

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

HYCAMTIN 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
HYCAMTIN 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

HYCAMTIN 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).

Det totale innholdet av virkestoff i hetteglasset gir 1 mg per ml av virkestoff når det tilberedes som anbefalt.

HYCAMTIN 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid).

Det totale innholdet av virkestoff i hetteglasset gir 1 mg per ml av virkestoff når det tilberedes som anbefalt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Svakt gult til grønnlig pulver.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Topotekan som monoterapi er indisert til behandling av:

- pasienter med metastaserende ovarialkreft etter terapivikt av førstelinjebehandling eller påfølgende behandling.
- pasienter med residiverende småcellet lungekreft (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet (se pkt. 5.1).

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

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

#### Dosering

Når topotekan brukes i kombinasjon med cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet.

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

### Ovarial og småcellet lungekarsinom

#### *Innledende dosering*

Den anbefalte topotekandosen er  $1,5 \text{ mg/m}^2$  per dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i fem påfølgende dager med et tre ukers intervall mellom starten av hver behandlingsskur. Hvis pasienten tåler legemidlet kan behandlingen fortsette til sykdommen progredierer (se pkt. 4.8. og 5.1).

#### *Påfølgende dosering*

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

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

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

Dosen skal reduseres på samme måte dersom blodplateantallet faller under  $25 \times 10^9/l$ . I kliniske studier ble topotekanbehandlingen avbrutt dersom dosen ble redusert til  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  og ytterligere reduksjon av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene.

### Cervikalt karsinom

#### *Innledende dosering*

Anbefalt dosering med topotekan er  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ , administrert som en 30-minutters intravenøs infusjon i tre påfølgende dager (dag 1, 2 og 3). Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på  $50 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ , og skal administreres etter topotekan. Denne kuren gjentas hver 21. dag i seks omganger eller inntil sykdommen progredierer.

#### *Påfølgende dosering*

Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , blodplateantallet er  $\geq 100 \times 10^9/l$  og hemoglobinnivået er  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (etter blodtransfusjon om nødvendig).

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

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

Dosene skal tilsvarende reduseres hvis blodplateantallet faller lavere enn  $25 \times 10^9/l$ .

### Spesielle populasjoner

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Monoterapi (ovarial og småcellet lungekarsinom):

Det mangler erfaring med bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 20 \text{ ml/min}$ ). Bruk av topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Begrensede data tyder på at dosen skal reduseres til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Den anbefalte monoterapidosen av topotekan til pasienter med ovarial eller småcellet lungekarsinom og kreatininclearance mellom 20 og 39 ml/min, er 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dag i fem påfølgende dager.

**Kombinasjonsbehandling (cervikalt karsinom):**

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

*Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Et lite antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble gitt intravenøs topotekan 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag i fem dager hver tredje uke. En reduksjon i topotekan clearance ble observert. Det er imidlertid utilstrekkelige data tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Det mangler erfaring med bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) som følge av cirrhose. Bruk av topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

*Pediatrik populasjon*

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Amming (se pkt. 4.6).
- Alvorlig benmargssuppresjon før start av første kur, bekreftet med baseline-nøytrofilantall < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l og/eller blodplateantall på < 100 x 10<sup>9</sup>/l.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

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

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

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

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

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

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

Det mangler erfaring når det gjelder bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatin clearance < 20 ml/min) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin  $\geq$  10 mg/dl) på grunn av cirrhose. Bruk av topotekan anbefales ikke til disse pasientgruppene (se pkt. 4.2).

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med topotekan intravenøst ved 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

#### Hycamtin inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis en saltvannsuppløsning (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning) brukes til fortykning av Hycamtin før administrering, vil imidlertid natriumdosen bli høyere.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen humane farmakokinetiske interaksjonsstudier har blitt utført *in vivo*.

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

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

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

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

Som med all cytotoksisk kjemoterapi, må pasienter som behandles med topotekan rådes til at de eller parteneren må bruke sikker prevensjon.

## Graviditet

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

## Amming

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

## Fertilitet

I reproduksjonstoksikologistudier er det ikke sett toksisitet på fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3). Som med andre cytotoxiske legemidler, kan det allikevel ikke utelukkes at topotekan kan gi gentoksiske effekter på fertilitet, også mannlig fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

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

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

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

De integrerte sikkerhetsdata for topotekan som monoterapi er presentert nedenfor.

