

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).

Det totala innehållet av aktiv substans i injektionsflaskan ger 1 mg per ml aktiv substans vid beredning enligt rekommendation.

HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 4 mg topotekan (som hydroklorid).

Det totala innehållet av aktiv substans i injektionsflaskan ger 1 mg per ml aktiv substans vid beredning enligt rekommendation.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Ljusbult till grönaktigt pulver

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Topotekan som monoterapi är indicerat för behandling av:

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

När topotekan används tillsammans med cisplatin ska fullständig förskrivarinformation för cisplatin beaktas.

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

### Ovarial- och småcellig lungcancer

#### *Initial dosering*

Den rekommenderade topotekandosen är  $1,5 \text{ mg/m}^2$  kroppsytta per dygn, given som intravenös infusion under 30 minuter en gång dagligen under fem på varandra följande dagar, med tre veckors intervall från starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortgå tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

#### *Fortsatt dosering*

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

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

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) under sju dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten p.g.a. neutropeni ska dosen reduceras med  $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$  till  $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$  (eller därefter om så krävs ned till  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ ).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under  $25 \times 10^9/l$ . I kliniska studier avbröt man topotekanbehandlingen om dosen reducerats till  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$  och ytterligare reduktion av dosen var nödvändig för att hantera biverkningarna.

### Cervixcancer

#### *Initial dosering*

Den rekommenderade dosen av topotekan är  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$  givet som en 30 minuters intravenös infusion på dag 1, 2 och 3. Cisplatin ges som en intravenös infusion på dag 1 med dosen  $50 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ , efter topotekandosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i sex omgångar eller till progredierande sjukdom.

#### *Fortsatt dosering*

Topotekan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocytantalet är  $\geq 100 \times 10^9/l$  och hemoglobinnivån är  $\geq 90 \text{ g/l}$  (efter transfusion om så erfordras).

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

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) under sju dagar eller mer, eller får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten p.g.a. neutropeni, ska dosen reduceras med 20 % till  $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$  för de följande behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till  $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ ).

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

### Särskilda patientgrupper

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Monoterapi (ovarial- och småcellig lungcancer):

Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användning av topotekan hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 20 \text{ ml/min}$ ). Användning av topotekan rekommenderas inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den rekommenderade monoterapidosen av topotekan till patienter med ovarial- eller småcellig lungcancer som har ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dygn under fem dagar i följd.

**Kombinationsterapi (cervixcancer):**

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

*Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dygn intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotekan till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin  $\geq 10$  mg/dl) på grund av cirros. Topotekan rekommenderas inte för användning till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

*Pediatrik population*

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Topotocan måste beredas och spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Allvarlig benmärgsdepression innan första kuren påbörjas med neutrofilantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  vid baseline och/eller trombocytantal  $< 100 \times 10^9/l$ .

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

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

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

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

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

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

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotekan till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min) eller kraftigt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin  $\geq$ 10 mg/dl) på grund av cirros. Användning av topotekan rekommenderas inte till dessa patientgrupper (se avsnitt 4.2).

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dygn intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

#### Hycamtin innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Om en saltlösning (natriumklorid, lösning 9 mg/ml) används för att späda Hycamtin innan administrering blir dock natriumdosen högre.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

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

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

När topotekan (0,75 mg/m<sup>2</sup>/dygn 5 dagar i följd) och cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>/dygn dag 1) gavs till 13 patienter med ovarialcancer noterades en lätt ökning av AUC (12 %, n = 9) och C<sub>max</sub> (23 %, n = 11) dag 5. Att denna ökning skulle ha någon klinisk relevans anses osannolikt.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Topotekan har visats orsaka embryofetal mortalitet och missbildningar i prekliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom med andra cytostatika kan topotekan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotekan.

Liksom med all cytostatika måste patienter som behandlas med topotekan rådas att de eller deras partner använder ett effektivt preventivmedel.

