

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Actavis 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).
Efter rekonstituering: 1 ml koncentrat indeholder 1 mg topotecan.
Hjælpestoff, som behandleren skal være opmærksom på:
Hvert hætteglas indeholder 0,52 mg natrium (0,0225 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 recidiverende småcellet lungecancer (SCLC) for hvem gentagelse af førstelinjebehandling 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 og 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

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

Dosering

Ved kombination med cisplatin, skal man være opmærksom på cisplatins produktinformation..

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

Småcellet lungecancer

Første dosis

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

Efterfølgende doser

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

Standard onkologi praksis for behandling af neutropeni, er enten at administrere topotecan sammen med anden medicin (f.eks. G-CSF), eller at dosisreducere af hensyn til neutrofiltallet.

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

Doserne skal ligeledes reduceres, hvis trombocytallet falder til under $25 \times 10^9/l$. I kliniske undersøgelser blev topotecanbehandlingen stoppet, hvis dosis var blevet reduceret til $1,0 \text{ mg/m}^2$ 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 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. Dette behandlingsmønster gentages hver 21. dag seks gange eller indtil progression af sygdommen.

Efterfølgende doser

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

Standard onkologi praksis for behandling af neutropeni er enten at administrere topotecan sammen med anden medicin (f.eks. G-CSF), eller at dosisreducere af hensyn til neutrofiltallet.

Ved dosisreduktion hos patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofiltal $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dage eller mere, eller alvorlig neutropeni forbundet med feber eller infektion, eller hvis 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 behandlinger (eller derefter om nødvendigt ned til $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

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

Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion

Monoterapi (småcellet lungecancer):

Der findes ikke tilstrækkeligt datamateriale til at anbefale behandling af patienter med en kreatinin-clearance på $< 20 \text{ ml/min}$. Begrænsede data indikerer, at dosis bør reduceres hos patienter med moderat forringet nyrefunktion. Den anbefalede topotecandosis ved monoterapi hos patienter med småcellet lungecancer og en kreatinin-clearance mellem 20 og 39 ml/min er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i fem sammenhengende dage.

Kombinationsterapi (cervixcancer):

I kliniske studier af kombinationsbehandling med topotecan og cisplatin til behandling af cervixcancer blev behandlingen kun initieret for patienter med serum-kreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Hvis serum-kreatinin under kombinationsbehandling overstiger $1,5 \text{ mg/dl}$ anbefales det at konsultere den eksisterende information for cisplatin vedrørende dosisreduktion/fortsat behandling. Hvis behandlingen med cisplatin ophører, er der utilstrækkelige data til at underbygge fortsat monoterapi med topotecan til patienter med cervixcancer.

Pædiatrisk population

Topotecan Actavis bør ikke anvendes til pædiatriske patienter, da erfaringen med børn er begrænset (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Topotecan Actavis er til intravenøs infusion efter rekonstituion 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 cytotoxiske præparation.

4.3 Kontraindikationer

Topotecan er kontraindiceret til patienter, som

- har oplevet alvorlig hypersensitivitetsreaktioner over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- ammer (se pkt. 4.6).
- før den første behandling indledes, lider af alvorlig knoglemarvsdepresion, defineret som et *baseline*-neutrofilantal på $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller et trombocytantal på $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

Topotecan-induceret neutropeni kan medføre neutropenisk colitis. I kliniske forsøg 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), nogle af disse har været fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, pulmonal fibrose, lungecancer, eksponering af thorax for stråler og brug af pneumotoksiske substanser og/eller kolonistimulerende faktorer. Patienter bør monitoreres for pulmonale symptomer, der indikerer ILD (eks. hoste, feber, dyspnø og/eller hypoksi), og topotecan bør seponeres, hvis en ny diagnose af ILD bekræftes.

Topotecan monoterapi og topotecan i kombination med cisplatin, er i almindelighed associeret med klinisk relevant trombocytopeni. Dette skal der tages hensyn til, når Topotecan ordineres f.eks. til patienter med øget risiko for tumorblødning.

Som forventet har patienter med dårlig performancestatus ($PS > 1$) en lavere responsrate og en øget incidens 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 performance status 3.

Der er ikke tilstrækkelig erfaring i brugen af topotecan til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 20 ml/min) eller alvorlig nedsat leverfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund af cirrose. Topotecan er ikke rekommanderet til anvendelse i disse patientgrupper.

Et lille antal patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik 1,5 mg/m² intravenøst i fem dage hver tredje uge. En reduktion i topotecanclearance blev observeret. Data er dog ikke tilstrækkelige til at kunne lave en dosisrekommendation til denne patientgruppe.

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 interaktionsundersøgelser.

Topotecan hæmmer ikke humane CYP-enzymmer (se pkt. 5.2). I en intravenøspopulationsundersøgelse synes samtidig administration af granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ikke at have nogen signifikant indvirkning på farmakokinetikken af totaltopotecan (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 stoffernes tolerabiliteten. I 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 cisplatin eller carboplatin gives på dag 1 for topotecan doseringen, skal der gives en lavere dosis af begge stoffer, for at forbedre tolerabiliteten, 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

Kontraception til mænd og kvinder

Som for andre cytostatika tilrådes effektive præventionsmetoder, når den ene partner er i behandling med topotecan.

