

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Potactasol 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).

Efter rekonstituering: 1 ml koncentrat indeholder 1 mg topotecan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 0,52 mg natrium (0,0225 mmol).

Potactasol 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid).

Efter rekonstituering: 1 ml koncentrat indeholder 1 mg topotecan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 2,07 mg natrium (0,09 mmol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Gult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Topotecan-monoterapi er indiceret til behandling af:

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

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

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

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

Ovariecancer og småcellet lungecancer

Første dosis

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

Efterfølgende doser

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

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

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

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

Cervixcancer

Første dosis

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

Efterfølgende doser

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

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

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

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

Særlige patientgrupper

Patienter med nedsat nyrefunktion

Monoterapi (ovariecancer og småcellet lungecancer)

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

Begrænsede data indikerer, at dosis bør reduceres hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Den rekommanderede topotecandosis ved monoterapi hos patienter med ovariecancer og småcellet lungecancer og en kreatinin clearance mellem 20 og 39 ml/min er 0,75 mg/m²/dag i fem sammenhængende dage.

Kombinationsterapi (cervixcancer):

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

Patienter med nedsat leverfunktion

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

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Potactasol er til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding. Det skal rekonstitueres og fortyndes yderligere før brug (se pkt. 6.6).

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Rekonstitution og fortynding af lægemidlet må kun foretages af oplært personale. Klargøring af lægemidlet skal foretages i et afmærket område under aseptiske forhold.

Der skal bæres tilstrækkeligt beskyttende engangshandsker, briller, kittel og maske. Der skal udvises forsigtighed for at undgå, at lægemidlet ved et uheld kommer i kontakt med øjnene. Hvis det kommer i kontakt med øjnene, skylles der med rigelige mængder vand. Søg derefter vurdering hos en læge. Ved kontakt med huden, vaskes det berørte område grundigt med rigelige mængder vand. Vask altid hænder, efter handskerne er taget af. Se pkt. 6.6.

Gravide kvinder blandt personalet bør ikke arbejde med cytotoxisk præparation.

4.3 Kontraindikationer

- Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Amning (se pkt. 4.6).
- Før den første behandling indledes, alvorlig knoglemarvssuppression, defineret som et *baseline*-neutrofilital på < 1,5 x 10⁹/l og/eller et trombocytital på ≤ 100 x 10⁹/l.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Den hæmatologiske toksicitet er dosisafhængig, og det samlede blodbillede, herunder trombocytter, bør fastlægges jævnlige (se pkt. 4.2)

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

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

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

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

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

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

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

Dette præparat indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas d.v.s. hovedsageligt ”natriumfri”.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

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

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

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

De samlede sikkerhedsdata for topotecan-monoterapi fremgår herunder.

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

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

Infektioner og parasitære sygdomme

Meget almindelig: infektion
Almindelig: sepsis¹

Blod og lymfesystem

Meget almindelig: febril neutropeni
neutropeni (se mave-tarm-kanalen nedenfor)
trombocytopeni
anæmi
leukopeni
Almindelig: pancytopeni
Ikke kendt: alvorlig blødning (associeret med trombocytopeni)

Immunsystemet

Almindelig: overfølsomhedsreaktion herunder udslæt
Sjælden: anafylaktisk reaktion
angioødem
urticaria

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: anoreksi (muligvis alvorlig)

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden: interstitiel lungesygdom (nogle tilfælde har været letale)

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: kvalme, opkastning og diarré (alle muligvis alvorlige)
forstoppelse
mavesmerter²
mucositis
Ikke kendt: Gastrointestinal perforation

Lever og galdeveje

Almindelig: hyperbilirubinæmi

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: alopeci
Almindelig: pruritus

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: pyreksi
asteni
træthed
Almindelig: utilpashed
Meget sjælden: Ekstravasation³
Ikke kendt: slimhindeinflammation

¹ Dødsfald på grund af sepsis er rapporteret for patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4)

² Neutropenisk colitis, herunder letal neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4.).