Bivirkningene er listet nedenfor etter organklassesystem og absolutt frekvens (alle rapporterte tilfeller). Frekvensene er definert som: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige	Infeksjon
Vanlige	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige	Febril nøytropeni, nøytropeni (se "Gastrointestinale sykdommer"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanlige	Pancytopeni
Ikke kjent	Alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)

<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett
Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige	Anoreksi (som kan være alvorlig)
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Sjeldne	Interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), forstoppelse, abdominale smerter <sup>2</sup> , mukositt
Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige	Hyperbilirubinemi
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige	Alopesi
Vanlige	Kløe
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige	Feber, asteni, fatigue
Vanlige	Utmattelse
Svært sjeldne	Ekstravasasjon <sup>3</sup>
Ikke kjent	Slimhinnebetennelse
<sup>1</sup> Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4)	
<sup>2</sup> Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4)	
<sup>3</sup> Reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi	

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

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

### Hematologiske

#### Nøytropeni

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

#### Trombocytopeni

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

#### Anemi

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

## Ikke-hematologiske

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

Lette magesmerter ble rapportert hos 4 % av pasientene.

Fatigue ble observert hos ca. 25 % og asteni hos ca. 16 % av pasientene som fikk topotekan. Insidensen av både alvorlig (Grad 3 eller 4) fatigue og asteni var 3 %.

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

Andre alvorlige hendelser som ble rapportert som relaterte eller mulig relaterte til topotekanbehandling var anoreksi (12 %), utmattelse (3 %) og hyperbilirubinemi (1 %).

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

## Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, ATC-kode: L01C E01.

#### Virkningsmekanisme

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



## Klinisk effekt og sikkerhet

### Residiverende ovarialkreft

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

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

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

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

### Residiverende SCLC

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

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

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

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

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

N = totalt antall behandlede pasienter.

KI = konfidensintervall.

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

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

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

#### Cervikalt karsinom

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

**Tabell 2. Resultater fra studie GOG-0179**

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

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

#### Pediatrik populasjon

Selv om topotekan også er blitt undersøkt hos pediatrike pasienter, er kun begrensede data vedrørende effekt og sikkerhet tilgjengelige.

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

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

### Eliminasjon

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

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

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

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt leverfunksjon

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

Plasmaclearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 41-60 ml/min) ble redusert til ca. 67 % sammenlignet med kontrollgruppen. Distribusjonsvolumet ble redusert noe og halveringstiden økte kun med 14 %. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon reduserte

topotekan plasmaclearance til 34 % av verdien hos kontrollgruppens pasienter. Den gjennomsnittlige halveringstiden økte fra 1,9 timer til 4,9 timer.

#### Alder/vekt

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

#### Pediatrisk populasjon

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

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

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke kjent.

### **6.3 Holdbarhet**

*Hetteglass*  
3 år

#### *Rekonstituerte og fortynnende oppløsninger*

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

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### HYCAMTIN 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Type I flint hetteglass, med grå butylgummipropp og aluminiumsforsegling med avtakbart plastlokk inneholdende 1 mg topotekan.

HYCAMTIN 1 mg finnes i pakninger med 1 hetteglass og 5 hetteglass.

### HYCAMTIN 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Type I flint hetteglass, med grå butylgummipropp og aluminiumsforsegling med avtakbart plastlokk inneholdende 4 mg topotekan.

HYCAMTIN 4 mg finnes i pakninger med 1 hetteglass og 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

### HYCAMTIN 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Innholdet i HYCAMTIN 1 mg hetteglasset skal rekonstitueres med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Fordi hetteglasset inneholder 10 % overskudd vil den rekonstituerte oppløsningen være klar, farget gul til gulgrønn og inneholde 1 mg topotekan pr. ml. Videre fortynning av det passende volumet av den rekonstituerte oppløsningen med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml.

### HYCAMTIN 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Innholdet i HYCAMTIN 4 mg hetteglasset skal rekonstitueres med 4 ml vann til injeksjonsvæsker. Fordi hetteglasset inneholder 10 % overskudd vil den rekonstituerte oppløsningen være klar, farget gul til gulgrønn og inneholde 1 mg topotekan pr. ml. Videre fortynning av det passende volumet av den rekonstituerte oppløsningen med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml.