Kvinder i den fertile alder

Prækliniske forsøg 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.

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 brstmælk, skal amning stoppes ved behandlingsstart.

Fertilitet

I reproduktionstoksiske forsøg med rotter er der ikke set påvirkning af fertilitet hos hverken hanner eller hunner. Topotecan er dog som andre cytostatika genotoksisk, og påvirkning af fertiliteten, inkl. den mandlige fertilitet, kan ikke udelukkes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

I dosisbestemmelsesstudier, der omfattede 523 patienter med recidiverende ovariecancer og 631 patienter med recidiverende småcellet lungecancer, blev den dosisbegrænsende toksicitet af topotecanmonoterapi fundet at være hæmatologisk. Toksiciteten var forudsigelig og reversibel. Der er ikke fundet tegn på kumulativ hæmatologisk eller non-hæmatologisk toksicitet.

Bivirkningsprofilen fra kliniske studier af topotecan, givet i kombination med cisplatin mod cervixcancer, er i overensstemmelse med hvad der er set ved monoterapi med topotecan. 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. Den eksisterende information for cisplatin bør konsulteres for information om den komplette liste over bivirkninger associeret til brugen af cisplatin.

De samlede sikkerhedsdata for topotecan-monoterapi fremgår herunder.

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er nævnt herunder, opdelt efter systemorganklasse og absolutte frekvenser/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 ($< 1/10.000$), herunder enkeltstående indberetninger og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

Infektioner og parasitære sygdomme

Meget almindelig: infektion

Almindelig: sepsis¹
¹dødelige tilfælde af sepsis er rapporteret hos patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4)

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: overfølsomhedsreaktioner inkl. udslæt

Sjælden: anafylaktisk reaction
angioødem
urticaria

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: appetitmangel (kan være alvorlig)

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden: interstitiel lungesygdom (som i nogle tilfælde har været dødelige)

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: kvalme, opkastning og diaré (alle muligvis alvorlige)
forstoppelse
abdominalmerter²
mucositis
²Neutropenisk colitis, herunder dødelig neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4.).

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
³ekstravasation er meget sjældent rapporteret. Reaktionen har været lette og generelt ikke krævet specifik behandling.

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

Frekvenserne forbundet med hæmatologiske og ikke-hæmatologiske bivirkninger anført nedenfor viser de bivirkningsrapporter, som anses for at være relateret eller muligvis relateret til behandling med topotecan.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hæmatologiske

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

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

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

Non-hæmatologiske

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

Milde abdominalsmerter blev også rapporteret blandt 4 % patienterne.

Træthed blev observeret hos ca. 25 % og asteni hos 16 % af patienterne, mens de blev behandlet med topotecan. Hyppigheden af alvorlig (grad 3 eller 4) træthed og asteni var 3 og 3 %, respektivt.

Total eller udtalt alopecia blev observeret hos 36 % af patienterne, og partiel alopecia hos 15 % af patienterne.

Andre alvorlige hændelser observeret hos patienterne, som var registreret som relateret til eller muligt relateret til behandling med topotecan omfattede anorexia (12 %), utilpashed (3 %) og hyperbilirubinæmi (1 %).

I sjældne tilfælde er der rapporteret overfølsomhedsreaktioner heriblandt hududslæt, urticaria, angioødem og anafylaktiske reaktioner. I kliniske undersøgelser er hududslæt 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 observerede tegn og symptomer på overdosering var i overensstemmelse med de kendte bivirkninger forbundet med topotecan (se pkt. 4.8). De primære komplikationer forbundet med overdosering er knoglemarvssuppression og mucositis. Yderligere er forhøjede leverenzymen blevet rapporteret ved overdosering med topotecan intravenøst.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX17.

Anti-tumor aktiviteten af topotecan involverer hæmning af topoisomerase-1, et enzym tæt involveret i DNA replikation, da den eliminerer den torsionale belastning, der opstår foran den bevægelige replikationsgaffel. Topotecan hæmmer topoisomerase-1 ved at stabilisere det kovalente kompleks af enzym og strengkløvet DNA, som er et intermediært produkt af den katalytiske mekanisme. Den cellulære følge af den af topotecan forårsagede hæmning af topoisomerase-1 er fremkaldelse af proteinassocierede enkelstrengsbrud på DNA.

