: Tal med lægen

Disse **meget almindelige** bivirkninger kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer**, der får Hycamtin:

- **Tegn på infektion:** Hycamtin kan nedsætte antallet af hvide blodceller og nedsætte din modstandsdygtighed over for infektioner. Dette kan blive livstruende. Symptomerne omfatter:
 - feber
 - alvorlig forværring af din generelle tilstand
 - lokale symptomer såsom ondt i halsen eller urinvejsproblemer (f.eks. en brændende følelse, når du tisser, hvilket kan skyldes en urinvejsinfektion).
- **Diarré.** Kan være alvorlig. Hvis du får diarré mere end 3 gange på en dag, skal du straks kontakte lægen.
- Lejlighedsvis kan stærke mavesmerter, feber og muligvis diarré (sjældent med blod) være tegn på tyktarmsbetændelse (*colitis*).

Denne **sjældne** bivirkning kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**, der får Hycamtin:

- **Betændelseslignende reaktion (inflammation) i lungevævet (interstitiel lungesygdom):** Du er mest udsat, hvis du har eksisterende lungesygdom, har fået strålebehandling af dine lunger eller tidligere har fået medicin, der gav skade på lungerne. Symptomer inkluderer:
 - vejrtrækningsproblemer
 - hoste
 - feber

Kontakt straks lægen, hvis du får nogle af disse symptomer, da indlæggelse på hospital kan være nødvendig.

Meget almindelige bivirkninger

De kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer**, der får Hycamtin:

- Følelse af almen slaphed og træthed (forbigående *blodmangel*). I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at du får en blodtransfusion.
- Usædvanlige blå mærker eller blødninger, der er forårsaget af en nedsættelse i antallet af de celler, som får blodet til at størkne. Dette kan medføre alvorlige blødninger fra relativt små skader så som en lille rift. I sjældne tilfælde kan det resultere i en mere alvorlig blødning. Tal med lægen om, hvordan risikoen for blødninger kan minimeres.
- Vægttab og appetitløshed, udmattelse (træthed), slaphed.
- Kvalme, opkastning.
- Hårtab.

Almindelige bivirkninger

De kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**, der får Hycamtin:

- Allergi eller *overfølsomhedsreaktioner* (herunder udslæt).
- Betændelse og sår i mund, på tunge eller gummer.
- Høj kropstemperatur (feber).
- Mavesmerter, forstoppelse, fordøjelsesbesvær.
- Utilpashed.
- En kløende fornemmelse.

Ikke almindelige bivirkninger

De kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer**, der får Hycamtin:

- Gulfarvning af huden.

Sjældne bivirkninger

De kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**, der får Hycamtin:

- Alvorlige allergiske eller *anafylaktiske* reaktioner.
- Hævelser under hud eller slimhinder forårsaget af væskeophobning (*angioødemer*).
- Kløende udslæt (eller *nældefeber*).

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

Hyppigheden af nogle bivirkninger er ikke kendt (hændelser fra spontane rapporteringer, og hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige data):

- Alvorlige mavesmerter, kvalme, opkastning af blod, sort eller blodig afføring (mulige symptomer på perforering af mave-tarmkanalen).
- Mundsår, synkebesvær, mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré, blodig afføring (mulige tegn og symptomer på betændelse i mundslimhinden, maven og/eller tarmene [slimhindeinflammation]).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hycamtin indeholder:

- **Aktivt stof:** topotecan. Hver kapsel indeholder 0,25 mg eller 1 mg topotecan (som hydrochlorid).
- **Øvrige indholdsstoffer:** hydrogeneret vegetabilsk olie, glycerolmonostearat, gelatine, titandioxid (E171), samt rød jernoxid (E172) (kun i 1 mg kapsler). Kapslernes prægning er påtrykt med sort blæk som indeholder: Sort jernoxid (E172), shellak, vandfri ethanol, propylenglykol, isopropylalkohol, butanol, koncentreret ammoniakopløsning, kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Hycamtin 0,25 mg kapsler er hvide til gulligt hvide og præget med "Hycamtin" og "0.25 mg".

Hycamtin 1 mg kapsler er pink og præget med "Hycamtin" og "1 mg".

Hycamtin 0,25 mg og 1 mg kapsler findes i pakninger med 10 kapsler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>