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

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

HYCAMTIN 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/96/027/004

EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

EU/1/96/027/001

EU/1/96/027/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 1996

Dato for siste fornyelse: 20. november 2006

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler

HYCAMTIN 1 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 0,25 mg topotekan (som hydroklorid).

### HYCAMTIN 1 mg harde kapsler

Hver kapsel inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

### HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler

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

### HYCAMTIN 1 mg harde kapsler

Kapslene er opak, rosa og preget med "HYCAMTIN" og "1 mg".

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

#### Dosering

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

#### Innledende dosering

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

Kapselen(e) må svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.



Hycamtin kapsler kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

#### Påfølgende dosering

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

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

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i syv dager eller lenger, eller har alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon, eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, skal dosen reduseres med  $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  til  $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  (eller senere redusert til  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  hvis nødvendig).

Dosen skal reduseres på samme måte dersom blodplateantallet faller under  $25 \times 10^9/l$ . I kliniske studier ble topotekanbehandlingen avbrutt dersom dosen måtte reduseres til  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ .

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

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

#### Spesielle populasjoner

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

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

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

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

##### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

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

##### *Pediatrik populasjon*

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

##### *Eldre*

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Amming (se pkt. 4.6).
- Alvorlig benmargssuppresjon før start av første kur, bekreftet med baseline-nøytrofilantall  $< 1,5 \times 10^9/l$  og/eller blodplateantall på  $< 100 \times 10^9/l$ .

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

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

Topotekan blir delvis eliminert renalt og nedsatt nyrefunksjon kan føre til økt eksponering av topotekan. Doseanbefalinger er ikke etablert for pasienter som får oral topotekan og som har kreatininclearance mindre enn 30 ml/min. Bruk av topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med topotekan intravenøst ved 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen. Erfaring mangler for bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl). Bruk av topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

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

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

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen humane farmakokinetiske interaksjonsstudier har blitt utført *in vivo*.

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

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

Når cyclosporin A (en hemmer av ABCB1, ABCC1 [MRP-1], og CYP3A4) ble administrert sammen med oral topotekan, ble AUC for topotekan økt med omtrent 2–2,5 ganger.

Pasienter bør overvåkes nøye for bivirkninger når oral topotekan administreres sammen med en substans som er kjent for å hemme ABCB1 eller ABCG2 (se pkt. 5.2).

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

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

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

Som med all cytotoxiske kjemoterapi, må pasienter som behandles med topotekan rådes til at de eller parteneren må bruke sikker prevensjon.

### Graviditet

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

### Amming

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

### Fertilitet

I reproduksjonstoksikologi-studier er det ikke sett toksisitet på fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3). Som med andre cytotoxiske legemidler, kan det allikevel ikke utelukkes at topotekan kan gi gentoksiske effekter på fertilitet, også mannlig fertilitet.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

#### 4.8 Bivirkninger

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

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

Bivirkningene er listet nedenfor etter organklassesystem og absolutt frekvens (alle rapporterte tilfeller). Frekvensene er definert som: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene sortert synkende etter alvorlighetsgrad.

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige	Infeksjon
Vanlige	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige	Febril nøytopeni, nøytopeni (se "Gastrointestinale sykdommer"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanlige	Pancytopeni
Ikke kjent	Alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett
Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige	Anoreksi (som kan være alvorlig)
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Sjeldne	Interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), som kan føre til dehydrering (se pkt. 4.2 og 4.4)
Vanlige	Abdominale smerter <sup>2</sup> , forstoppelse, mukositt, dyspepsi
Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige	Hyperbilirubinemi
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige	Alopesi
Vanlige	Kløe
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige	Fatigue
Vanlige	Asteni, feber, utmattelse
Ikke kjent	Slimhinnebetennelse
<sup>1</sup> Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4)	
<sup>2</sup> Nøytopen kolitt, inkludert fatal nøytopen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytopeni (se pkt. 4.4)	

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

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

### Hematologisk

#### Nøytropeni

Alvorlig nøytropeni (Grad 4 – nøytrofil tall  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) oppstod hos 32 % av pasientene i 13 % av kurene. Mediantiden for utvikling av alvorlig nøytropeni var 12 dager og medianvarigheten var 7 dager. I 34 % av kurene med alvorlig nøytropeni var varigheten  $> 7$  dager. Ved kur 1 var insidensen 20 %, og ved kur 4 var insidensen 8 %. Noen pasienter fikk infeksjon (17 %), sepsis (2 %) og febril nøytropeni (4 %). 1 % av pasientene døde på grunn av sepsis. Pancytopeni er rapportert. Vekstfaktorer ble administrert til 19 % av pasientene i 8 % av kurene.