Recidiverende SCLC

I en fase III (forsøg 478) undersøgelse blev oral topotecan plus *Best Supportive Care* (BSC) (n = 71) sammenlignet med (BSC) alene (n = 70) hos patienter, som havde tilbagefald efter førstelinjebehandling (mediantid til progression (TTI) efter førstelinjebehandling: 84 dage for oral topotecan + BSC, 90 dage for BSC) og for hvem gentagelse af behandling med intravenøs kemoterapi ikke var hensigtsmæssig. Oral topotecan plus BSC-gruppen oplevede en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med gruppen med BSC alene (log-rank p = 0,0104). Det ikke-justerede risikoforhold for oral topotecan plus BSC-gruppen i forhold til gruppen med BSC alene var 0,64 (95 % CI; 0,45; 0,90). Median overlevelsen for patienter behandlet med topotecan + BSC var 25,9 uger (95 % CI 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uger (95 % CI 11,1; 18,6) for patienter, der fik BSC alene (p = 0,0104).

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

Et fase II forsøg (forsøg 065) og et fase III forsøg (forsøg 396) blev gennemført til vurdering af effekten 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 ublindt vurdering på en symptomskala i begge forsøg, 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.

	Study 065		Study 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)
Risikoforhold (95 % CI)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
Responstrate (%) (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 responstrate (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 (12.3, 18.9)
Risikoforhold (95 % CI)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = antal behandlede patienter.

CI = konfidensinterval.

I en anden randomiseret fase III undersøgelse som sammenlignede IV topotecan med cyclophosphamid, doxorubicin og vincristin (CAV) hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC, var den samlede responstrate 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. Risiko ratio for overlevelse af IV 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 førstelinjebehandling 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 førstelinjebehandling) var responsraten for topotecan 4,0 %.

Cervixcancer

I et randomiseret, sammenlignende fase III-studie, udført af Gynaecological 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 intenderet 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/m ² d. 1 q 21 d.	Cisplatin 50 mg/m ² d. 1 + Topotecan 0,75 mg/m ² d x 3 q 21
Overlevelse (mdr.)	(n = 146)	(n = 147)
Median (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Risikoforhold (95 % CI)	0,76 (0,59 0,98)	
Log rank p-værdi	0,033	

Patienter uden forudgåede 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)
Risikoforhold (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 % C.I)	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 15 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 et risikoforhold 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 et risikoforhold på 0,75 (0,49; 1,16).

Pædiatrisk population

Administration af topotecan til den pædiatriske population er undersøgt, men der er kun begrænset data om effekt og sikkerhed tilgængelig.

I et ikke blindet studie af børn (n = 103; 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. Inkluderede tumortyperne: 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 %) behandlingsserier. 65 patienter (60 %) fik transfusion af pakket blod og 50 patienter (46 %) fik transfusion af trombocytter henholdsvis over 139 og 159 behandlingsserier (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 af børn med refraktære solide tumorer (se pkt. 5.2)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs administration af topotecandoser på 0,5 til 1,5 mg/m², som 30 minutters infusion dagligt i 5 dage, demonstrerede 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 øgedes nogenlunde i overensstemmelse med dosisforøgelsen. Der sås ringe eller ingen akkumulering af topotecan efter gentagen daglig dosering og der var ingen tegn på ændring i PK efter multiple doser. Prækliniske forsøg tyder på, at topotecans

plasma-proteinbinding var lav (35 %), og fordelingen mellem blodceller og plasma var rimelig homogen.

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

Metabolisme udgør < 10 % af topotecans eliminering. En N-desmethyl metabolit, som i en 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 mindre end 10 % for såvel topotecan som topotecanlacton. En O-glucuroniseret metabolit af topotecan og N-desmethyl topotecan er identificeret i urin.

Overordnet genvinding af lægemiddelstofrelateret materiale efter fem daglige doser af topotecan var 71 til 76 % af den administrerede IV 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 lægemiddelstofrelateret 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-enzym CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A og CYP4A eller de menneskelige cytosoliske enzymer dihydropyrimidin eller xanthin oxidase.

Ved administration i kombination med cisplatin (cisplatin dag 1, topotecan dag 1 til 5) blev topotecanclearance 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)

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

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.

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

Pædiatri

Farmakokinetiken 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 mg/m²-2,4 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 mg/m²-5,2 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 farmakokinetiken 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 (lymfomceller hos mus og lymfocytter hos mennesker) *in vitro* samt knoglemarvsceller hos mus *in vivo*. Topotecan har også vist sig at forårsage embryo- og fosterdødelighed, når det gives til rotter og kaniner.

I reproduktionstoksiske forsøg af topotecan til rotter sås ingen effekt 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 Hjælpemidler

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
3 år.

Rekonstituerede og fortyndede opløsninger

Den fysiske og kemiske stabilitet af koncentratet er påvist i 24 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$, under normale lysforhold og i 24 timer ved 2°C til 8°C 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°C 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

Type I farveløst hætteglas (5 ml) med grå brombutylprop og aluminiumsforsøgling med plastik flip-off låg indeholdende 1 mg topotecan. Hvert hætteglas er beklædt med et beskyttelsesskjold. Topotecan Actavis fås i pakninger med 1 hætteglas og 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Topotecan Actavis 1 mg hætteglas skal opløses med 1,1 ml vand til injektionsvæsker. Det klare koncentrat, hvis farve er lys gul, giver 1 mg/ml topotecan, da Topotecan Actavis 1 mg indeholder et overskud på 10 %. Yderligere fortynding af den rekonstituerede opløsning med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til infusion, er påkrævet for at opnå den endelige koncentration på mellem 25 og 50 mikrogram/ml.