³ Reaktionerne har været milde og har generelt ikke krævet specifik behandling.

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

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

Hæmatologiske

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

Trombocytopeni: Alvorlig trombocytopeni (trombocytal $< 25 \times 10^9/l$) hos 25 % af patienterne (8 % af serierne), moderat (trombocytal mellem 25,0 og 50,0 $\times 10^9/l$) hos 25 % af patienterne (15 % af serierne). Mediantiden før indtræden af alvorlig trombocytopeni var dag 15, og medianvarigheden var fem dage. Der blev givet trombocyttransfusioner i 4 % af serierne. Signifikante følger af trombocytopeni herunder letal tumorblødning er sjældent rapporteret.

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

Non-hæmatologiske

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

Lette abdominalsmerter blev rapporteret hos 4 % patienterne.

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

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

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

knoglemarvssuppression og mucositis. Yderligere er forhøjede leverenzzymer blevet rapporteret ved overdosering med topotecan intravenøst.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Relapserende ovariecancer

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

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

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

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

Relapserende SCLC

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

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

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

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

	Studie 065		Studie 396	
	Oral <u>topotecan</u>	Intravenous <u>topotecan</u>	Oral <u>topotecan</u>	Intravenous <u>topotecan</u>
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianoverlevelse (uger) (95 % CI)	32.3 (26.3, 40.9)	25.1 (21.1, 33.0)	33.0 (29.1, 42.4)	35.0 (31.0, 37.1)
Hazard ratio (95 % CI)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
Responsrate (%) (95 % CI)	23.1 (11.6, 34.5)	14.8 (5.3, 24.3)	18.3 (12.2, 24.4)	21.9 (15.3, 28.5)
Forskel i responserate (95 % CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Mediantid indtil progression (uger) (95 % CI)	14.9 (8.3, 21.3)	13.1 (11.6, 18.3)	11.9 (9.7, 14.1)	14.6 (13.3, 18.9)
Hazard ratio (95 % CI)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = antal behandlede patienter.

CI = konfidensinterval.

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

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

I en population af patienter med refraktær SCLC (dem som ikke responderer på førstebehandling) var responsraten for topotecan 4,0 %.

Cervixcancer

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

Tabel 2 Resultater studie GOG-0179

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

For patienter (n = 39) med recidiv inden for 180 dage efter kemo/stråleterapi med cisplatin, var medianoverlevelsen i den gruppe, der fik topotecan + cisplatin 4,6 mdr. (95 % CI: 2,6; 6,1) versus 4,5 mdr. (95 % CI: 2,9; 9,6) for gruppen, der fik cisplatin alene og med en hazard ratio på 1,15 (0,59; 2,23).

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

Pædiatrisk population

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

I et ikke blindet studie af børn (n = 108; aldersgruppe: børn op til 16 år) med recidiverende eller progredierende solide tumorer, blev topotecan administreret med en startdosis på 2,0 mg/m² som intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage. Behandlingen blev gentaget hver 3. uge i op til et år afhængig af terapierespons. Følgende tumortypen var inkluderet: Ewing's sarkom/primitiv neuroektoderm tumor, neuroblastoma, osteoblastoma og rhabdomyosarcoma. Antitumoraktivitet blev vist primært hos patienter med neuroblastoma. Toksiciteten af topotecan hos børn med recidiverende og refraktære solide tumorer svarende til, hvad der tidligere er set for voksne patienter. I dette studie fik 46 patienter (43 %) G-CSF over 192 (42,1 %) serier. 65 patienter (60 %) fik transfusion af pakket blod og 50 patienter (46 %) fik transfusion af trombocytter henholdsvis over 139 og 159 serier