## Graviditet

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

## Amning

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

## Fertilitet

Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har iakttagits i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor (se avsnitt 5.3). Liksom andra cytostatika är topotekan emellertid genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör dock iaktas vid framförande av fordon och användning av maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

### **4.8 Biverkningar**

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

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

Ytterligare biverkningar sågs när topotekan gavs i kombination med cisplatin. Dessa händelser sågs dock för cisplatin i monoterapi och kunde inte tillskrivas topotekan. För en fullständig lista över biverkningar associerade med användning av cisplatin, se forskrivarinformationen för cisplatin.

Integrerade säkerhetsdata för topotekan i monoterapi presenteras nedan.

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

Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga	Infektion
Vanliga	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga	Febril neutropeni, neutropeni (se "Magtarmkanalen"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanliga	Pancytopeni
Ingen känd frekvens	Svår blödning (i samband med trombocytopeni)
<b>Immunsystemet</b>	
Vanliga	Överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria

<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	Anorexi (vilken kan vara allvarlig)
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), förstoppning, buksmärta <sup>2</sup> , mukosit
Ingen känd frekvens	Gastrointestinal perforation
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga	Hyperbilirubinemi
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga	Alopeci
Vanliga	Klåda
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Feber, asteni, trötthet
Vanliga	Sjukdomskänsla
Mycket sällsynta	Extravasation <sup>3</sup>
Ingen känd frekvens	Inflammation i slemhinnor
<sup>1</sup> Dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.4)	
<sup>2</sup> Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4).	
<sup>3</sup> Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt speciell behandling.	

De biverkningar som anges ovan kan förekomma med en högre frekvens hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

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

### Hematologiska

#### Neutropeni

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

#### Trombocytopeni

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

#### Anemi

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

## Icke-hematologiska

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

Lätta buksmärter rapporterades hos 4 % av patienterna.

Trötthet sågs hos ungefär 25 % och asteni hos 16 % av patienterna vid topotekanbehandling. Incidensen av allvarlig (grad 3 eller 4) trötthet och asteni var i båda fallen 3 %.

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

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

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

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## **4.9 Överdoser**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, växtalkaloider och andra naturprodukter, ATC-kod: L01CE01.

#### Verkningsmekanism

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



## Klinisk effekt och säkerhet

### Recidiverande ovarialcancer

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

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

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

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

### Recidiverande SCLC

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

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

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

### **Tabell 1. Sammanfattning av överlevnad, behandlingsvar och tid till progression hos**

## SCLC-patienter behandlade med oralt eller intravenöst topotekan

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

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = konfidensintervall.

I en annan randomiserad fas III-studie som jämförde intravenös (i.v.) topotekan med cyklofosamid, doxorubicin och vinkristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var total response rate 24,3 % för topotekan jämfört med 18,3 % för CAV-gruppen. Mediantid till progression var jämförbar mellan de två grupperna (13,3 veckor respektive 12,3 veckor). Mediantid för överlevnad för de två grupperna var 25,0 respektive 24,7 veckor. "Hazard ratio" för överlevnad för i.v. topotekan relativt CAV var 1,04 (95 % CI: 0,78-1,40).

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

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

### Cervixcancer

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

**Tabell 2 Studieresultat för studie GOG-0179**

<b>ITT population</b>		
	<b>cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> dag 1 var 21:e dag</b>	<b>cisplatin 50 mg/ m<sup>2</sup> dag 1 + topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> dag 1-3 var 21:e dag</b>
<b>Överlevnad (månader)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Median (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rank p-värde	0,033	
<b>Patienter utan tidigare cisplatin-kemoradioterapi</b>		
	<b>cisplatin</b>	<b>topotekan/cisplatin</b>
<b>Överlevnad (månader)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Median (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
<b>Patienter med tidigare cisplatin-kemoradioterapi</b>		
	<b>cisplatin</b>	<b>topotekan/cisplatin</b>
<b>Överlevnad (månader)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Median (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