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

1. Rekonstitution og fortynding af lægemidlet, må kun foretages af oplært personale.
2. Klargøring af lægemidlet skal foretages i et afmærket område under aseptiske forhold.
3. Der skal bæres tilstrækkeligt beskyttende engangshandsker, briller, kittel og maske.
4. 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 af vand. Søg derefter medicinsk vurdering hos en læge.
5. Ved kontakt med huden, vaskes det berørte område grundigt med rigelige mængder af vand. Vask altid hænder efter handskerne er taget af.
6. Gravide kvinder blandt personalet, bør ikke arbejde med cytotoxiske medikamenter.
7. Tilstrækkelig beskyttelse og forsigtighed skal udvises ved håndtering af alle genstande (hætteglas, nåle etc.) som bruges ved rekonstitution og fortynding af cytotoxiske lægemidler. Eventuelt ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal håndteres i henhold til lokale retningslinier. Alle genstande brugt under håndtering eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoeffaldsposer, beregnet til forbrænding ved høj temperatur. Flydende affaldsmateriale kan skylles ud i vasken med rigelige mængder vand.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juli 2009
Dato for seneste fornyelse: 6. juni 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Actavis 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid).
Efter rekonstituering: 1 ml koncentrat indeholder 1 mg topotecan.
Hjælpestoff, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver 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 recidiverende småcellet lungecancer [SCLC] for hvem gentagelse af førstelinjebehandling 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 og 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

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

Dosering

Ved kombination med cisplatin, skal man være opmærksom på cisplatins produktinformation.

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

Småcellet lungecancer:

Første dosis

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

Efterfølgende doser

Topotecan bør ikke gives igen, medmindre neutrofil-tallet er $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocyt-tallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hæmoglobinniveauet er $\geq 9 \text{ g/dl}$ (om nødvendigt efter transfusion). Standard onkologi praksis for behandling af neutropeni, er enten at administrere topotecan sammen med anden medicin (f.eks. G-CSF), eller at dosisreducere af hensyn til neutrofil-tallet.

Hvis dosisreduktion er valgt til patienter som oplever alvorlig neutropeni (neutrofil $< 0,5 \times 10^9/l$) 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 $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (eller derefter om nødvendigt ned til $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

Doserne skal ligeledes reduceres, hvis trombocyt-tallet falder til under $25 \times 10^9/l$. I kliniske undersøgelser blev topotecanbehandling stoppet, hvis dosis var blevet reduceret til $1,0 \text{ mg/m}^2$ 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 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. Dette behandlingsmønster gentages hver 21. dag seks gange eller indtil progression af sygdommen.

Efterfølgende doser

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

Standard onkologi praksis for behandling af neutropeni er enten at administrere topotecan sammen med anden medicin (f.eks. G-CSF), eller at dosisreducere af hensyn til neutrofil-tallet.

Ved dosisreduktion hos patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofil $< 0,5 \times 10^9/l$) 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 behandlinger (eller derefter om nødvendigt ned til $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

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

Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion:

Monoterapi (småcellet lungecancer):

Der findes ikke tilstrækkeligt datamateriale til at anbefale behandling af patienter med en kreatininclearance på $< 20 \text{ ml/min}$. Begrænsede data indikerer, at dosis bør reduceres hos patienter med moderat forringet nyrefunktion. Den anbefalede topotecandosis ved monoterapi hos patienter med småcellet lungecancer og en kreatininclearance mellem 20 og 39 ml/min er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i fem sammenhængende dage.

Kombinationsterapi (cervixcancer):

I kliniske studier af kombinationsbehandling med topotecan og cisplatin til behandling af cervixcancer blev behandlingen kun initieret for patienter med serum-kreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Hvis serum-kreatinin under kombinationsbehandling overstiger $1,5 \text{ mg/dl}$ anbefales det at konsultere den eksisterende information for cisplatin vedrørende dosisreduktion/fortsat behandling. Hvis behandlingen med cisplatin ophører, er der utilstrækkelige data til at underbygge fortsat monoterapi med topotecan til patienter med cervixcancer.

Pædiatrisk population

Topotecan Actavis bør ikke anvendes til pædiatriske patienter, da erfaring med børn er begrænset (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Topotecan Actavis er til intravenøs infusion efter rekonstituion 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 cytotoksiske præparatio.

4.3 Kontraindikationer

Topotecan er kontraindiceret til patienter, som

- har oplevet alvorlig hypersensitivitetsreaktioner over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- ammer (se pkt. 4.6).
- før den første behandling indledes, lider af alvorlig knoglemarvssuppression, defineret som et *baseline*-neutrofil tal på $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller et trombocyt tal på $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

Topotecan-induceret netropeni kan medføre neutropenisk colitis. I kliniske forsøg 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), nogle af disse har været fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, pulmonal fibrose, lungecancer, eksponering af thorax for stråler og brug af pneumotoksiske substanser og/eller kolonistimulerende faktorer. Patienter bør monitoreres for pulmonale symptomer, der indikerer ILD (eks. hoste, feber, dyspnø og/eller hypoksi), og topotecan bør seponeres, hvis en ny diagnose af ILD bekræftes.