(henholdsvis 30,5 % og 34,9 %). På baggrund af den toksiske grænseværdi for myelosuppression blev den maksimalt tolererede dosis (MTD) fastsat til 2,0 mg/m²/dag med G-CSF og 1,4 mg/m²/dag uden G-CSF i et farmakokinetisk studie hos børn med refraktære solide tumorer (se pkt. 5.2)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Efter intravenøs administration af topotecandoser på 0,5 til 1,5 mg/m², som 30 minutters infusion dagligt i 5 dage, viste topotecan en høj plasmaclearance på 62 l/time (SD 22), hvilket svarer til ca. 2/3 af blodgennemstrømning gennem leveren. Topotecan havde ligeledes et højt distributionsvolumen på omkring 132 l (SD 57), samt en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. Sammenligning af farmakokinetiske parametre viste ingen farmakokinetiske ændringer i løbet af de 5 doseringsdage. Arealet under kurven (AUC) øges omtrent proportionalt med dosisforøgelsen. Der sås ringe eller ingen akkumulering af topotecan efter gentagen daglig dosering og der var ingen tegn på ændring i farmakokinetikken efter multiple doser. Prækliniske studier tyder på, at topotecans plasmaproteinbinding var lav (35 %), og fordelingen mellem blodceller og plasma var rimelig homogen.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

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

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Alder/vægt

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

Pædiatrisk population

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Det carcinogene potentiale af topotecan er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

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

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas

4 år.

Rekonstitueret og fortyndet opløsning

Den fysiske og kemiske stabilitet af koncentratet er påvist i 24 timer ved 25 ± 2° C, under normale lysforhold, og i 24 timer ved 2 til 8° C når det er beskyttet mod lys.

Den fysiske og kemiske stabilitet af opløsningen **efter fortynding** af koncentratet i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til infusion er påvist i

4 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$ under normale lysforhold. De testede opløsninger blev opbevaret i henholdsvis 12 timer og 24 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$ efter rekonstitution og derefter fortyndet.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal produktet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er ansvaret for i-brug-tid og opbevaringsbetingelser forud for anvendelse brugers og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8°C , medmindre rekonstituering/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

For information om opbevaringsforhold for det rekonstituerede og fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Potactasol 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type I farveløst hætteglas (5 ml) med grå brombutylprop og aluminiumsforsegling med plastik flip-off låg indeholdende 1 mg topotecan.

Potactasol 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Type I farveløst hætteglas (8 ml) med grå brombutylprop og aluminiumsforsegling med plastik flip-off låg indeholdende 4 mg topotecan.

Hvert hætteglas kan være beklædt med et beskyttelseskjold.

Potactasol fås i pakninger med 1 hætteglas

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Potactasol 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indholdet af Potactasol 1 mg hætteglas skal rekonstitueres med 1,1 ml vand til injektionsvæsker. Det klare koncentrat, hvis farve er lys gul, giver 1 mg topotecan pr. ml, da Potactasol 1 mg indeholder et overskud på 10 %.

Yderligere fortynding af den rekonstituerede opløsning med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glucose, er påkrævet for at opnå en endelig koncentration på mellem 25 og 50 mikrogram/ml.

Potactasol 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Indholdet af Potactasol 4 mg hætteglas skal rekonstitueres med 4 ml vand til injektionsvæsker. Det klare koncentrat, hvis farve er lys gul, giver 1 mg topotecan pr. ml.

Yderligere fortynding af den rekonstituerede opløsning med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glucose, er påkrævet for at opnå en endelig koncentration på mellem 25 og 50 mikrogram/ml.

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Potactasol 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/10/660/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. januar 2011
Dato for seneste fornyelse: 5. oktober 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bukarest
Rumænien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**
Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Potactasol 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

topotecan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).
Efter rekonstituering: 1 ml koncentrat indeholder 1 mg topotecan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421), vinsyre (E334), saltsyre (E507) og natriumhydroxid. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 x 1 mg hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse som infusion, efter rekonstitution og opløsning.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk, særlig instruktion (se indlægsseddel).
Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Ubrugt eller overskud af lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale bestemmelser.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjordur
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/660/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas

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

Potactasol 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

topotecan
IV

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs pakningens indlægsseddel inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 mg

6. ANDET

Cytotoksisk

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Potactasol 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

topotecan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid).
Efter rekonstituering: 1 ml koncentrat indeholder 1 mg topotecan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol (E421), vinsyre (E334), saltsyre (E507) og natriumhydroxid. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 x 4 mg hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøst brug som infusion, efter rekonstituering og fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk, særlig instruktion (se indlægsseddel).