#### Pediatrik population

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

I en öppen studie på barn (n = 108, åldersintervall: spädbarn till 16 år) med recidiverande eller progredierande solida tumörer gavs topotekan med en startdos på 2,0 mg/m<sup>2</sup> givet som en 30 minuters infusion i 5 dagar vilket upprepades var 3:e vecka i upp till ett år beroende på behandlingssvar. Tumörtyperna som inkluderades var Ewings sarkom/primitiv neuroektodermal tumör, neuroblastom, osteoblastom och rabdomyosarkom. Antitumoral aktivitet kunde främst visas hos patienter med neuroblastom. Topotekans toxicitet hos pediatrika patienter med recidiverande och refraktära solida tumörer liknade den som historiskt setts hos vuxna patienter. I denna studie erhöll 46 (43 %) patienter G-CSF under 192 (42,1 %) behandlingar; 65 (60 %) fick transfusion med röda blodkroppar och 50 (46 %) fick trombocyter under 139 respektive 159 behandlingar (30,5 % och 34,9 %). Baserat på dosbegränsande toxicitet med myelosuppression låg den maximalt tolererbara dosen (MTD) vid 2,0 mg/m<sup>2</sup>/dygn med G-CSF och 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dygn utan G-CSF i en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter med refraktära solida tumörer (se avsnitt 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Distribution

Efter intravenös administrering av topotekan med doser på 0,5 till 1,5 mg/m<sup>2</sup>, givet som en 30 minuters infusion dagligen i fem dagar, visade topotekan hög plasmaclearance på 62 l/h (SD 22), vilket motsvarar cirka 2/3 av leverblodflödet. Topotekan hade också hög distributionsvolym, cirka

132 l (SD 57) samt en relativt kort halveringstid på 2-3 timmar. En jämförelse av farmakokinetiska parametrar visade ingen förändring i farmakokinetiken under de 5 doseringsdagarna. Ytan under kurvan ökade ungefär i proportion till dosen. Det sker en liten eller ingen ackumulering av topotekan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av farmakokinetiken efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotekan till plasmaproteiner är låg (35 %) och distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

### Metabolism

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

Metabolism utgör < 10 % av elimineringen av topotekan. En N-desmetylm metabolit, som visade motsvarande eller mindre aktivitet än moderssubstanten i ett cellbaserat test, har återfunnits i urin, plasma och feces. Medelvärde för förhållandet mellan AUC för metabolit och moderssubstans var <10 % för både totalt topotekan och topotekanlaktone. En O-glucuronideringsmetabolit av topotekan och N-desmetyltopotekan har identifierats i urinen.

### Eliminering

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

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

Topotekans clearance var lägre på dag 5 jämfört med dag 1 (19,1 l/h/m<sup>2</sup> jämfört med 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) när det gavs tillsammans med cisplatin (cisplatin dag 1, topotekan dag 1 till 5) (se avsnitt 4.5).

### Särskilda patientgrupper

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Ålder/vikt

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

### Pediatrik population

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Den carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

*Injektionsflaska*  
3 år.

#### *Beredd lösning och utspädd lösning*

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

### HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaska av glas (typ I), med grå butylgummipropp och aluminiumförslutning med avtagbar plastkapsyl, innehåller 1 mg topotekan.

HYCAMTIN 1 mg är tillgängligt i förpackningar med 1 injektionsflaska och 5 injektionsflaskor.

### HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Injektionsflaska av glas (typ I), med grå butylgummipropp och aluminiumförslutning med avtagbar plastkapsyl, innehåller 4 mg topotekan.

HYCAMTIN 4 mg är tillgängligt i förpackningar med 1 injektionsflaska och 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Innehållet i HYCAMTIN 1 mg i injektionsflaska ska beredas med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor. Eftersom injektionsflaskan innehåller ett överskott på 10 %, ger den klara, beredda lösningen, som till färgen är gul till gulgrön, 1 mg per ml av topotekan. Ytterligare spädning av den beredda lösningen med lämplig volym av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml fordras för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

### HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Innehållet i HYCAMTIN 4 mg i injektionsflaska ska beredas med 4 ml vatten för injektionsvätskor. Den klara, beredda lösningen, som till färgen är gul till gulgrön, ger 1 mg per ml av topotekan. Ytterligare spädning av den beredda lösningen med lämplig volym av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml fordras för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

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

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

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

EU/1/96/027/004

EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

EU/1/96/027/001

EU/1/96/027/003

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännande: 12 november 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 20 november 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar  
HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 0,25 mg topotekan (som hydroklorid).

### HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

### HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar

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

### HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar

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

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

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

#### Initial dosering

Den rekommenderade dosen HYCAMTIN kapslar är  $2,3 \text{ mg/m}^2$  kroppsytta per dygn som ges under fem på varandra följande dagar, med tre veckors intervall från starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortgå tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

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



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

#### Fortsatt dosering

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

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

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

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

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

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

#### Särskilda patientgrupper

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

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

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

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

##### *Pediatrisk population*

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

##### *Äldre*

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Allvarlig benmärgsdepression innan första kuren påbörjas med neutrofilantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  vid

baseline och/eller trombocytantal  $<100 \times 10^9/l$ .

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

Topotekan elimineras delvis via njurarna och nedsatt njurfunktion kan leda till ökad exponering för topotekan. Inga doseringsrekommendationer har fastställts för patienter, med kreatininclearance mindre än 30 ml/min, som får oralt topotekan. Användning av topotekan rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dygn intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp. Det finns inte tillräckligt med erfarenhet för användning av topotekan till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (serumbilirubin  $\geq 10$  mg/dl). Användning av topotekan rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt 4.2).

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

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

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

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

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

Patienterna ska noggrant övervakas för biverkningar när oralt topotekan administreras med en substans som hämmar ABCB1 eller ABCG2 (se avsnitt 5.2).

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

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Topotekan har visats orsaka embryofetal mortalitet och missbildningar i prekliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom andra cytostatika kan topotekan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotekan.

Liksom med all cytostatika måste patienter som behandlas med topotekan rådas att de eller deras partner använder ett effektivt preventivmedel.

### Graviditet

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

### Amning

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

### Fertilitet

Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har iakttagits i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor (se avsnitt 5.3). Liksom andra cytostatika är topotekan emellertid genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör dock iaktas vid framförande av fordon och användning av maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

#### 4.8 Biverkningar

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

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

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

Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga	Infektion
Vanliga	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga	Febril neutropeni, neutropeni (se "Magtarmkanalen"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanliga	Pancytopeni
Ingen känd frekvens	Svår blödning (i samband med trombocytopeni)
<b>Immunsystemet</b>	
Vanliga	Överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga	Anorexi (vilken kan vara allvarlig)
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), vilket kan leda till dehydrering (se avsnitt 4.2 och 4.4)
Vanliga	Buksmärt <sup>2</sup> , förstoppning, mukosit, dyspepsi
Ingen känd frekvens	Gastrointestinal perforation
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga	Hyperbilirubinemi
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga	Alopeci
Vanliga	Klåda
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	Trötthet
Vanliga	Asteni, feber, sjukdomskänsla
Ingen känd frekvens	Inflammation i slemhinnor

<sup>1</sup> Dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.4)

<sup>2</sup> Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4).

De biverkningar som anges ovan kan förekomma med en högre frekvens hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

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

### Hematologiska

#### Neutropeni

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

#### Trombocytopeni

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

#### Anemi

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

### Icke-hematologiska

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

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

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

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

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

### **4.9 Överdoser**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, växtalkaloider och andra naturprodukter, ATC-kod: L01CE01.

#### Verkningsmekanism

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Recidiverande SCLC

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

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

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotekan jämfört med intravenöst topotekan till patienter som recidiverat  $\geq 90$  dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (se tabell 1.) Oralt och intravenöst topotekan ledde till en liknande symtomlindring hos patienter med recidiverande känslig

SCLC när patienternas egen rapportering på en oblindad symtombedömningskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

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

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

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = konfidensintervall.

#### Pediatrisk population

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Distribution

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

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

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

### Metabolism

En viktig elimineringsväg för topotekan är hydrolys av laktonringen så att ett karboxylat med öppen ring bildas. Förutom hydrolys elimineras topotekan främst via njurarna medan en mindre del metaboliseras till N-desmetylm metaboliten (SB-209780) som identifieras i plasma, urin och feces.