Topotecanmonoterapi og topotecan i kombination med cisplatin er i almindelighed associeret med klinisk relevant trombocytopeni. Dette skal der tages hensyn til, når Topotecan ordineres f.eks. til patienter med øget risiko for tumorblødning.

Som forventet har patienter med dårlig performancestatus ($PS > 1$) en lavere responsrate og en øget incidens 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 performance status 3.

Der er ikke tilstrækkelig erfaring i brugen af topotecan til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 20 ml/min) eller alvorlig nedsat leverfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund af cirrose. Topotecan er ikke rekommanderet til anvendelse i disse patientgrupper.

Et lille antal patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik 1,5 mg/m² intravenøst i fem dage, hver tredje uge. En reduktion i topotecanclearance blev observeret. Data er dog ikke tilstrækkelige til at kunne lave en dosisrekommendation til denne patientgruppe.

Dette præparat indeholder mindre end 1 mmol (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 interaktionsundersøgelser.

Topotecan hæmmer ikke humane CYP-enzymmer (se pkt. 5.2). I en intravenøs populationsundersøgelse synes samtidig administration af granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ikke at have nogen, signifikant indvirkning på farmakokinetikken af totaltopotecan (aktiv og inaktiv form).

Når topotecan gives sammen med andre kemoterapeutika, kan det være nødvendigt at reducere doseris af de enkelte lægemidler for at forbedre stoffernes tolerabiliteten. I 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 cisplatin eller carboplatin gives på dag 1 for topotecan doseringen, skal der gives en lavere dosis af begge stoffer, for at forbedre tolerabiliteten, 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 Cmax (23 %, n = 11) på dag 5. Det er vurderet usandsynlig, at denne stigning har klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

Som for andre cytostatika tilrådes effektiv preventionsmetode, når den ene partner er i behandling med topotecan.

Kvinder i den fertile alder

Prækliniske forsøg 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.

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 forsøg med rotter er der ikke set påvirkning af fertilitet hos hverken hanner eller hunner. Topotecan er dog som andre cytostatika genotoksisk, og påvirkning af fertiliteten, inkl. den mandlige fertilitet, kan ikke udelukkes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

I dosisbestemmelsesstudier, der omfattede 523 patienter med recidiverende ovariecancer og 631 patienter med recidiverende småcellet lungecancer, blev den dosisbegrænsende toksicitet af topotecanmonoterapi fundet at være hæmatologisk. Toksiciteten var forudsigelig og reversibel. Der er ikke fundet tegn på kumulativ hæmatologisk eller non-hæmatologisk toksicitet.

Bivirkningsprofilen fra kliniske studier af topotecan, givet i kombination med cisplatin mod cervixcancer, er i overensstemmelse med hvad der er set ved monoterapi med topotecan. 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. Den eksisterende information for cisplatin bør konsulteres for information om den komplette liste over bivirkninger associeret til brugen af cisplatin.

De samlede sikkerhedsdata for topotecan-monoterapi fremgår herunder.

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er nævnt herunder, opdelt efter systemorganklasse og absolutte frekvenser/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 ($< 1/10.000$), herunder enkeltstående indberetninger og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

Infektioner og parasitære sygdomme

Meget almindelig: infektion

Almindelig: sepsis
¹dønlige tilfælde af sepsis er rapporteret hos patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4)

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: overfølsomhedsreaktioner inkl. udslæt

Sjælden: anafylaktisk reaktion
angioødem

urticaria

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: appetitmangel (kan være alvorlig)

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden: interstitiel lungesygdom (som i nogle tilfælde har været dødelige)

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: kvalme, opkastning og diaré (alle muligvis alvorlige)
forstoppelse
abdominalsmerter²
mucositis
²Neutropenisk colitis, herunder dødelig neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4.).

Lever og galdeveje

Almindelig: hyperbilirubinæmi

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: alopeci

Almindelig: pruritus

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: pyreksi
asteni
træthed

Almindelig: utilpashed

Meget sjælden: ekstravasation
³ekstravasation er meget sjældent rapporteret. Reaktionerne har været lette og generelt ikke krævet specifik behandling.

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

Frekvenserne forbundet med hæmatologiske og ikke-hæmatologiske bivirkninger anført nedenfor viser de bivirkningsrapporter, som anses for at være relateret eller muligvis relateret til behandling med topotecan.

Hæmatologiske

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

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

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

Non-hæmatologiske

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

Milde abdominalsmerter blev også rapporteret blandt 4 % patienterne.