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Ubrugt eller overskud af lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale bestemmelser.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjordur
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/660/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas

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

Potactasol 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

topotecan
IV

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs pakningens indlægsseddel inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

4 mg

6. ANDET

Cytotoksisk

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Potactasol indeholder det aktive stof topotecan, som hjælper til med at ødelægge kræftceller.

Potactasol bruges til at behandle:

- ovariecancer eller - småcellet lungekræft, som er kommet igen efter kemoterapi
 - fremskreden livmoderhalskræft, hvor behandling med kirurgi eller stråleterapi ikke er mulig.
- I sådanne tilfælde er behandling med Potactasol kombineret med medicin, der indeholder cisplatin.

2. Det skal du vide, før du får Potactasol

Du må ikke få Potactasol

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

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Potactasol

- hvis du har nyreproblemer. Det kan være nødvendigt at justere din dosis af Potactasol. Potactasol frarådes, hvis din nyrefunktion er meget nedsat.
- hvis du har leverproblemer. Potactasol frarådes i tilfælde af alvorlig nedsat leverfunktion.
- hvis du har en lungebetændelse med tegn som hoste, feber og vejrtrækningsproblemer, se også punkt 4 "Bivirkninger".

Potactasol kan nedsætte antallet af blodceller (blodplader). Dette kan medføre alvorlig blødning fra relativt små skader, som fx en lille rift. I sjældne tilfælde kan det resultere i mere alvorlig blødning. Tal med din læge om, hvordan risikoen for blødninger kan minimeres.

Hypigheden af bivirkninger er større hos patienter med generelt dårligt helbred. Lægen vil vurdere din generelle tilstand under behandlingen, og du bør informere lægen, hvis du har feber, infektion eller ikke føler dig rask.

Børn og unge

Erfaringen med behandling af børn og unge er begrænset, og Potactasol frarådes derfor.

Brug af anden medicin sammen med Potactasol

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig.

Graviditet og amning

Potactasol må ikke gives til gravide kvinder, medmindre det er tvingende nødvendigt. Hvis du er gravid eller tror du kan være gravid, skal du straks fortælle det til din læge.

Du skal anvende effektive præventionsmetoder under behandlingen med Potactasol for at undgå at blive gravid eller blive far til et barn. Spørg din læge til råds.

Patienter, der er bekymrede for deres fertilitet, skal spørge lægen til råds om muligheder for fertilitets- og familieplanlægning, før behandlingen påbegyndes.

Du må ikke amme under behandlingen med Potactasol.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Potactasol kan medføre træthed eller svaghed. Hvis du oplever dette, så køør ikke bil og brug ikke værktøj eller maskiner.

Potactasol indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, d.v.s. det er hovedsagligt "natriumfri".

3. Sådan får du Potactasol

Din dosis af Potactasol afhænger af:

- din sygdom
- din kropsoverflade (overfladeareal målt i kvadratmeter)
- resultaterne af blodprøverne, der tages inden og under behandlingen
- hvor godt du tåler behandlingen

Voksne

Ovariecancer og småcellet lungecancer

Den sædvanlige dosis er: 1,5 mg/m² af kroppens overfladeareal en gang om dagen i 5 dage. Denne behandlingscyklus vil normalt blive gentaget hver tredje uge.

Livmoderhalskræft

Den sædvanlige dosis er 0,75 mg/m² af kroppens overfladeareal pr. dag i 3 dage. Denne behandlingscyklus vil normalt blive gentaget hver tredje uge.