### Eliminering

Total återhämtning av topotekanrelaterat material efter fem dagliga doser topotekan var 49 till 72 % (genomsnitt 57 %) av den tillförda orala dosen. Omkring 20 % utsöndrades som totalt topotekan och 2 % utsöndrades som N-desmetyltopotekan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotekan utgjorde 33 % medan N-desmetyltopotekan eliminerades fekal till 1,5 %. Totalt utgjorde N-desmetylm metaboliten i medeltal mindre än 6 % (intervall 4–8 %) av totalt topotekanrelaterat

material i urin och feces. Topotekan-O-glucuronid och N-desmetyltopotekan-O-glucuronid har identifierats i urinen. Medelvärde för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans var mindre än 10 % för både totalt topotekan och topotekanlakton.

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

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

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

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

### Särskilda patientgrupper

#### Nedsatt leverfunktion

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

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

#### Kön

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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



Den carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar

##### Kapselinnehåll

Hydrogenerad vegetabilisk olja  
Glycerylmonostearat

##### Kapselhölje

Gelatin  
Titandioxid (E171)

##### Förseglingsband

Gelatin

##### Svart bläck

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

#### HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar

##### Kapselinnehåll

Hydrogenerad vegetabilisk olja  
Glycerylmonostearat

##### Kapselhölje

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

##### Förseglingsband

Gelatin

##### Svart bläck

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

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit polyvinylklorid/polyklortrifluoretylenblister med försegling av aluminium-/polyetentereftalat (PET)-/pappersfolie. Blister med barnskyddande försegling med ”drag och tryck”-öppningsanordning.

Varje blister innehåller 10 kapslar.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

HYCAMTIN kapslar ska inte öppnas eller krossas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar

EU/1/96/027/007

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännande: 12 november 1996

Datum för den senaste förnyelsen: 20 november 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

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

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

#### Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

#### hårda kapslar

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

- **Riskhanteringsplan (RMP)**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
topotekan

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även: vinsyra (E334), mannitol (E421), saltsyra (E507), natriumhydroxid.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 x 1 mg

5 x 1 mg

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intravenös användning.

Beredts före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

VARNING: Cytostatikum, särskilda hanteringsanvisningar (se bipacksedel).

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

1 x 1 mg injektionsflaska  
5 x 1 mg injektionsflaskor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

HYCAMTIN 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
topotekan  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 mg injektionsflaska

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
topotekan

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även: vinsyra (E334), mannitol (E421), saltsyra (E507), natriumhydroxid.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 x 4 mg

5 x 4 mg

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intravenös användning.

Beredts före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

VARNING: Cytostatikum, särskilda hanteringsanvisningar (se bipacksedel).

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

1 x 4 mg injektionsflaska  
5 x 4 mg injektionsflaskor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

HYCAMTIN 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
topotekan  
i.v

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

4 mg injektionsflaska

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar  
topotekan

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

Varje kapsel innehåller topotekanhydroklorid motsvarande 0,25 mg topotekan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hårda kapslar

10 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

HYCAMTIN kapslar ska inte brytas eller krossas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

VARNING: Cytostatikum, särskilda hanteringsanvisningar (se bipacksedel).

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/96/027/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

hycamtin 0,25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar  
topotekan

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar  
topotekan

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

Varje kapsel innehåller topotekanhydroklorid motsvarande 1 mg topotekan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hårda kapslar

10 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

HYCAMTIN kapslar ska inte brytas eller krossas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

VARNING: Cytostatikum, särskilda hanteringsanvisningar (se bipacksedel).

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/96/027/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

hycamtin 1 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar  
topotekan

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: information till användaren

### Hycamtin 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning Hycamtin 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning topotekan

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

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

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

**Hycamtin används för att behandla:**

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

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

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Hycamtin**

**Du ska inte få Hycamtin**

- om du är allergisk mot topotekan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar
- om dina blodvärden är för låga. Din läkare kommer att informera dig om så är fallet utifrån testresultaten av ditt senaste blodprov.

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

**Varningar och försiktighet**

Innan du påbörjar behandlingen måste din läkare få veta:

- om du har några njur- eller leverproblem. Din Hycamtin-dos måste då kanske justeras.
- om du är gravid eller planerar att bli gravid. Se avsnitt "Graviditet och amning" nedan.
- om du är man och planerar att skaffa barn. Se avsnitt "Graviditet och amning" nedan.

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

### **Andra läkemedel och Hycamtin**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

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

### **Graviditet och amning**

Hycamtin rekommenderas inte till gravida kvinnor. Det kan skada fostret under eller strax efter behandlingen. Du ska använda ett effektivt preventivmedel. Fråga din läkare om råd. Försök inte att bli gravid förrän din läkare säger att det är säkert att bli det.

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

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

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Hycamtin kan göra att man känner sig trött. Om du känner dig trött eller svag, kör inte bil och använd inte maskiner.

### **Hycamtin innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om din läkare använder en vanlig saltlösning vid spädning blir dock natriumdosen högre.

## **3. Hur Hycamtin används**

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

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

### **Vanlig dos**

- **Ovarialcancer (äggstockscancer) och småcellig lungcancer:** 1,5 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag. Du kommer att behandlas en gång om dagen i 5 dagar. Vanligtvis upprepas detta behandlingsschema var tredje vecka.
- **Cervixcancer (livmoderhalscancer):** 0,75 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag. Du kommer att behandlas en gång om dagen i 3 dagar. Vanligtvis upprepas detta behandlingsschema var tredje vecka.

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

Behandlingsschemat kan variera beroende på resultaten från dina regelbundna blodprover.

### **Hur Hycamtin ges**

En läkare eller sköterska kommer att ge dig Hycamtin som infusion i armen under cirka 30 minuter.

#### 4. Eventuella biverkningar

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

##### Allvarliga biverkningar: berätta för din läkare

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

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

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

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

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

##### Mycket vanliga biverkningar

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

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

##### Vanliga biverkningar

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

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

##### Sällsynta biverkningar

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

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

### **Biverkningar utan känd frekvens**

Frekvensen av vissa biverkningar är inte känd (härrör från spontana rapporter och frekvensen kan inte beräknas från tillgänglig data)

- Allvarlig magsmärt, illamående, kräkningar av blod, svart eller blodig avföring (möjliga symtom på hål i magtarmkanalen [gastrointestinal perforering]).
- Sår i munnen, sväljsvårigheter, buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, blodiga avföringar (möjliga tecken och symtom på inflammation i slemhinnan i munnen, magen och/eller tarmen [slemhinneinflammation]).

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

### **Rapportering av biverkningar**

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

## **5. Hur Hycamtin ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Produkten ska användas omedelbart efter öppnande. Om lösningen inte används omedelbart, är det användaren som ansvarar för lagringstider och användningsförhållanden. Om beredning och spädning sker med strikt aseptisk teknik (t.ex. i LAF-bänk) ska produkten användas (infusionen avslutas) inom 24 timmar om den förvaras vid 2°C - 8°C efter att injektionsflaskan punkterats första gången.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

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

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

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

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg eller 4 mg topotekan.

Pulvret ska beredas och spädas före infusion.

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

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenien



**Tillverkare**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal**

### **Instruktioner för beredning, förvaring och destruktion av Hycamtin**

#### **Beredning**

**Hycamtin 1 mg pulver** till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska beredas med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor för att ge 1 mg/ml av topotekan.

**Hycamtin 4 mg pulver** till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska beredas med 4 ml vatten för injektionsvätskor för att ge 1 mg/ml av topotekan.

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

#### **Förvaring av beredd lösning**

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

#### **Instruktioner för hantering och destruktion av Hycamtin**

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

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

## Bipacksedel: information till användare

### Hycamtin 0,25 mg hårda kapslar

### Hycamtin 1 mg hårda kapslar

topotekan

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

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

Hycamtin hjälper till att förstöra tumörer.

**Hycamtin används för att behandla småcellig lungcancer** som återkommit efter kemoterapi.

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

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

##### **Ta inte Hycamtin**

- om du är allergisk mot topotekan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar
- om dina blodvärden är för låga. Din läkare kommer då att informera dig utifrån testresultaten av ditt senaste blodprov.

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

##### **Varningar och försiktighet**

Innan du påbörjar behandlingen måste din läkare få veta:

- om du har några njur- eller leverproblem. Din Hycamtin-dos måste då kanske justeras.
- om du är gravid eller planerar att bli gravid. Se avsnitt ”Graviditet och amning” nedan.
- om du är man och planerar att skaffa barn. Se avsnitt ”Graviditet och amning” nedan.

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

##### **Andra läkemedel och Hycamtin**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

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

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

### **Graviditet och amning**

Hycamtin rekommenderas inte till gravida kvinnor. Det kan skada ett foster under eller strax efter behandlingen. Du ska använda ett effektivt preventivmedel. Fråga din läkare om råd. Försök inte att bli gravid förrän din läkare säger att det är säkert att bli det.

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

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

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Hycamtin kan göra att man känner sig trött. Om du känner dig trött eller svag, kör inte bil och använd inte maskiner.

### **Hycamtin innehåller etanol**

Detta läkemedel innehåller små mängder av etanol (alkohol).

## **3. Hur du tar Hycamtin**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

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

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

- din kroppsytta (uppmätt som kvadratmeter)
- resultaten från de blodprover som tagits innan behandlingen.

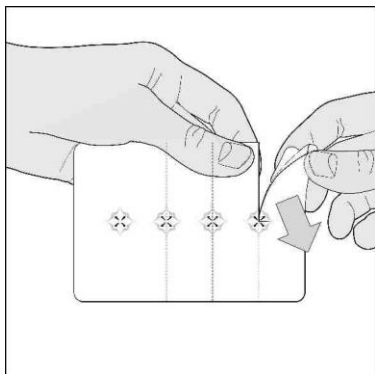
Det ordinerade antalet kapslar ska sväljas hela en gång dagligen i 5 dagar.

**Hycamtin kapslar får inte öppnas eller krossas.** Om kapslarna punkteras eller läcker ska du omedelbart tvätta händerna noga med tvål och vatten. Om du får innehållet från kapseln i ögonen, spola omedelbart ögonen med en svag vattenstråle i minst 15 minuter. Kontakta läkare efter kontakt med ögonen eller om du får en hudreaktion.

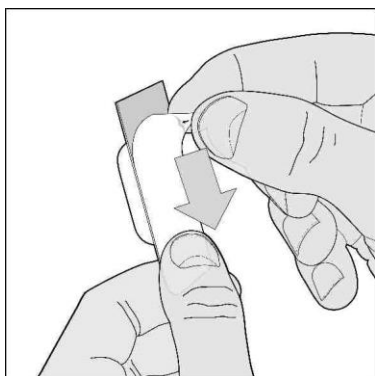
### Att ta ut en kapsel

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

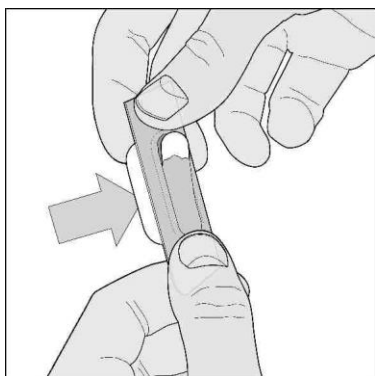
1. **Ta loss en blisterficka:** riv längs den perforerade linjen för att ta loss en blisterficka från kartan.



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



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



### Om du har tagit för stor mängd av Hycamtin

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

### Om du har glömt att ta Hycamtin

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

#### 4. Eventuella biverkningar

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

##### Allvarliga biverkningar: berätta för din läkare

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

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

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

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

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

##### Mycket vanliga biverkningar

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

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

##### Vanliga biverkningar

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

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

##### Mindre vanliga biverkningar

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

- Gulaktig hud.



### Sällsynta biverkningar

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

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

### Biverkningar utan känd frekvens

Frekvensen av vissa biverkningar är inte känd (härör från spontana rapporter och frekvensen kan inte beräknas från tillgänglig data)

- Allvarlig magsmärt, illamående, kräkningar av blod, svart eller blodig avföring (möjliga symtom på hål i magtarmkanalen [gastrointestinal perforering]).
- Sår i munnen, sväljsvårigheter, buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, blodiga avföringar (möjliga tecken och symtom på inflammation i slemhinnan i munnen, magen och/eller tarmen [slemhinneinflammation]).

### Rapportering av biverkningar

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

## 5. Hur Hycamtin ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara blisteret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

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

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Hycamtin 0,25 mg och 1 mg finns i förpackningar med 10 kapslar.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.