Træthed blev observeret hos ca. 25 % og asteni hos 16 % af patienterne, mens de blev behandlet med topotecan. Hyppigheden af alvorlig (grad 3 eller 4) træthed og asteni var 3 og 3 %, respektivt. Total eller udtalt alopecia blev observeret hos 30 % af patienterne, og partiel alopecia hos 15 % af patienterne.

Andre alvorlige hændelser observeret hos patienterne, som var registreret som relateret til eller muligt relateret til behandling med topotecan omfattede anorexia (12 %), atilpashed (3 %) og hyperbilirubinæmi (1 %).

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

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte 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 observerede tegn og symptomer på overdosering var i overensstemmelse med de kendte bivirkninger forbundet med topotecan (se pkt. 4.8). De primære komplikationer forbundet med overdosering er knoglemarvsdepresion og mucositis. Yderligere er forhøjede leverenzymers 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: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX17.

Anti-tumor aktiviteten af topotecan involverer hæmning af topoisomerase-1, et enzym tæt involveret i DNA replikation, da den eliminerer den torsionale belastning, der opstår foran den bevægelige replikationsgaffel. Topotecan hæmmer topoisomerase-1 ved at stabilisere det kovalente kompleks af

enzym og strengkløvet DNA, som er et intermediært produkt af den katalytiske mekanisme. Den cellulære følge af den af topotecan forårsagede hæmning af topoisomerase-1 er fremkaldelse af proteinassocierede enkelstrengsbrud på DNA.

Recidiverende SCLC

I en fase III (forsøg 478) undersøgelse blev oral topotecan plus *Best Supportiv Care* (BSC) (n = 71) sammenlignet med BSC alene [n = 70] hos patienter, som havde tilbagefald efter førstelinjebehandling (mediantid til progression (TTP) efter førstelinjebehandling: 84 dage for oral topotecan + BSC, 90 dage for BSC) og for hvem gentagelse af behandling med intravenøs kemoterapi ikke var hensigtsmæssig. Oral topotecan plus BSC-gruppen oplevede en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med gruppen med BSC alene (log-rank p = 0,0104). Det ikke-justerede risikoforhold for oral topotecan plus BSC-gruppen i forhold til gruppen med BSC alene var 0,64 (95% CI; 0,45; 0,90). Medianoverlevelsen for patienter behandlet med topotecan + BSC var 25,9 uger (95 % CI 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uger (95 % CI 11,1; 18,6) for patienter der fik BSC alene (p = 0,0104).

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

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

	Study 065		Study 396	
	Oral topotecan	Intravenous topotecan	Oral topotecan	Intravenous topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianoverlevelse (uger) (95 % CI)	32.3 (26.3, 40.9)	25.1 (21.1, 33.0)	33.0 (29.1, 42.4)	35.0 (31.0, 37.1)
Risikoforhold (95% CI)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
Responsrate (%) (95 % CI)	23.1 (11.6, 34.5)	14.8 (5.3, 24.3)	18.3 (12.2, 24.4)	21.9 (15.3, 28.5)
Forskel i responsrate (95 % CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Mediantid 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)
Risikoforhold (95 % CI)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = antal behandlede patienter.

CI = konfidensinterval.

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

Responstraten for topotecan i det kombinerede program for småcellet lungecancer (n = 480) for patienter med recidiverende sygdom efter førstelinjebehandling 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 førstelinjebehandling) var responstraten for topotecan 4,0 %.

Cervixcancer

I et randomiseret, sammenlignende fase III-studie, udført af Gynaecological 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 intenderet 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).

Table 2 Resultater Studie GOG-0179

ITT population		
	Cisplatin 50 mg/m ² d. 1 q 21 d.	Cisplatin 50 mg/m2 d. 1 + Topotecan 0,75 mg/m2 d x 3 q 21
Overlevelse (mdr.)	(n = 146)	(n = 147)
Median (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Risikoforhold (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)
Risikoforhold (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 % C.I)	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 et risikoforhold 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 et risikoforhold på 0,75 (0,49; 1,16).

Pædiatrisk population

Administration af topotecan til den pædiatriske population er undersøgt, men der er kun begrænset data om effekt og sikkerhed tilgængelig.

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. Inkluderede tumortyperne: 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 %) behandlingsserier. 65 patienter (60 %) fik transfusion af pakket blod og 50 patienter (46 %) fik transfusion af trombocytter henholdsvis over 139 og 159 behandlingsserier (henholdsvis 30,5 % og 34,9 %). På baggrund af den toksiske grænseværdi for myelosuppression blev den maximalt 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 af børn med refraktære solide tumorer (se pkt. 5.2)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs administration af topotecandoser på 0,5 til 1,5 mg/m², som 30 minutters infusion dagligt i 5 dage, demonstrerede 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 øgedes nogenlunde i overensstemmelse med dosisforøgelsen. Der sås ringe eller ingen akkumulering af topotecan efter gentagen daglig dosering og der var ingen tegn på ændring i PK efter multiple doser. Prækliniske forsøg tyder på at topotecans plasmaproteinbinding var lav (35 %), og fordelingen mellem blodceller og plasma var rimelig homogen.