#### Trombocytopeni

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

#### Anemi

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

### Ikke-hematologiske

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

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

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

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

## Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, ATC-kode: L01C E01

#### Virkningsmekanisme

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

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Residiverende SCLC

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

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

En fase II studie (Studie 065) og en fase III studie (Studie 396) ble utført for å evaluere effekten av oral topotekan versus intravenøs topotekan hos pasienter som hadde tilbakefall  $\geq 90$  dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egen-rapporter i en ublindet

symptomskala vurdering i disse to studiene, ble oral og intravenøs topotekan assosiert med liknende symptomlindring hos pasienter med residiverende, sensitiv SCLC.

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

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

N = totalt antall behandlede pasienter.

KI = konfidensintervall.

#### *Pedriatisk populasjon*

Sikkerheten og effekten av oral topotekan hos barn er ikke etablert.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

En viktig eliminasjonsmåte for topotekan er hydrolyse av laktonringen slik at det dannes et karboksylat med åpen ring. Bortsett fra hydrolyse elimineres topotekan renalt, men en liten andel som metaboliseres til N-desmetyl metabolitten (SB-209780) som gjenfinnes i plasma, urin og feces.

### Eliminasjon

Totalt ble 49-72 % (gjennomsnittlig 57 %) av den administrerte orale topotekandosen gjenfunnet som legemiddelrelatert materiale etter fem daglige doser. Cirka 20 % ble utskilt som total topotekan og 2 % ble utskilt som N-desmetyl-topotekan i urinen. Fekal eliminering av total topotekan utgjorde 33 %, mens 1,5 % av N-desmetyl-topotekan ble eliminert fekal. Til sammen utgjorde N-desmetyl metabolitten i gjennomsnitt mindre enn 6 % (mellom 4-8 %) av de totale topotekan-relaterte forbindelsene i urin og feces. O-glukuronider av både topotekan og N-desmetyl-topotekan er

identifisert i urin. Gjennomsnittlig hovedmetabolitt: modersubstansens plasma AUC ratio var mindre enn 10 % for både total topotekan og topotekanlakton.

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

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

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

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

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt leverfunksjon

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

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

Koreanske pasienter med redusert nyrefunksjon hadde generelt høyere eksponering enn ikke-asiatiske pasienter med lik grad av redusert nyrefunksjon. Den kliniske signifikansen av dette er uklar.

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

#### Kjønn

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisisk for mammalske celler (lymfoceller hos mus og humane lymfocytter) *in vitro* samt benmargceller hos mus *in vivo*. Topotekan viste også embryoføtal letalitet når det ble gitt til rotte og kanin.

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

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.



## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpstoffer

#### HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler

##### Kapselinnhold

Hydrogenert vegetabilsk olje  
Glycerolmonostearat

##### Kapselskall

Gelatin  
Titandioksid (E171)

##### Forseglingsband

Gelatin

##### Sort blekk

Sort jernoksid (E172)  
Skjellakk  
Vannfri etanol – se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon  
Propylenglykol  
Isopropanol  
Butanol  
Konsentrert ammoniakk løsning  
Natriumhydroksid

#### HYCAMTIN 1 mg harde kapsler

##### Kapselinnhold

Hydrogenert vegetabilsk olje  
Glycerolmonostearat

##### Kapselskall

Gelatin  
Titandioksid (E171)  
Rødt jernoksid (E172)

##### Forseglingsband

Gelatin

##### Sort blekk

Sort jernoksid (E172)  
Skjellakk  
Vannfri etanol – se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon  
Propylenglykol  
Isopropanol  
Butanol  
Konsentrert ammoniakk løsning  
Natriumhydroksid

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar blisteret i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blister av hvit polyvinylklorid / polyklortrifluoretylen forseglet med folie av aluminium / polyetylenterephtalat (PET) / papir. Blisteret har en barnesikker forsegling som må dras av før kapselen kan trykkes ut.