Ved behandling af livmoderhalskræft gives Potactasol sammen med et andet lægemiddel mod cancer, der indeholder cisplatin. For mere information om cisplatin, se tilsvarende indlægsseddel for cisplatin.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Afhængigt af din nyrefunktion vil lægen eventuelt nedsætte din dosis.

Hvordan Potactasol tilberedes

Topotecan leveres som pulver til koncentration til opløsning før infusion. Pulveret skal opløses, og det færdige koncentration skal yderligere fortyndes før anvendelse.

Sådan bruges Potactasol

En læge eller en sygeplejerske vil give dig den tilberedte og fortyndede Potactasol opløsning som infusion (drop), sædvanligvis i armen over en periode på ca. 30 minutter.

Hvis du får for meget Potactasol

Da du får denne medicin af en læge eller sygeplejerske, er det usandsynligt, at du får for meget. I det usandsynlige tilfælde at overdosering forekommer, vil din læge overvåge dig for bivirkninger. Fortæl din læge eller sygeplejerske, hvis du er bekymret over den mængde medicin, du får.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Du skal informere din læge **straks** hvis du oplever nogen af følgende alvorlige bivirkninger. De kan kræve indlæggelse på hospital og kan være livstruende.

- **Infektioner** (meget almindelig, kan ske hos flere end 1 ud af 10 personer), med symptomer som:
 - feber
 - alvorlig forværrelse af din generelle tilstand
 - lokale symptomer så som halssmerter eller en brændende følelse, når du tisser
 - stærke mavesmerter, feber og muligvis diare (sjældent med blod) kan være tegn på tyktarmsbetændelse (neutropenisk colitis).

Potactasol kan forringe din evne til at bekæmpe infektioner.

- **Lungebetændelse** (sjælden, kan ske hos 1 ud af 1.000 personer), med symptomer som:
 - vejrtrækningsproblemer
 - hoste
 - feber

Risikoen for at udvikle denne forværrede tilstand (interstitiel lungesygdom) er højere, hvis du har en eksisterende lungesygdom, eller hvis du tidligere har fået strålebehandling eller medicin, der påvirkede dine lunger. Se også punkt 2 ” Advarsler og forsigtighedsregler”. Denne tilstand kan blive dødelig.

Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner (sjælden, kan påvireke op til 1 ud af 1.000 personer) med symptomer som f.eks.:

- hævelse i ansigtet, læberne, tungen eller halsen, vejrtrækningsbesvær, lavt blodtryk, svimmelhed og kløende udslæt.

Andre bivirkninger med Potactasol inkluderer:

Meget almindelige bivirkninger (kan ske hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Generel følelse af slaphed og træthed, som kan være symptomer på fald i antallet af røde blodceller (anæmi). I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at du får en blodtransfusion.
- Fald i antallet af cirkulerende hvide blodceller (leukocytter) i blodet. Unormalt lavt antal af neutrofile granulocytter (en type hvide blodceller) i blodet, med eller uden feber.
- Usædvanlige blå mærker eller blødninger (til tider alvorlig), der er forårsaget af en nedsættelse i antallet af de celler, som får blodet til at størkne (blodplader).
- Vægttab og tab af appetit (anoreksi); træthed; slaphed.
- Utilpashed (kvalme), opkastning, diaré, mavesmerter, forstoppelse.
- Betændelse i munden. Og mave-tarmkanalen.
- Feber.
- Hårtab.

Almindelige bivirkninger (kan ske hos 1 ud af 10 personer):

- Allergi eller overfølsomhedsreaktioner (herunder udvikling af udslæt)

- Unormalt højt niveau af bilirubin, et restprodukt som leveren producerer under nedbrydelsen af røde blodceller. Symptomer kan være gulfarvning af huden (gulsot).
- Fald i antallet af alle typer af blodlegemer (pancytopenia)
- Utilpashed
- Alvorlig blodinfektion, som kan blive fatal
- Kløe (pruritus)

Sjældne bivirkninger (kan ske hos 1 ud af 1.000 personer):

- Hævelser, der er forårsaget af væskeophobninger (angioødemer) f.eks. rundt om øjne og læber, såvel som hænder, fødder og i halsen. Svære hævelser kan føre til vejrtrækningsproblemer.
- Kløende udslæt (eller nældefeber).

Meget sjældne bivirkninger (kan ske hos 1 ud af 10.000 personer):

- Milde smerter og betændelse på injektionsstedet p.g.a. forkert injektion af lægemidlet i den omkringliggende hud (extravasation) f.eks. udsivning.

Ikke kendte bivirkninger (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

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

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

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

Opbevaring efter rekonstituering og fortynding

Koncentratets fysiske og kemiske stabilitet er påvist i 24 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$ under normale lysforhold og 24 timer ved 2 til 8°C beskyttet mod lys.

Opløsningens fysiske og kemiske stabilitet efter fortynding af koncentratet i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucoseinfusionsvæske er påvist i 4 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$ under normale lysforhold. De testede opløsninger blev rekonstitueret og opbevaret i 12 timer og henholdsvis 24 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$ efter rekonstitution og derefter fortyndet.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er ansvaret for i-brug tid og betingelser forud for anvendelse brugerens og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8°C , medmindre rekonstituering/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Potactasol indeholder:

- Aktivt stof: topotecan. Hvert hætteglas indeholder 1 mg eller 4 mg topotecan (som hydrochlorid). Efter tilberedning indeholder 1 ml af koncentratet 1 mg topotecan.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), vinsyre (E334), saltsyre (E507) og natriumhydroxid (se punkt 2).

Udseende og pakningstørrelse

Potactasol leveres i type I farveløst hætteglas, type I, med grå brombutylprop og aluminiumsforsegling med plastik flip-off låg. Hvert hætteglas kan være beklædt med et beskyttelsesskjold. Hvert hætteglas indeholder 1 mg eller 4 mg topotecan.

Hver pakning indeholder et hætteglas.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Fremstiller

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Michalache Blvd
Bukarest
Rumænien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Potactasol, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om Potactasol på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

POTACTASOL

INSTRUKTION

Rekonstitution og fortynding før administration

Potactasol pulver til koncentrat for infusionsvæske, skal før infusion rekonstitueres med en passende mængde vand til injektioner, som følger:

- Potactasol 1 mg med 1.1 ml vand til injektioner (da det indeholder 10 % overskud)
- Potactasol 4 mg med 4 ml vand til injektioner

Rekonstitueringen vil resultere i en koncentrat indeholdende 1 mg topotecan pr. ml. Denne koncentrat (1 mg/ml) skal fortyndes før administration.

Volumen af den rekonstituerede koncentrat svarer til den beregnede individuelle dosis og skal fortyndes yderligere med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glucose, til en endelig koncentration mellem 25 og 50 mikrogram pr. ml til opløsning for infusion, f.eks.:

	Volumen for 25 mikrogram/ml opløsning	Volumen for 50 mikrogram/ml opløsning
1 ml af 1 mg/ml topotecan opløsning	Tilsat 39 ml giver 40 ml	Tilsat 19 ml giver 20 ml
4 ml af 1 mg/ml topotecan opløsning	Tilsat 156 ml giver 160 ml	Tilsat 76 ml giver 80 ml

Opbevaring efter rekonstituering og fortynding

Koncentratets fysiske og kemiske stabilitet er påvist i 24 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$ under normale lysforhold, og 24 timer ved 2°C til 8°C når det er beskyttet mod lys.

Opløsningens fysiske og kemiske stabilitet **efter fortynding** af koncentratet i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning for injektion eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning for infusion, er påvist i 4 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$ under normale lysforhold. De testede opløsninger blev rekonstitueret og opbevaret i 12 timer og henholdsvis 24 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$ efter rekonstitution og derefter fortyndet.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal produktet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er ansvaret for i-brug tid og betingelser forud for anvendelse brugers og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8°C , medmindre rekonstituering/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Håndtering og bortskaffelse

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

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