Eliminationen af topotecan er kun delvist undersøgt hos mennesker. En vigtig clearance måde for topotecan var hydrolyse af laktoringen, så der dannedes ringåbnet carboxylat.

Metabolisme udgør < 10 % af topotecans eliminering. En N-desmethyl metabolit, som i en 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 mindre end 10 % for såvel topotecan som topotecanlacton. En O-glucuroniseret metabolit af topotecan og N-desmethyl topotecan er identificeret i urin.

Overordnet genvinding af lægemiddelstofrelateret materiale efter fem daglige doser af topotecan var 71 til 76 % af den administrerede IV 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 lægemiddelstofrelateret 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-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A og CYP4A eller de menneskelige cytosoliske enzymer dihydropyrimidin eller xanthin oxidase.

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).

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

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.

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

Pædiatri

Farmakokinetiken 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 mg/m²-2,4 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 mg/m²-5,2 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 farmakokinetiken 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 (lymfomceller hos mus og lymfocytter hos mennesker) *in vitro* samt knoglemarvsceller hos mus *in vivo*. Topotecan har også vist sig at forårsage embryo- og fosterdødelighed, når det gives til rotter og kaniner.

I reproduktionstoksiske forsøg af topotecan til rotter sås ingen effekt 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 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas
3 år.

Rekonstituerede og fortyndede opløsninger

Den fysiske og kemiske stabilitet af koncentratet er påvist i 24 timer ved $25 \pm 2^\circ \text{C}$, under normale lysforhold og i 24 timer ved 2°C til 8°C 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°C 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

Type I farveløst hætteglas (8 ml), med grå brombutylprop og aluminiumsforsegling med plastik flip-off låg indeholdende 4 mg topotecan. Hvert hætteglas er beklædt med et beskyttelsesskjold.

Topotecan Actavis fås i pakningen med 1 hætteglas og 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Topotecan Actavis 4 mg hætteglas skal opåses med 4 ml vand til injektionsvæsker. Det klare koncentrat, hvis farve er lys gul, indeholder 1 mg/ml topotecan. Yderligere fortynding af den rekonstituerede opløsning med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til infusion er påkrævet for at opnå den endelige koncentration på mellem 25 og 50 mikrogram/ml.

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

1. Rekonstitution og fortynding af lægemidlet må kun foretages af oplært personale.
2. Klargøring af dette lægemiddel skal foretages i et afmærket område under aseptiske forhold.
3. Der skal bæres tilstrækkeligt beskyttende engangshandsker, briller, kittel og maske.
4. Der skal udvises forsigtighed for at undgå at medikamentet ved et uheld kommer i kontakt med øjnene. Hvis det kommer i kontakt med øjnene, skylles der med rigelige mængder af vand. Søg derefter medicinsk vurdering hos en læge.
5. Ved kontakt med huden, vaskes det berørte område grundigt med rigelige mængder af vand. Vask altid hænder efter handskerne er taget af.
6. Gravide kvinder blandt personalet, bør ikke arbejde med cytotoxiske medikamenter.
7. Tilstrækkelig beskyttelse og forsigtighed skal udvises ved håndtering af alle genstande (hætteglas, nåle etc.) som bruges ved rekonstituering og fortynding af cytotoxiske lægemidler. Eventuelt ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal håndteres i henhold til lokale retningslinier. Alle genstande brugt under håndtering eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoaffaldsposer, beregnet til forbrænding ved høj temperatur. Flydende affaldsmateriale kan skylles ud i vasken med rigelige mængder vand.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juli 2009
Dato for seneste fornyelse: 6. juni 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

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 begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

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

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Actavis 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 x 1 mg hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse som infusion, efter rekonstitution og opløsning.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk, særlig instruktion (se indlægsseddel).

Cytostatikum

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

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.

Hafnarfjordur
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/09/536/001

EU/1/09/536/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch nr.:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas

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

Topotecan Actavis 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

topotecan

IV

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs pakningens indlægsseddel inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

4. BATCHNUMMER

Batch nr.:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 mg

6. ANDET

Cytostatikum

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Actavis 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 (PÅMÆNGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 x 4 mg hætteglas

5 x 4 mg hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøst brug som infusion, efter rekonstituering og fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk, særlig instruktion (se indlægsseddel).

Cytostatikum

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

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.

Hafnarfjordur
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/536/002

EU/1/09/536/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch nr.:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas

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

Topotecan Actavis 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

topotecan
IV

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs pakningens indlægsseddel inden brug.

3. UDLØBSDATO

Udløbsdato:

4. BATCHNUMMER

Batch nr.:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

4 mg

6. ANDET

Cytostatikum

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Topotecan Actavis 1 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning **Topotecan Actavis 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning** topotecan

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du får 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 en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Topotecan Actavis indeholder det aktive stof topotecan som hjælper til med at ødelægge kræftceller.