Hvert blister inneholder 10 kapsler.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

HYCAMTIN kapsler skal ikke åpnes eller knuses.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg harde kapsler

EU/1/96/027/007

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 1996

Dato for siste fornyelse: 20. november 2006

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

#### Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

#### Harde kapsler

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

HYCAMTIN 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
topotekan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også: vinsyre (E334), mannitol (E421), saltsyre (E507), natriumhydroksid.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 x 1 mg

5 x 1 mg

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Intravenøs bruk.

Rekonstitueres før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

ADVARSEL: Cystostatikum, følg instruksene for håndtering (se pakningsvedlegget).

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/027/005

1 x 1 mg hetteglass

EU/1/96/027/004

5 x 1 mg hetteglass

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

HYCANTIN 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
topotekan  
i.v. bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 mg hetteglass

**6. ANNET**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE EMBALLASJE**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

HYCAMTIN 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
topotekan

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også: vinsyre (E334), mannitol (E421), saltsyre (E507), natriumhydroksid.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 x 4 mg

5 x 4 mg

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Intravenøst bruk.

Rekonstitueres før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

ADVARSEL: Cytostatikum, følg instruksene for håndtering (se pakningsvedlegget).

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/027/003

1 x 4 mg hetteglass

EU/1/96/027/001

5 x 4 mg hetteglass

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

HYCAMTIN 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
topotekan  
i.v. bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. HOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

4 mg hetteglass

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE EMBALLASJE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler  
topotekan

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder topotekanhydroklorid tilsvarende 0,25 mg topotekan.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler

10 kapsler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

HYCAMTIN kapsler skal ikke åpnes eller knuses.

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar blisteret i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

ADVARSEL: Cytostatikum, følg instruksene for håndtering (se pakningsvedlegget).

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/027/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

hycamtin 0,25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

HYCAMTIN 0,25 mg harde kapsler  
topotekan

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE EMBALLASJE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

HYCAMTIN 1 mg harde kapsler  
topotekan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder topotekanhydroklorid tilsvarende 1 mg topotekan.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler

10 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

HYCAMTIN kapsler skal ikke åpnes eller knuses.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevar blisteret i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

ADVARSEL: Cytostatikum, følg instruksene for håndtering (se pakningsvedlegget).

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/96/027/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

hycamtin 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

HYCAMTIN 1 mg harde kapsler  
topotekan

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Hycamtin 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**  
**Hycamtin 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**  
topotekan

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

### **1. Hva Hycamtin er og hva det brukes mot**

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

**Hycamtin brukes til å behandle:**

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

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

### **2. Hva du må vite før du får Hycamtin**

**Bruk ikke Hycamtin**

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

Informert legen din hvis noe av dette gjelder deg.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Hycamtin:

- om du har nyre- eller leverproblemer. Hycamtin-dosen må da kanskje justeres.
- om du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Se avsnittet "Graviditet og amming".
- om du planlegger å bli far til et barn. Se avsnittet "Graviditet og amming".

Informert legen din hvis noe av dette gjelder deg.

### **Andre legemidler og Hycamtin**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også plantebaserte legemidler eller andre reseptfrie legemidler.

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

### **Graviditet og amming**

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

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

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Hycamtin inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis legen bruker en saltvannsoppløsning til å fortynne Hycamtin, vil natriumdosen du får bli høyere.

## **3. Hvordan du bruker Hycamtin**

Den dosen av Hycamtin som du behandles med, vil bli beregnet av legen din basert på:

- din kroppsstørrelse (overflateareal, målt i kvadratmeter)
- resultater av blodprøver tatt før behandlingen
- hvilken sykdom du behandles for

### **Vanlig dosering**

- **Ved eggstokkreft og småcellet lungekreft:** 1,5 mg per kvadratmeter av kroppsoverflatearealet per dag. Du vil få behandling én gang om dagen i 5 dager. Behandlingskuren vil vanligvis bli gjentatt hver 3. uke.
- **Ved livmorhalskreft:** 0,75 mg per kvadratmeter av kroppsoverflatearealet per dag. Du vil få behandling én gang om dagen i 3 dager. Behandlingskuren vil vanligvis bli gjentatt hver 3. uke.  
**Ved behandling av livmorhalskreft,** gis Hycamtin i kombinasjon med et annet legemiddel kalt *cisplatin*. Legen din vil informere deg om riktig dose *cisplatin*.

Behandlingsplanen kan variere, avhengig av resultatene av dine regelmessige blodprøver.

### **Hvordan Hycamtin gis**

En lege eller sykepleier vil gi deg Hycamtin som en infusjon i armen din som vil vare ca. 30 minutter.

#### 4. Mulige bivirkninger

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

##### **Alvorlige bivirkninger: informer legen din om disse**

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

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

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

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

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

##### **Svært vanlige bivirkninger**

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

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

##### **Vanlige bivirkninger**

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

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

##### **Sjeldne bivirkninger**

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

- Alvorlige allergiske eller *anafylaktiske* reaksjoner
- Opphovning på grunn av væskeansamling (*angioødem*)
- Milde smerter og betennelse på injeksjonsstedet
- Kløende utslett (eller *elveblest*)

### **Bivirkninger som kan forekomme hos et ukjent antall personer**

Hyppigheten av noen bivirkninger er ikke kjent (hendelser fra spontane rapporter eller hyppigheten kan ikke fastsettes ut ifra tilgjengelige data):

- Alvorlige magesmerter, kvalme, oppkast av blod, svart eller blodig avføring (mulige symptomer på gastrointestinal perforasjon).
- Munnsår, svelgevaner, magesmerter, kvalme, oppkast, diaré, blodig avføring (mulige tegn og symptomer på betennelse i slimhinnene i munnen, mage og/eller tarm [slimhinneinflammasjon]).

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

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt **lege eller apotek** dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Hycamtin**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Legemidlet skal brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar. Hvis utblanding og fortynning utføres under strenge aseptiske forhold (f.eks. i en LAF-benk), skal legemidlet brukes (infusjonen fullføres) innen 24 timer dersom det oppbevares ved 2 °C – 8 °C etter den første punkteringen av hetteglasset.

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav til cytotoxisk materiale.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Hycamtin**

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

### **Hvordan Hycamtin ser ut og innholdet i pakningen**

Hycamtin kommer i pulverform til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder enten 1 eller 5 hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 1 mg eller 4 mg topotekan.

Pulveret må løses opp og fortynnes før infusjon.

Pulveret i hetteglasset tilsvarer 1 mg per ml av virkestoff når det blandes ut som anbefalt.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenia



**Tilvirker**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

### **Instruksjon om rekonstituering, oppbevaring og destruksjon av Hycamtin**

#### **Rekonstituering**

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

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

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

#### **Oppbevaring av klargjort oppløsning**

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter det er klargjort til infusjon. Hvis rekonstitueringen er utført under strenge aseptiske forhold, kan infusjonen med Hycamtin avsluttes innen 24 timer dersom det oppbevares ved 2 °C - 8 °C).

#### **Håndtering og destruksjon**

Normal prosedyre for riktig håndtering og destruering av cytostatika skal overholdes:

- Personalet skal være opplært i å rekonstituere legemidlet.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personell som håndterer dette legemidlet under rekonstitueringen skal bruke beskyttelsesklær, inklusive maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkludert hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Hycamtin 0,25 mg harde kapsler**

### **Hycamtin 1 mg harde kapsler**

topotekan

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Hycamtin er og hva det brukes mot**

Hycamtin hjelper til med å bryte ned svulster.

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

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

#### **2. Hva du må vite før du bruker Hycamtin**

##### **Bruk ikke Hycamtin**

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

**Informér legen din** hvis noe av dette gjelder deg.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Hycamtin:

- om du har nyre- eller leverproblemer. Hycamtin-dosen må da kanskje justeres.
- om du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Se avsnittet ”Graviditet og amming”.
- om du planlegger å bli far til et barn. Se avsnittet ”Graviditet og amming”.

**Informér legen din** hvis noe av dette gjelder deg.

### **Andre legemidler og Hycamtin**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også plantebaserte legemidler eller andre reseptfrie legemidler.

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

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

### **Graviditet og amming**

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

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

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Hycamtin inneholder etanol**

Dette legemidlet inneholder små mengder etanol (alkohol).

## **3. Hvordan du bruker Hycamtin**

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

Kapslen(e) må svelges hele, og må ikke tygges, knuses eller deles.

Den dosen (og antall kapsler) av Hycamtin som du behandles med, vil bli beregnet av legen din basert på:

- din kroppsstørrelse (overflateareal, målt i kvadratmeter)
- resultater av blodprøver tatt før behandlingen

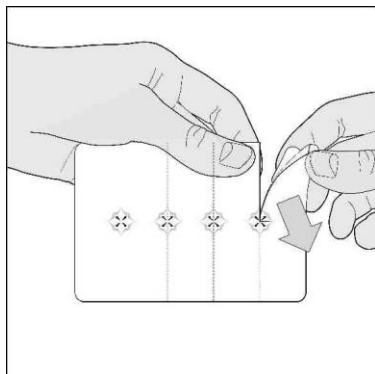
Det antallet kapsler legen har bestemt må svelges hele, én gang daglig i 5 dager.

**Hycamtin kapsler skal ikke åpnes eller knuses.** Dersom kapslene er punktert eller lekker, må du straks vaske hendene grundig med såpe og vann. Dersom du får kapselinnholdet i øynene, må du skylle øynene straks med en forsiktig strøm av vann i minst 15 minutter. Kontakt lege hvis du får kapselinnholdet på øyet eller hvis du opplever hudreaksjoner etter at kapselinnholdet har vært i kontakt med hud.

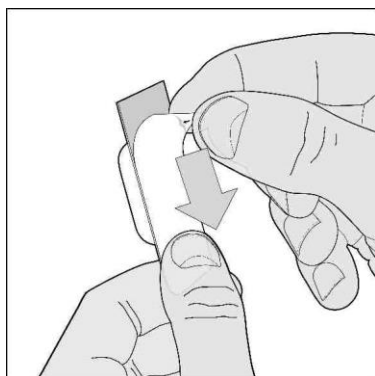
### Hvordan du tar ut en kapsel

Disse kapslene leveres i en spesiell barnesikker emballasje.

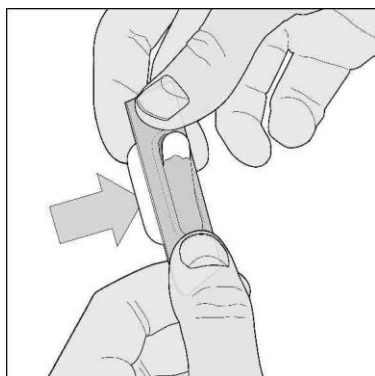
1. **Frigjør én kapsel:** riv langs perforeringen for å separere én kapsel fra remsen.



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



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



### Dersom du tar for mye av Hycamtin

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du har tatt for mange kapsler eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell.

### Dersom du har glemt å ta Hycamtin

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose som planlagt.

#### 4. Mulige bivirkninger

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

##### **Alvorlige bivirkninger: informer legen din om disse**

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

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

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

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

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

##### **Svært vanlige bivirkninger**

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

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

##### **Vanlige bivirkninger**

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

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

##### **Mindre vanlige bivirkninger**

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

- Gulhet i huden



### Sjeldne bivirkninger

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

- Alvorlige allergiske eller *anafylaktiske* reaksjoner
- Opphovning på grunn av væskeansamling (*angioødem*)
- Kløende utslett (eller *elveblest*)

### Bivirkninger som kan forekomme hos et ukjent antall personer

Hyppigheten av noen bivirkninger er ikke kjent (hendelser fra spontane rapporter eller hyppigheten kan ikke fastsettes ut ifra tilgjengelige data):

- Alvorlige magesmerter, kvalme, oppkast av blod, svart eller blodig avføring (mulige symptomer på gastrointestinal perforasjon).
- Munnsår, svelgevansker, magesmerter, kvalme, oppkast, diaré, blodig avføring (mulige tegn og symptomer på betennelse i slimhinnene i munnen, mage og/eller tarm [slimhinneinflammasjon]).

### Melding av bivirkninger

Kontakt **lege eller apotek** dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Hycamtin

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar blisteret i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Hycamtin

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

### Hvordan Hycamtin ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Hycamtin 0,25 mg og 1 mg kapsler finnes i pakninger som inneholder 10 kapsler.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90  
43056 San Polo di Torrile  
Parma  
Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).