Topotecan Actavis bruges til at behandle:

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

2. Det skal du vide, før du får Topotecan Actavis

Du må ikke få Topotecan Actavis

- hvis du er allergisk over for topotecan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Topotecan Actavis (angivet i punkt 6).
 - hvis du ammer. Du skal stoppe med at amme, før din behandling med Topotecan Actavis begynder.
 - hvis dine blodcelletal er for lavt.
- Tal med lægen, hvis du mener, noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du får Topotecan Actavis:

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

Topotecan Actavis 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. Hyppigheden 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 Topotecan Actavis frarådes derfor.

Brug af anden medicin sammen med Topotecan Actavis

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

Graviditet og amning

Topotecan Actavis 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 for at undgå at blive gravid/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 Topotecan Actavis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Topotecan Actavis 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 Topotecan Actavis

Din dosis af Topotecan Actavis afhænger af:

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

Voksne

Småcellet lungekancer

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 Topotecan Actavis 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 læge eventuelt nedsætte din dosis.

Hvordan Topotecan Actavis er tilberedt

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

Sådan bruges Topotecan Actavis

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

Hvis du får for meget Topotecan Actavis

Da du får denne medicin af en læge eller syge plejerske, 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 **straks** informere din læge 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 forværring af din generelle tilstand
- lokale symptomer såsom halssmerter eller en brændende følelse, når du tisser
- stærke mavesmerter, feber og muligvis diare (i sjældne tilfælde blodig) kan være tegn på tyktarmsbetændelse (neutropenisk colitis).

Topotecan Actavis 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 alvorlige tilstand (interstitiel lungesygdom) er højere, hvis du allerede har en lungesygdom, eller hvis du tidligere har fået strålebehandling, eller medicin der påvirkede dine lunger. Se også punkt 2 "Advarsler og forsigtighedsregler". Denne tilstand kan være 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 Topotecan Actavis 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.

- Infektioner.
- Hårtab.

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

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

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

- Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner.
- 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):

- Lette smerter og betændelse på injektionsstedet pga. fejlagtig indgivelse af lægemidlet i det omkringliggende væv (ekstravasation), f.eks. på grund af udsivning.

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

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 Sundhedsstyrelsen 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.

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 %) infusionsvæske, 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 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.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Topotecan Actavis 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.

Topotecan Actavis udseende og pakningstørrelse

Topotecan Actavis leveres i type I farveløst hætteglas, type I, med grå brombutylprop og aluminiumsforsøgling med plastik flip-off låg.

Pakninger:

1 x 1 mg hætteglas; 5 x 1 mg hætteglas
1 x 4 mg hætteglas; 5 x 4 mg hætteglas

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
Hafnarfjörður
Island

Fremstiller

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

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

België/Belgique/Belgien
ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България
Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika
Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Danmark
Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland
Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Lietuva
UAB "Actavis Baltics"
Tel: +370 5 260 9615

Luxembourg/Luxemburg
ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország
Actavis Hungary Kft.
Tel.: +36 1 501 7001

Malta
Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland
Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296392601

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pāstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067373

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

Følgende information er kun tiltænkt læger og professionelt sundhedspersonale

TOPOTECAN ACTAVIS

INSTRUKTION

Vejledning i sikker omgang med antineoplastiske stoffer:

1. Rekonstitution og fortynding af lægemidlet, må kun foretages af oplært personale.
2. Klargøring af lægemidlet skal foretages i et afmærket område under aseptiske forhold.
3. Der skal bæres tilstrækkeligt beskyttende engangshandsker, briller, kittel og maske.
4. Der skal udvises forsigtighed for at undgå, lægemidlet ved et uheld kommer i kontakt med øjnene. Hvis det kommer i kontakt med øjnene, skylles der med rigelige mængder af vand. Søg derefter medicinsk vurdering hos en læge.
5. Ved kontakt med huden vaskes det berørte område grundigt med rigelige mængder af vand. Vask altid hænder efter handskerne er taget af.
6. Gravide kvinder blandt personalet, bør ikke arbejde med cytotoxiske medikamenter.
7. Tilstrækkelig beskyttelse og forsigtighed skal udvises ved håndtering af alle genstande (hætteglas, nåle etc.) som bruges ved rekonstitution og fortynding af cytotoxiske lægemidler. Eventuelt ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal håndteres i henhold til lokale retningslinier. Alle genstande brugt under håndtering eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoeffaldsposer, beregnet til forbrænding ved høj temperatur. Flydende affaldsmateriale kan skylles ud i vasken med rigelige mængder vand.

Rekonstitution og fortyndingopløsning før administration

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

- Topotecan Actavis 1 mg med 1.1 ml vand til injektioner (da det indeholder 10 % overskud)
- Topotecan Actavis 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 %) i opløsning til injektioner eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til infusion, til den endelige koncentration på 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 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.

Bortskaffelse

Ubrugt lægemiddel eller overskud af lægemidlet skal håndteres i henhold til lokale retningslinier. Alt udstyr brugt til administration eller rengøring, inklusiv handsker, bør anbringes i en højrisko-affaldssæk til forbrænding ved høj temperatur.

Flydende affaldsmateriale kan skylles ud i vasken med rigelige mængder vand.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret