

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat til infusionsvæske indeholder 3 mg topotecan (som hydrochlorid).

Hvert enkeltdosishætteglas indeholder 3 mg topotecan.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Lysegul til orange opløsning, pH < 1,2.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Ved brug i kombination med cisplatin bør cisplatins produktinformation konsulteres.

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

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 begyndelsen af hver behandling. Hvis behandlingen er veltolereret, kan den fortsættes, indtil sygdommen progredierer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Efterfølgende doser

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

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

Ved dosisreduktion hos patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofiltal $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dage eller mere, eller alvorlig neutropeni forbundet med feber eller infektion, eller hvis behandling er blevet udskudt på grund af neutropeni, bør dosis reduceres med $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ 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 forsøg blev topotecan-behandlingen 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 onkologisk praksis for behandling af neutropeni er enten at administrere topotecan sammen med anden medicin (f.eks. G-CSF), eller at dosisreducere for at opretholde neutrofiltallet.

Ved dosisreduktion hos patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofiltal $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dage eller mere, eller alvorlig neutropeni forbundet med feber eller infektion, eller hvis behandling er blevet udskudt på grund af neutropeni, bør dosis reduceres med 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 nedsat nyrefunktion. Den rekommanderede topotecandosis ved monoterapi hos patienter med ovariekarcinom eller småcellet lungecancer og en kreatinin-clearance mellem 20 og 39 ml/min er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i fem sammenhængende dage.

Kombinationsterapi (cervixcancer):

I kliniske forsøg med kombinationsbehandling med topotecan og cisplatin til behandling af cervixcancer blev behandlingen kun initieret for patienter med serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Hvis serumkreatinin under kombinationsbehandling overstiger $1,5 \text{ mg/dl}$ anbefales det at konsultere cisplatin's produktinformation vedrørende dosisreduktion/fortsat behandling. Hvis behandlingen med cisplatin ophører, er der utilstrækkelige data til at underbygge fortsat monoterapi med topotecan til patienter med cervixcancer.

Pædiatrisk population

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

Indgivelsesmåde

Brugen af topotecan bør begrænses til enheder, der er specialiseret i indgivelse af cytotoksisk kemoterapi, og det bør kun indgives under overvågning af en læge, der har erfaring i anvendelsen af kemoterapi (se pkt. 6.6).

Koncentrationen af topotecan i 1 ml hætteglas er højere (3 mg/ml) end ved andre topotecan-midler. Det er vigtigt at fortynde Topotecan Eagle yderligere inden brug (se pkt 6.6).

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.

Topotecan Eagle indeholder en højere dosiskoncentration (3 mg/ml) end andre topotecan-midler til intravenøs infusion (sædvanligvis 1 mg/ml). Topotecan Eagle skal fortyndes til en endelig koncentration mellem 25 µg/ml og 50 µg/ml (se pkt. 6.6 for instruktioner om fortynding).

4.3 Kontraindikationer

Topotecan er kontraindiceret til patienter, som

- har haft alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- ammer (se pkt. 4.6).
- lider af alvorlig knoglemarvssuppression allerede inden første serie indledes, defineret som et neutrofiltal på $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller et trombocytal på $< 100 \times 10^9/l$ ved baseline.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler ved brug af lægemidlet

Topotecan Eagle kræver passende fortynding før brug. Koncentrationen af topotecan i Topotecan Eagle adskiller sig fra andre topotecan-midler (se pkt. 6.6 for yderligere instruktioner om fortyndingen).

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.

Topotecan Eagle indeholder en højere dosiskoncentration (3 mg/ml) end andre topotecan-midler til intravenøs infusion (sædvanligvis 1 mg/ml). Topotecan Eagle skal fortyndes til en endelig koncentration mellem 25 µg/ml og 50 µg/ml (se pkt. 6.6 for instruktioner om fortynding).

Den hæmatologiske toksicitet er dosisafhængig, og det samlede blodbillede - herunder trombocytal - 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 er der set dødsfald på grund af neutropenisk colitis. Hos patienter, som har feber, neutropeni og et kompatibelt mønster med mavesmerter, bør risikoen for neutropenisk colitis overvejes.

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

Topotecan-monoterapi og topotecan i kombination med cisplatin er sædvanligvis associeret med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør overvejes, når topotecan ordineres f.eks. i tilfælde, hvor det overvejes at behandle 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 performancestatus 3.

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Ved administration af topotecan ($0,75 \text{ mg/m}^2$ legemsoverflade/dag i 5 sammenhængende dage) og cisplatin (60 mg/m^2 legemsoverflade/dag på dag 1) til 13 patienter med ovariecancer, blev en svag stigning set i AUC (12 %, $n = 9$) og $C_{\max}$ (23 %, $n = 11$) på dag 5. Det er vurderet usandsynligt, at denne stigning har klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

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

Kvinder i den fertile alder

Prækliniske forsøg har vist, at topotecan medfører embryo/fosterdødelighed og misdannelser (se pkt. 5.3). Som for andre cytostatika kan topotecan forårsage fosterskader, hvorfor kvinder i den fertile alder bør rådes til at undgå graviditet, 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, herunder den mandlige fertilitet, kan ikke udelukkes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

I forsøg til dosisbestemmelse omfattende 523 patienter med recidiverende ovariecancer og 631 patienter med recidiverende småcellet lungecancer blev den dosisbegrænsende toksicitet af topotecan-monoterapi fundet at være hæmatologisk. Toksiciteten var forudsigelig og reversibel. Der er ikke fundet tegn på kumulativ hæmatologisk eller non-hæmatologisk toksicitet.

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

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

De samlede sikkerhedsdata for topotecan-monoterapi fremgår herunder.

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

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

Blod og lymfesystem

Meget almindelig: febril neutropeni, neutropeni (se Mave-tarm-kanalen), trombocytopeni, anæmi, leukopeni

Almindelig: pancytopeni

Ikke kendt: alvorlig blødning (associeret med trombocytopeni)

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden: interstitiel lungesygdom (nogle tilfælde har været letale)

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: kvalme, opkastning og diarré (alle muligvis alvorlige), forstoppelse, mavesmerter, mucositis

¹ Neutropenisk colitis, herunder fatal neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4)

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: alopecia

Almindelig: pruritus

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: anoreksi (muligvis alvorlig)

Infektioner og parasitære sygdomme

Meget almindelig: infektion

Almindelig: sepsis²

² Dødsfald på grund af sepsis er rapporteret for patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: pyreksi, asteni, træthed

Almindelig: utilpashed

Meget sjældent: ekstravasation³

³ Ekstravasation er meget sjældent rapporteret. Reaktionerne har været milde og har generelt ikke krævet specifik behandling.

Immunsystemet

Almindelig: overfølsomhedsreaktion herunder udslæt

Sjældent: anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria

Lever- og galdeveje

Almindelig: hyperbilirubinæmi

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

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

Hæmatologisk

Neutropeni: Alvorlig neutropeni (neutrofil $< 0,5 \times 10^9/l$) under 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). I forbindelse med alvorlig neutropeni forekom 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 patienter, 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 trombocytopeni (trombocyttal under $25 \times 10^9/l$) hos 25 % af patienterne (8 % af behandlingerne), moderat (trombocyttal 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 trombocytttransfusioner i 4 % af behandlingerne. Signifikante følger af trombocytopeni herunder dødelig tumorblødning er sjældent rapporteret.

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

Non-hæmatologisk

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

Lette abdominalsmerter blev 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 henholdsvis 3 og 3 %.

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

Andre alvorlige hændelser registreret som relateret til eller muligvis relateret til behandling med topotecan blev observeret hos ≥ 1 % af patienterne og omfattede anoreksi (12 %), utilpashed (3 %) og hyperbilirubinæmi (1 %).

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

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt antidot mod overdosis af topotecan. De primære komplikationer forbundet med for stor dosis forventes at være knoglemarvssuppression og mucositis.

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 topotecans hæmning af topoisomerase-1 skyldes proteinassocierede enkelstrengsbrud på DNA.

Recidiverende SCC

I et fase III-forsøg (forsøg 478) blev oral topotecan plus Best Supportive Care (BSC) (n = 71) sammenlignet med BSC alene (n = 70) hos patienter, som havde tilbagefald efter 1. linje-behandling (median tid til progression [TTP] fra 1. linje-behandling: 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 % C.I. 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uger (95 % C.I. 11,1; 18,6) for patienter, der fik BSC alene (p = 0,0104).

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

Et fase II-forsøg (forsøg 065) og et fase III-forsøg (forsøg 396) blev gennemført til vurdering af virkningen af oral topotecan *versus* intravenøs topotecan til patienter, der havde oplevet

tilbagefald ≥ 90 dage efter afslutningen af et tidligere behandlingsforløb med kemoterapi (se tabel 1). I patienternes egne rapporteringer vha. en ublindet vurdering på en symptomskala i begge forsøg var oral og intravenøs topotecan forbundet med samme symptomb lindring hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC.

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

	Forsøg 065		Forsøg 396	
	Oral topotecan	Intravenøs topotecan	Oral topotecan	Intravenøs topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianoverlevelse (uger) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	33,0 (31,2; 37,4)
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 til progression (uger) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	14,9 (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 et andet randomiseret fase III-forsøg, som sammenlignede intravenøs topotecan med cyclophosphamid, Adriamycin (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 for 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 intravenøs topotecan relativt til CAV var 1,04 (95 % CI 0,78; 1,40).

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

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

Cervixcancer

I et randomiseret, sammenlignende fase III-forsøg, 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 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 forsøg 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 % C.I.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Risikoforhold (95 % C.I.)	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 % C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Risikoforhold (95 % C.I.)	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 (6,5; 10,9)
Risikoforhold (95 % C.I.)	0,85 (0,59; 1,22)	

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

Pædiatrisk population

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

I et ikke blindet forsøg af børn (n = 108; aldersgruppe: børn op til 16 år) med recidiverende eller progredierende solide tumorer, blev topotecan administreret med en startdosis på 2,0 mg/m² som intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage. Behandlingen blev gentaget hver 3. uge i op til et år afhængig af terapirespons. Følgende tumortyper var inkluderet: Ewing's sarkom/primitiv neuroektoderm tumor, neuroblastoma, osteoblastoma og rhabdomyosarcoma. 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 forsøg 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 150 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 forsøg hos 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 daglig i 5 dage, viste topotecan en høj plasmaclearance på 62 l/time (SD 22), hvilket svarer til ca. 2/3 af blodgennemstrømning gennem leveren. Topotecan havde ligeledes et højt distributionsvolumen på omkring 132 l (SD 57), samt en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. Sammenligning af farmakokinetiske parametre viste ingen farmakokinetiske ændringer i løbet af de 5 doseringsdage. Arealet under kurven (AUC) øges omtrent proportionalt med dosis. Der ses ringe eller ingen

akkumulering af topotecan efter gentagen daglig dosering, og der er ingen tegn på ændring i farmakokinetikken efter multiple doser. Prækliniske forsøg tyder på, at topotecans plasmaproteinbinding er lav (35 %), og fordelingen mellem blodceller og plasma er omtrent homogen.

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

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

Overordnet genfindning af lægemiddelstofrelateret materiale efter fem daglige doser af topotecan var 71 til 76 % af den administrerede intravenøse dosis. Omtrent 51 % blev udskilt som uomdannet topotecan og 3 % blev udskilt som N-desmethyltopotecan i urinen. Fæcal eliminering af uændret topotecan udgjorde 18 % mens fæcal eliminering af N-desmethyltopotecan var 1,7 %. Samlet set bidrog N-desmethylmetabolitten i gennemsnit mindre end 7 % (interval 4-9 %) til det samlede lægemiddelstofrelaterede materiale i urin og fæces, som der kunne gøres rede for som topotecan-O-glukuronid og N-desmethyltopotecan-O-glukuronid i urinen var mindre end 10 %.

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

Ved administration i kombination med cisplatin (cisplatin dag 1, topotecan dag 1 til 5) blev topotecan-clearance reduceret på dag 5 sammenlignet med dag 1 (1,1 l/time/m² legemsoverflade sammenlignet med 21,3 l/time/m² legemsoverflade [n = 9]) (se pkt. 4.2).

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).

Patentrisik population

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

5.3 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 virkning på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner. Hos hunnerne blev dog set super-ovulation og let forhøjet præimplantationstab.

Det carcinogene potentiale af topotecan er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saltsyre (E507) (til justering af pH)
Vand til injektion

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas før åbning
18 måneder.

Fortyndet opløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående. Hvis produktet ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -betingelser til anvendelse brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 20°C - 25°C ved omgivende lysforhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.

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

Læs om opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel efter åbning i pkt 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml koncentrat i gennemsigtigt hætteglas af type 1 med grå butylgummiprop og aluminiumsforsøgling med blå "flip-off"-hætte af polypropylen, og med gul ringkrave på hætteglasset.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Generelle forholdsregler

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

- Personale skal oplæres i rekonstitution af medikamentet.
- Gravide kvinder blandt personalet må ikke arbejde med dette medikament.
- Personale, som håndterer dette medikament under rekonstitution skal bære beskyttelsesdragt, herunder maske, beskyttelsesbriller og handsker.

- Alle genstande brugt under håndtering eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoaaffaldsposer beregnet til forbrænding ved høj temperatur. Flydende affaldsmateriale kan skylles ud i vasken med rigelige mængder vand.
- Hvis man ved et uheld får medikamentet på huden eller i øjnene, skal der straks skylles med rigelige mængder vand.

Instruktioner om fortynding

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.

Topotecan Eagle koncentratet har en lysegul til orange farve og indeholder 3 mg/ml topotecan, hvilket er en højere koncentration, end hvad der findes i andre topotecan-midler til intravenøs infusion.

Brugeren skal rapportere eventuelle medicineringsfejl.

Følgende doseringstabeller skal benyttes som reference:

Instruktioner for forberedelse til intravenøs administration for småcellet lungecancer

Legems- overflade- areal (m ²)	For anbefalet dosis '1,5 mg/m ² '		For reduceret dosis '1,25 mg/m ² '		For reduceret dosis '1,0 mg/m ² '	
	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Instruktioner for forberedelse til intravenøs administration for cervixcancer

Legems- overflade- areal (m ²)	For anbefalet dosis '0,75 mg/m ² '		For reduceret dosis '0,60 mg/m ² '		For reduceret dosis '0,45 mg/m ² '	
	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Yderligere fortynding af Topotecan Eagle er nødvendig med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) opløsning til injektion eller glukose 50 mg/ml (5 % w/v) opløsning til injektion for at nå en endelig topotecankoncentration på mellem 25 µg/ml og 50 µg/ml i opløsningen til infusion til patienten. Fortyndingen skal udføres under strengt aseptiske forhold (f.eks. en LAF bench).

Destruktion

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow Bucks, SL7 1NT
Det Forenede Kongerige
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/11/744/001

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

22 December 2011

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 til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 3 mg topotecan (som hydrochlorid).

Hvert 5 ml flerdosis hætteglas indeholder 15 mg topotecan.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

En klar lysegul til orange opløsning, pH <1,2.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Ved brug i kombination med cisplatin bør cisplatins produktinformation konsulteres.

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

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 begyndelsen af hver behandling. Hvis behandlingen er veltolereret, kan den fortsættes, indtil sygdommen progredierer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Efterfølgende doser

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

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

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 behandling er blevet udskudt på grund af neutropeni, bør dosis reduceres med $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ til $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (eller derefter om nødvendigt ned til $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

Doserne skal ligeledes reduceres, hvis trombocytallet falder til under $25 \times 10^9/l$. I kliniske forsøg blev topotecan-behandlingen 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hæmoglobinniveauet er $\geq 9 \text{ g/dl}$ (om nødvendigt efter transfusion).

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

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 behandling er blevet udskudt på grund af neutropeni, bør dosis reduceres med 20 % til $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i de efterfølgende 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 nedsat nyrefunktion. Den rekommanderede topotecandosis ved monoterapi hos patienter med ovariekarcinom eller småcellet lungecancer og en kreatinin-clearance mellem 20 og 39 ml/min er $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i fem sammenhængende dage.

Kombinationsterapi (cervixcancer):

I kliniske forsøg med kombinationsbehandling med topotecan og cisplatin til behandling af cervixcancer blev behandlingen kun initieret for patienter med serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Hvis serumkreatinin under kombinationsbehandling overstiger $1,5 \text{ mg/dl}$ anbefales det at konsultere cisplatin's produktinformation vedrørende dosisreduktion/fortsat behandling. Hvis behandlingen med cisplatin ophører, er der utilstrækkelige data til at underbygge fortsat monoterapi med topotecan til patienter med cervixcancer.

Pædiatrisk population:

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

Indgivelsesmåde

Brugen af topotecan bør begrænses til enheder, der er specialiseret i administration af cytotoksisk kemoterapi, og bør kun gives under overvågning af en læge, der har erfaring med brug af kemoterapi (se pkt. 6.6).

Koncentrationen af topotecan i 5 ml hætteglasset er højere (3 mg/ml) end med andre topotecan-midler. Det er vigtigt, at Topotecan Eagle fortyndes yderligere inden brug (se pkt. 6.6).

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.

Topotecan Eagle indeholder en højere dosiskoncentration (3 mg/ml) end andre topotecan-midler til intravenøs infusion (sædvanligvis 1 mg/ml). Topotecan Eagle skal fortyndes til en endelig koncentration mellem 25 µg/ml og 50 µg/ml (se pkt. 6.6 for instruktioner om fortynding).

4.3 Kontraindikationer

Topotecan er kontraindiceret til patienter, som

- har haft alvorlige overfølsomhedsreaktioner over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- ammer (se pkt. 4.6).
- lider af alvorlig knoglemarvssuppression allerede inden første seje indledes, defineret som et neutrofiltal på $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller et trombocytal på $< 100 \times 10^9/l$ ved baseline.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Topotecan Eagle kræver passende fortynding før brug. Koncentrationen af topotecan i Topotecan Eagle adskiller sig fra andre topotecan-midler (se pkt. 6.6 for yderligere instruktioner om fortyndingen).

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.

Topotecan Eagle indeholder en højere dosiskoncentration (3 mg/ml) end andre topotecan-midler til intravenøs infusion (sædvanligvis 1 mg/ml). Topotecan Eagle skal fortyndes til en endelig koncentration mellem 25 µg/ml og 50 µg/ml (se pkt. 6.6 for instruktioner om fortynding).

Den hæmatologiske toksicitet er dosisafhængig, og det samlede blodbillede - herunder trombocytal - 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 er der et dødsfald på grund af neutropenisk colitis. Hos patienter, som har feber, neutropeni og et kompatibelt mønster med mavesmerter, bør risikoen for neutropenisk colitis overvejes.

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

Topotecan-monoterapi og topotecan i kombination med cisplatin er sædvanligvis associeret med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør overvejes, når topotecan ordineres f.eks. i tilfælde, hvor det overvejes at behandle 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 performancestatus 3.

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

Når topotecan gives sammen med andre kemoterapeutika kan det være nødvendigt at reducere dosis af de enkelte lægemidler for at forbedre tolerancen. 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 enten cisplatin eller carboplatin gives på dag 1 for topotecan-doseringen, skal der gives en lavere dosis af de øvrige stoffer for at forbedre tolerancen sammenlignet med den dosis af de enkelte stoffer, der kan gives, hvis platin-stoffet gives på dag 5 for topotecan-doseringen.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

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

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

Hvis topotecan anvendes under graviditet, eller hvis graviditet indtræder under behandling med topotecan, skal patienterne 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 fundet påvirkning af fertilitet hos hverken hanner eller hunner. Topotecan er dog som andre cytostatika genotoksisk, og påvirkning af fertiliteten, herunder den mandlige fertilitet, kan ikke udelukkes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

I forsøg til dosisbestemmelse omfattende 523 patienter med recidiverende ovariecancer og 31 patienter med recidiverende småcellet lungecancer blev den dosisbegrænsende toksicitet af topotecan-monoterapi fundet at være hæmatologisk. Toksiciteten var forudsigelig og reversibel. Der er ikke fundet tegn på kumulativ hæmatologisk eller non-hæmatologisk toksicitet.

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

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

De samlede sikkerhedsdata for topotecan-monoterapi fremgår herunder.

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

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

Blod og lymfesystem

Meget almindelig: febril neutropeni, neutropeni (se Mave-tarm-kanalen), trombocytopeni, anæmi, leukopeni

Almindelig: pancytopeni

Ikke kendt: alvorlig blødning (associeret med trombocytopeni)

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden: interstitiel lungesygdom (nogle tilfælde har været letale)

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: kvalme, opkastning og diarré (alle muligvis alvorlige), forstoppelse, mavesmerter¹, mucositis

¹ Neutropenisk colitis, herunder fatal neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4)

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: alopecia

Almindelig: pruritus

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: anoreksi (muligvis alvorlig)

Infektioner og parasitære sygdomme

Meget almindelig: infektion

Almindelig: sepsis²

² Dødsfald på grund af sepsis er rapporteret for patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: pyreksi, asteni, træthed

Almindelig: utilpashed

Meget sjælden: ekstravasation³

³ Ekstravasation er meget sjældent rapporteret. Reaktionerne har været milde og har generelt ikke krævet specifik behandling.

Immunsystemet

Almindelig: overfølsomhedsreaktion herunder udslæt

Sjælden: anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria

Lever- og galdeveje

Almindelig: hyperbilirubinæmi

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

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

Hæmatologisk

Neutropeni: Alvorlig neutropeni (neutrofil-tal $< 0,5 \times 10^9/l$) 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). I forbindelse med alvorlig neutropeni forekom 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 patienter, 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 trombocytopeni (trombocyttal under $25 \times 10^9/l$) hos 25 % af patienterne (8 % af behandlingerne), moderat (trombocyttal 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 herunder dødelig tumorblødning er sjældent rapporteret.

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

Non-hæmatologisk

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

Lette abdominalsmerter blev 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 henholdsvis 3 og 3 %.

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

Andre alvorlige hændelser registreret som relateret til eller muligvis relateret til behandling med topotecan blev observeret hos ≥ 1 % af patienterne og omfattede anoreksi (12 %), utilpashed (3 %) og hyperbilirubinæmi (1 %).

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

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt antidot mod overdosis af topotecan. De primære komplikationer forbundet med en overdosis forventes at være knoglemarvssuppression og mucositis.

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 torsionelle 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 topotecans hæmning af topoisomerase-1 skyldes proteinassocierede enkelstrengsbrud på DNA.

Recidiverende SCLC

I et fase III-forsøg (forsøg 068) blev oral topotecan plus Best Supportive Care (BSC) (n = 71) sammenlignet med BSC alene (n = 70) hos patienter, som havde tilbagefald efter 1. linje-behandling (median tid til progression [TTP] fra 1. linje-behandling: 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 % C.I. 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uger (95 % C.I. 11,1; 18,6) for patienter, der fik BSC alene ($p = 0.0104$).

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

Et fase II-forsøg (forsøg 065) og et fase III-forsøg (forsøg 396) blev gennemført til vurdering af virkningen af oral topotecan versus intravenøs topotecan til patienter, der havde oplevet tilbagefald > 90 dage efter afslutningen af et tidligere behandlingsforløb med kemoterapi (se tabel 1). I patienternes egne rapporteringer vha. en 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 tid til progression hos SCLC-patienter, der er behandlet med oral eller intravenøs topotecan

	Forsøg 065		Forsøg 396	
	Oral topotecan	Intravenøs topotecan	Oral topotecan	Intravenøs topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianoverlevelse (uger) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
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 til progression (uger) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,8 (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 et andet randomiseret fase III-forsøg, som sammenlignede intravenøs topotecan med cyclophosphamid, Adriamycin (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 (16 uger henholdsvis 12,3 uger). Medianoverlevelsen for de to grupper var 25,0 henholdsvis 24,7 uger. Risiko ratio for overlevelse af intravenøs topotecan relativt til CAV var 1,04 (95 % CI 0,58; 1,40).

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

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

Cervixcancer

I et randomiseret, sammenlignende fase III-forsøg, udført af Gynaecological Oncology Group (GOG0179), blev topotecan + cisplatin (n = 147) sammenlignet med cisplatin alene (n = 146) for behandling af histologisk bekræftet, persisterende, recidiverende eller stadium IVB-cervixcancer, hvor kurativ behandling med kirurgi og/eller stråleterapi ikke var vurderet hensigtsmæssig. Behandling med topotecan + cisplatin resulterede i en statistisk signifikant forlængelse af den samlede overlevelse i forhold til cisplatin-monoterapi efter justering for interimanalyser (Log-rank p = 0,033).

Tabel 2. Resultater af forsøg 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 % C.I.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Risikoforhold (95 % C.I.)	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 % C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Risikoforhold (95 % C.I.)	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 % C.I.)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Pædiatrisk population

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

I et ikke blindet forsøg 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 terapieresponse. Følgende tumortyper var inkluderet: Ewing's sarkom/primitiv neuroektoderm tumor, neuroblastoma, osteoblastoma og rhabdomyosarcoma. Antitumoraktivitet blev vist primært hos patienter med neuroblastoma. Toksiciteten af topotecan hos børn med recidiverende og refraktære solide tumorer svarende til, hvad der tidligere er set for voksne patienter. I dette forsøg 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 forsøg hos 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 daglig i 5 dage, viste topotecan en høj plasmaclearance på 62 l/time (SD 22), hvilket svarer til ca. 2/3 af blodgennemstrømning gennem leveren. Topotecan havde ligeledes et højt distributionsvolumen på omkring 132 l (SD 57), samt en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. Sammenligning af farmakokinetiske parametre viste ingen farmakokinetiske ændringer i løbet af de 5 doseringsdage. Arealet under kurven (AUC) øges omtrent proportionalt med dosis. Der ses ringe eller ingen

akkumulering af topotecan ved gentagen daglig dosering, og der er ingen tegn på ændring i farmakokinetikken efter multiple doser. Prækliniske forsøg tyder på, at topotecans plasmaproteinbinding er lav (35 %), og fordelingen mellem blodceller og plasma er omtrent homogen.

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

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

Overordnet genfindning af lægemiddelstofrelateret materiale efter fem daglige doser af topotecan var 71 til 76 % af den administrerede intravenøse dosis. Omtrent 51 % blev udskilt som uomdannet topotecan og 3 % blev udskilt som N-desmethyltopotecan i urinen. Fæcal eliminering af uændret topotecan udgjorde 18 % mens fæcal eliminering af N-desmethyltopotecan var 1,7 %. Samlet set bidrog N-desmethylmetabolitten i gennemsnit mindre end 7 % (interval 4-9 %) til det samlede lægemiddelstofrelaterede materiale i urin og fæces, som der kunne gøres rede for som topotecan-O-glukuronid og N-desmethyltopotecan-O-glukuronid i urinen var mindre end 10 %.

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

Ved administration i kombination med cisplatin (cisplatin dag 1, topotecan dag 1 til 5) blev topotecan-clearance reduceret på dag 5 sammenlignet med dag 1 (1,1 l/time/m² legemsoverflade sammenlignet med 21,3 l/time/m² legemsoverflade [n = 9]) (se pkt. 4.2).

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).

Patentrisik population

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

5.3 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 virkning på fertilitet hos hverken hanner eller hunner. Hos hunnerne blev dog set super-ovulation og let forhøjet præimplantationstab.

Det carcinogene potentiale af topotecan er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saltsyre (E507) til justering af pH
Vand til injektion

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas før åbning
3 år.

Hætteglas efter første åbning
Kemisk og fysisk stabilitet er blevet påvist i 14 dage ved 20°C - 25°C ved opbevaring i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet efter åbning opbevares i højst 14 dage ved 20°C - 25°C. Andre opbevaringstider og -forhold er brugerens ansvar.

Fortyndet opløsning
Fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen anvendes omgående. Hvis den ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 20°C - 25°C og omgiverens lysforhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.

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

Vedligeholdende opbevaringsforhold for åbnet og fortyndet lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml koncentrat i gennemsigtigt hætteglas af type 1 med grå butylgummiprop og aluminiumsforsøgling med gul "flip-off"-hætte af polypropylen, og med gul ringkrave på hætteglasset. Hver pakke indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Generelle forholdsregler

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

- Personale skal oplæres i rekonstitution af medikamentet.
- Gravide kvinder blandt personalet må ikke arbejde med dette medikament.
- Personale, som håndterer dette medikament under rekonstitution skal bære beskyttelsesdragt, herunder maske, beskyttelsesbriller og handsker.
- 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.
- Hvis man ved et uheld får medikamentet på huden eller i øjnene, skal der straks skylles med rigelige mængder vand.

Instruktioner for fortynding

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.

Topotecan Eagle koncentratet har en klar gul til orange farve og indeholder 3 mg/ml topotecan, hvilket er en højere koncentration end hvad der findes i andre topotecan-midler til intravenøs infusion.

Brugeren skal rapportere eventuelle medicineringsfejl.

Følgende doseringstabeller skal benyttes som reference:

Instruktioner for forberedelse til intravenøs administration for småcellet lungecancer

Legems- overflade- areal (m ²)	For anbefalet dosis '1,5 mg/m ² '		For reduceret dosis '1,25 mg/m ² '		For reduceret dosis '1,0 mg/m ² '	
	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2,0	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Instruktioner for forberedelse til intravenøs administration for cervixcancer

Legems- overflade- areal (m ²)	For anbefalet dosis '0,75 mg/m ² '		For reduceret dosis '0,60 mg/m ² '		For reduceret dosis '0,45 mg/m ² '	
	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Yderligere fortynding af Topotecan Eagle er nødvendig med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) opløsning til injektion eller glukose 50 mg/ml (5 % w/v) opløsning til injektion for at nå en endelig topotecankoncentration på mellem 25 µg/ml og 50 µg/ml i opløsningen til infusion til patienten. Fortyndingen skal udføres under strengt aseptiske forhold (f.eks. en LAF bench).

Destruktion

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow Bucks, SL7 1NT
Det Forenede Kongerige
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/11/744/002

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

22 December 2011

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 til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING
OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE BETINGELSER OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILGÅDELSEN**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Det Forenede Kongerige

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

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at lægemiddelovervågningssystemet i markedsføringstilladelsen (Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen ifølge aftalen i risikostyringsprogrammet (RMP), Modul 1.8.2. i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes:

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.

Periodiske sikkerhedsopdateringer

PSUR-cyklen for lægemidlet skal følge den halvårige cyklus, indtil andet godkendes af CHMP.

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

Inden produktet markedsføres i medlemsstaten, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale sikkerhedsinformationsmeddelelsens indhold og format med den nationale kompetente myndighed, herunder behov og tidspunkt for eventuelle efterfølgende sikkerhedsinformationsmeddelelser samt distributionslisten for sådanne.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle fagfolk inden for sundhedssektoren, som forventes at anvende og/eller ordinere Topotecan Eagle, har modtaget sikkerhedsinformationsmeddelelsen på markedsføringstidspunktet.

Sikkerhedsinformationsmeddelelsen skal indeholde følgende:

- Risikoen for medicineringsfejl på grund af den højere koncentration end fortyndingskoncentrationen af originalmidlet, med potentielt livstruende konsekvenser.
- Reference til hætteglassets krave som en visuel påmindelse om denne forskel, og den instruktion, at den ikke på noget tidspunkt må fjernes.
- De forventede virkninger af overdosis (f.eks. knoglemarvssuppression).
- En opfordring til at rapportere faktiske medicineringsfejl og eventuelle sikkerhedshændelser, som kunne være en følge af en medicineringsfejl.
- En formular til rapportering af medicineringsfejl.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLEDENDE SEDDEL

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE 1 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
topotecan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 3 mg topotecan (som hydrochlorid).
Hvert hætteglas indeholder 3 mg topotecan (som hydrochlorid) i 1 ml koncentrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saltsyre (E507)
Vand til injektion

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKUNGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOXISK

Læs indlægssedlen inden brug.

Tag godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.

8. UDLØBSDATO

EXP

Læs indlægssedlen vedrørende opbevaringstiden for det fortyndede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.

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

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

Ikke-anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Det Forenede Kongerige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/744/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS 1 ml

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

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Topotecan
Intravenøs

2. ANVENDELSESMÅDE

Skal fortyndes før brug.
Læs pakningens indlægsseddel før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

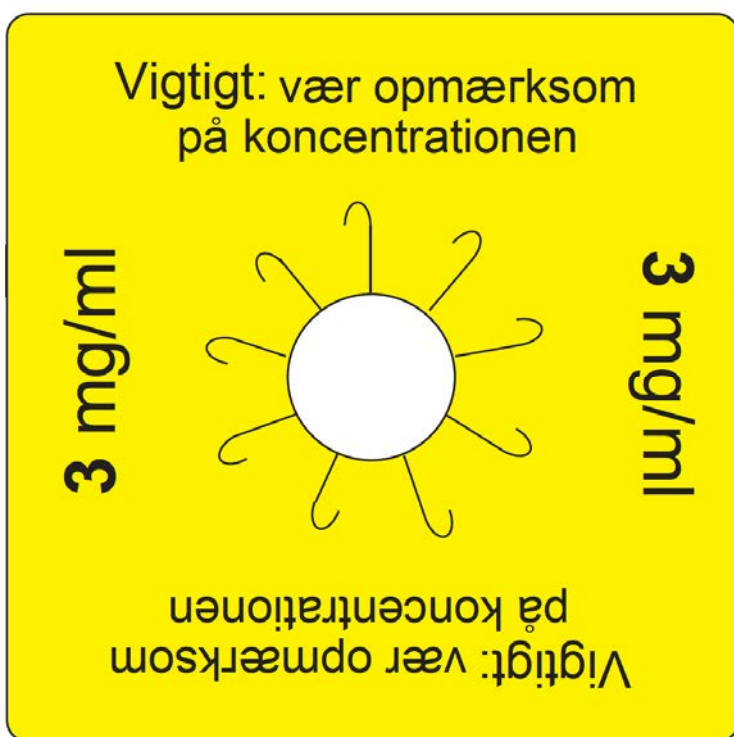
5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

Cytotoksisk

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.



Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE 5 ml multidosishætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
topotecan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 3 mg topotecan (som hydrochlorid).
Hvert hætteglas indeholder 15 mg topotecan (som hydrochlorid) i 5 ml koncentrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saltsyre (E507)
Vand til injektion

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅFILLINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
3 mg/ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

CYTOTOXISK
Læs indlægssedlen inden brug.

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.

8. UDLØBSDATO

EXP

Multidosishætteglas, må højst opbevares i 14 dage ved 20°C-25°C efter åbning.
Åbnet den: DD/MM/ÅÅ

Læs indlægssedlen vedrørende opbevaringstiden for det fortyndede produkt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25°C.

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

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

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Det Forenede Kongerige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/744/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS 5 ml

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

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
topotecan
Intravenøs

2. ANVENDELSESMÅDE

Skal fortyndes før brug.
Læs pakningens indlægsseddel før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

Multidosishætteglas, må højst opbevares i 14 dage ved 20°C-25°C efter åbning.
Åbnet den: DD/MM/ÅÅ

4. BATCHNUMMER

Batch

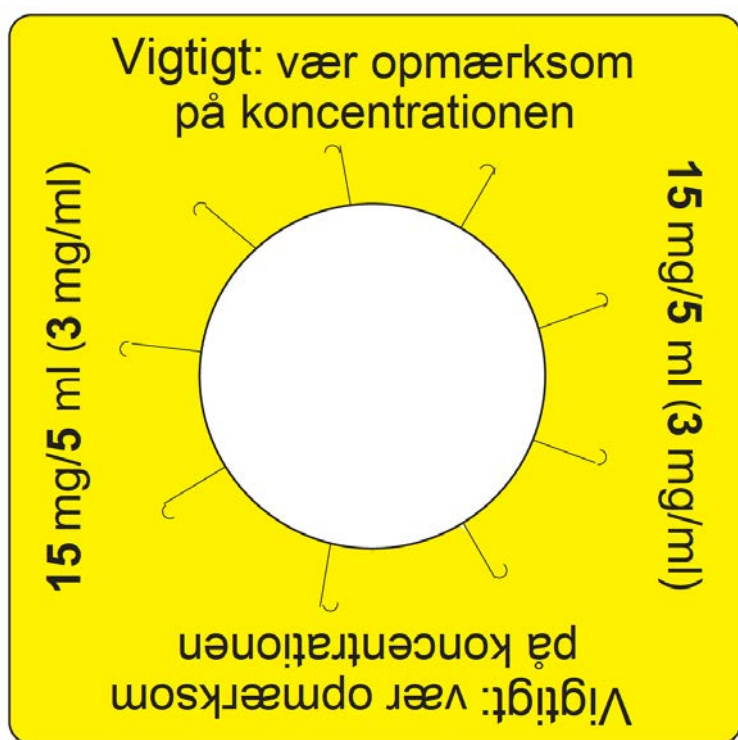
5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml
3 mg/ml

6. ANDET

CYTOTOKSISK
Læs indlægssedlen inden brug.

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.



Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSBILDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning topotecan

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Dette lægemiddel er blevet ordineret til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse af Topotecan Eagle
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Topotecan Eagle
3. Sådan skal du tage Topotecan Eagle
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Topotecan Eagle
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE AF TOPOTECAN EAGLE

Navnet på dette lægemiddel er Topotecan Eagle 3 mg/1 ml koncentrat til infusion, opløsning (herefter benævnt Topotecan Eagle).

Topotecan Eagle er med til at dræbe kræftceller. Det er en type kemoterapi.

Topotecan Eagle bruges til at behandle:

- småcellet lungekræft, som er kommet igen efter kemoterapi
- fremskreden cervixcancer, hvor behandling med kirurgi eller stråleterapi ikke er mulig. I så tilfælde bruges det sammen med et andet lægemiddelstof, der kaldes cisplatin.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE TOPOTECAN EAGLE

Tag ikke Topotecan Eagle:

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for topotecan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel, anført pkt. 6.
- hvis du ammer. Du bør holde op med at amme, før du starter behandling med Topotecan Eagle
- hvis dit blodtal er for lavt. Din læge vil kontrollere dette.

Brug ikke Topotecan Eagle, hvis nogen af ovenstående tilfælde gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller sygeplejersken, før du bruger dette lægemiddel.

Vær ekstra forsigtig med at tage Topotecan Eagle

Inden du får denne medicin, skal lægen vide:

- hvis du har nyreproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Topotecan Eagle. Dette lægemiddel anbefales ikke, hvis du har alvorlige nyreproblemer;
- hvis du har leverproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Topotecan Eagle. Dette lægemiddel anbefales ikke, hvis du har alvorlige leverproblemer;
- hvis du har lungeproblemer eller hvis du har haft lungeproblemer før på grund af brug af andre lægemidler eller strålebehandling. Dette skyldes, at du har større risiko for at få alvorlige lungeproblemer (interstitiel lungesygdom), når du tager Topotecan Eagle;
- hvis du har usædvanlig blodudtrædning eller blødning;
- hvis du føler dig meget syg.

Tal med lægen, før du begynder at tage Topotecan Eagle, hvis nogen af ovenstående tilfælde gælder for dig eller hvis du er i tvivl.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også naturlægemidler og medicin, som ikke er købt på recept. Det skal du gøre, fordi Topotecan Eagle kan påvirke den måde, som visse andre lægemidler virker på. Ligeledes kan visse andre lægemidler påvirke den måde, som Topotecan Eagle virker på.

Graviditet og amning

- Topotecan Eagle bør ikke benyttes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Fortæl det straks til lægen, hvis du er gravid eller hvis du tror du kan være gravid.
- Kvinder, som kan blive gravide, skal benytte prævention for at forhindre dem i at blive gravide under behandlingen.
- Mandlige patienter, som tager Topotecan Eagle og som ønsker at blive fædre, bør spørge lægen til råds om familieplanlægning.
- Du må ikke amme, hvis du er i behandling med Topotecan Eagle.

Trafik- og arbejdssikkerhed:

Topotecan Eagle kan få dig til at føle dig træt eller svag. Hvis det sker, må du ikke køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE TOPOTECAN EAGLE

Hvor meget skal du tage

Din dosis af Topotecan Eagle vil afhænge af:

- den sygdom, der behandles
- din kropsstørrelse (overfladeareal målt i kvadrater)
- resultaterne af blodprøverne, der er udført før og under behandlingen
- hvor godt din krop responderer på lægemidlet.

Småcellet lungecancer

- Den sædvanlige dosis er 1,5 mg af kroppens overfladeareal pr. dag.
- Det gives én gang om dagen i 5 dage.
- Denne behandlingscyklus gentages normalt hver 3. uge.

Cervixcancer

- Den sædvanlige dosis er 0,75 mg af kroppens overfladeareal pr. dag.
- Det gives én gang om dagen i 3 dage.
- Denne behandlingscyklus gentages normalt hver 3. uge.

Ved behandling af cervixcancer gives Topotecan Eagle sammen med et andet lægemiddelstof, der kaldes cisplatin. Hvis du ønsker yderlige oplysninger om cisplatin, kan du læse indlægssedlen.

Effekten med brug af Topotecan Eagle hos børn er begrænset. Det betyder, at behandling ikke anbefales.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Sådan forberedes Topotecan Eagle

Topotecan Eagle leveres som et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentrationen af topotecan er højere (3 mg/ml) end med andre topotecan-midler. Koncentratet skal fortyndes inden administration.

Sådan bruges Topotecan Eagle

Topotecan Eagle gives normalt af en læge eller en sygeplejerske:

- som drop (infusion) i ca. 30 minutter
- sædvanligvis i armen.

4. BIVIRKNINGER

Topotecan Eagle kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvor sandsynligt det er, at disse bivirkninger opstår, er som følger:

- meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere)
- almindelig forekommer hos 1 til 10 ud af 100 brugere
- ualmindelig forekommer hos 1 til 10 ud af 1.000 brugere
- sjælden forekommer hos 1 til 10 ud af 10.000 brugere
- meget sjælden forekommer hos mindre end 1 ud af 10.000 brugere
- ukendt forekomsten kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Du kan have brug for omgående lægebehandling:

- **Infektioner** (meget almindelige) – eftersom Topotecan Eagle kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner. Tegnene omfatter:
 - feber
 - alvorlig forværring af din generelle tilstand
 - ondt i halsen eller brændende fornemmelse ved vandladning
 - stærke mavesmerter, feber og muligvis diarré (i sjældne tilfælde med blod) – dette kan være tegn på tyktarmsbetændelse (neutropenisk colitis)
- **Lungebetændelse** (sjældent), med tegn såsom:
 - vejrtrækningsproblemer
 - hoste
 - feber.

Du er mere udsat for at få alvorlige lungeproblemer (interstitiel lungesygdom), hvis du allerede har lungeproblemer eller hvis du har haft lungeproblemer før på grund af brug af andre lægemidler eller strålebehandling.

Andre bivirkninger kan være:

Meget almindelige bivirkninger

- følelse af almen slaphed og træthed. Dette kan være tegn på et fald i antallet af røde blodceller (anæmi). I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at du får en blodtransfusion.
- usædvanlige blå mærker eller blødninger, nogle gange alvorlige. Dette er forårsaget af et fald i antallet af de celler, som får blodet til at størkne (blodplader).
- unormalt lavt antal hvid blodceller (neutropeni), som kan være ledsaget af feber og tegn på infektion (febril neutropeni)
- vægttab og tab af appetit, følelse af slaphed eller træthed
- kvalme eller opkastning, diarré, mavesmerter, forstoppelse
- betændelse og sår i mund, hals, på tunge eller gummer (mucositis)
- høj legemstemperatur (feber)
- infektioner
- hårtab.

Almindelige bivirkninger

- milde allergiske reaktioner (inklusive udslæt)
- gulfarvning af huden (gulsot) forårsaget af leverproblemer
- kløe (pruritus)
- alvorlig infektion (sepsis)
- utilpashed.

Sjældne bivirkninger

- alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner, der forårsager hævelse af læber, ansigt eller hals, der fører til alvorlige vejrtrækningsproblemer, hududslæt eller nældefeber, anafylaktisk chok (alvorligt nedsat blodtryk, bleghed, uro, svag puls, nedsat bevidsthed)
- pludselig hævelse i hud og slimhinder (f.eks. svælg eller tunge) forårsaget af væskeophobning (angioødem)
- kløende udslæt (eller nældefeber).

Meget sjældne bivirkninger

- Milde smerter og betændelse ved injektionsstedet på grund af utilsigtet administration af lægemidler i det omgivende væv (ekstravasation) f.eks. ved udsivning.

Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i indlægssedlen.

Hvis du er i behandling for cervixcancer, kan du få bivirkninger af det andet lægemiddel (cisplatin), som du får sammen med Topotecan Eagle.

5. OPBEVARING AF TOPOTECAN EAGLE

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Topotecan Eagle efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C.

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

Fortyndet opløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold for anvendelse brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 20–25°C under omgivende lysforhold.

Brug ikke Topotecan Eagle, hvis du ser partikler i væsken, eller hvis opløsningen er uklar.

Af hensyn til miljøet må lægemidler ikke bortskaffes via spildevandet eller med husholdningsaffaldet. Din læge bør bortskaffe lægemidler, som ikke længere er nødvendige.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Topotecan Eagle indeholder:

- Det aktive stof er topotecan.
En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 3 mg topotecan (som hydrochlorid).
- Hvert 1 ml enkeltdosis-hætteglas indeholder 3 mg topotecan.
- De øvrige indholdsstoffer er: saltsyre (E507) (til justering af pH) og vand til injektioner.

Topotecan Eagles udseende og pakningsstørrelse

- Topotecan Eagle er en klar gul til orange væske i et farveløst hætteglas med en butylgummiprop, aluminiumsforsøgling og blå hætte til afrivning, og med gul ringkrave på hætteglasset.
- Topotecan Eagle leveres i kartoner med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Det Forenede Kongerige

Fremstiller.

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Det Forenede Kongerige

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

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

Følgende information er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Instruktioner for fortynding, opbevaring og bortskaffelse af Topotecan Eagle

Generelle forholdsregler

Koncentrationen af topotecan i Topotecan Eagle adskiller sig fra andre topotecan-midler, og der bør udvises omhu for at sikre passende opløsning for at opnå den tilsigtede dosis, som skal kontrolleres før administration til patienten.

De normale procedurer for omgang med lægemidler mod kræft skal følges:

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

Instruktioner for fortynding

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.
--

Topotecan Eagle koncentratet har en lysegul til orange farve og indeholder 3 mg/ml topotecan, hvilket er en højere koncentration end den, der findes i andre topotecan-midler til intravenøs infusion.

Brugeren skal rapportere eventuelle medicineringsfejl.

Følgende doseringstabeller skal benyttes som reference:

Instruktioner for forberedelse til intravenøs administration for småcellet lungecancer

Legems- overflade- areal (m ²)	For anbefalet dosis '1,5 mg/m ² '		For reduceret dosis '1,25 mg/m ² '		For reduceret dosis '1,0 mg/m ² '	
	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Instruktioner for forberedelse til intravenøs administration for cervixcancer

Legems- overflade- areal (m ²)	For anbefalet dosis '0,75 mg/m ² '		For reduceret dosis '0,60 mg/m ² '		For reduceret dosis '0,45 mg/m ² '	
	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Yderligere fortynding af Topotecan Eagle er nødvendig med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) opløsning til injektion eller glukose 50 mg/ml (5 % w/v) opløsning til injektion for at nå en endelig topotecankoncentration på mellem 25 µg/ml og 50 µg/ml i opløsningen til infusion til patienten. Fortyndingen skal udføres under strengt aseptiske forhold (f.eks. en LAF bench).

Opbevaring af fortyndet opløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen anvendes omgående. Hvis opløsningen ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 20°C - 25°C og omgivende lysforhold.

Destruktion

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning topotecan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Dette lægemiddel er blevet ordineret til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse af Topotecan Eagle
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Topotecan Eagle
3. Sådan skal du tage Topotecan Eagle
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Topotecan Eagle
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE AF TOPOTECAN EAGLE

Navnet på dette lægemiddel er Topotecan Eagle 15 mg/5 ml koncentrat til infusion, opløsning (herefter benævnt Topotecan Eagle).

Topotecan Eagle er med til at dræbe kræftceller. Det er en type kemoterapi.

Topotecan Eagle bruges til at behandle:

- småcellet lungecancer, der er kommet tilbage efter kemoterapi
- avanceret cervixcancer, når kirurgi eller strålebehandling ikke er mulig. I så tilfælde bruges det sammen med et andet lægemiddel kaldet cisplatin.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE TOPOTECAN EAGLE

Tag ikke Topotecan Eagle:

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for topotecan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel anført i pkt. 6.
- hvis du ammer. Du bør holde op med at amme, før du starter behandling med Topotecan Eagle.
- hvis dit blodcelletal er for lavt. Din læge vil kontrollere dette.

Brug ikke Topotecan Eagle, hvis nogen af ovenstående tilfælde gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge eller sygeplejerske, før du tager dette lægemiddel.

Vær ekstra forsigtig med at tage Topotecan Eagle

Inden du får denne medicin, skal lægen eller sygeplejersken vide:

- hvis du har nyreproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Topotecan Eagle. Dette lægemiddel anbefales ikke, hvis du har alvorlige nyreproblemer;
- hvis du har leverproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Topotecan Eagle. Dette lægemiddel anbefales ikke, hvis du har alvorlige leverproblemer;
- hvis du har lungeproblemer eller hvis du har haft lungeproblemer før på grund af brug af andre lægemidler eller strålebehandling. Dette skyldes, at du har større risiko for at få alvorlige lungeproblemer (interstitiel lungesygdom), når du tager Topotecan Eagle;

- hvis du har usædvanlig blodudtrædning eller blødning;
- hvis du føler dig meget syg.

Tal med lægen, før du begynder at tage Topotecan Eagle, hvis nogen af ovenstående tilfælde gælder for dig, eller hvis du er i tvivl.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også naturlægemidler og medicin, som ikke er købt på recept. Det skal du gøre, fordi Topotecan Eagle kan påvirke den måde visse andre lægemidler virker på. Ligeledes kan visse andre lægemidler påvirke den måde, som Topotecan Eagle virker på.

Graviditet og amning

- Topotecan Eagle bør ikke benyttes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Fortæl det straks til lægen, hvis du er gravid eller hvis du tror du kan være gravid.
- Kvinder, som kan blive gravide, skal benytte prævention for at forhindre dem i at blive gravide under behandlingen.
- Mandlige patienter, som tager Topotecan Eagle og som ønsker at blive fædre, bør spørge lægen til råds om familieplanlægning.
- Du må ikke amme, hvis du er i behandling med Topotecan Eagle.

Trafik- og arbejdssikkerhed:

Topotecan Eagle kan få dig til at føle dig træt eller svag. Hvis det sker, må du ikke køre bil eller bruge værktøj eller maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE TOPOTECAN EAGLE

Hvor meget skal du tage

Din dosis af Topotecan Eagle vil afhænge af:

- den sygdom, der behandles
- din kropsstørrelse (overfladeareal målt i kvadratmeter)
- resultaterne af blodprøverne, der er udført før og under behandlingen
- hvor godt din krop responderer på lægemidlet.

Småcellet lungecancer

- Den sædvanlige dosis er 1,5 mg af kroppens overfladeareal pr. dag.
- Det gives én gang om dagen i 5 dage.
- Denne behandlingscyklus gentages normalt hver 3. uge.

Cervixcancer

- Den sædvanlige dosis er 0,75 mg af kroppens overfladeareal pr. dag.
- Det gives én gang om dagen i 3 dage.
- Denne behandlingscyklus gentages normalt hver 3. uge.

Ved behandling af cervixcancer gives Topotecan Eagle sammen med et andet lægemiddel, der kaldes cisplatin. Hvis du ønsker yderlige oplysninger om cisplatin, kan du læse indlægssedlen.

Erfaringen med brug af Topotecan Eagle hos børn er begrænset. Det betyder, at behandling ikke anbefales.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Sådan forberedes Topotecan Eagle

Topotecan Eagle leveres som et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentrationen af topotecan er højere (3 mg/ml) end med andre topotecan-midler. Koncentratet skal fortyndes inden administration.

Sådan bruges Topotecan Eagle

Topotecan Eagle gives normalt af en læge eller en sygeplejerske:

- som drop (infusion) i ca. 30 minutter
- sædvanligvis i armen.

4. BIVIRKNINGER

Topotecan Eagle kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvor sandsynligt det er, at disse bivirkninger opstår, er som følger:

- meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere)
- almindelig forekommer hos 1 til 10 ud af 100 brugere
- ualmindelig forekommer hos 1 til 10 ud af 1.000 brugere
- sjældent forekommer hos 1 til 10 ud af 10.000 brugere
- meget sjældent forekommer hos mindre end 1 ud af 10.000 brugere
- ukendt forekomsten kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data

Alvorlige bivirkninger

Fortæl straks lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Du kan have brug for omgående lægebehandling:

- **Infektioner** (meget almindelige) – eftersom Topotecan Eagle kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner. Tegnene omfatter:
 - feber
 - alvorlig forværring af din generelle tilstand
 - ondt i halsen eller brændende fornemmelse ved vandladning
 - stærke mavesmerter, feber og muligvis diarré (i sjældne tilfælde med blod) – dette kan være tegn på tyktarmsbetændelse (neutropenisk colitis)
- **Lungebetændelse** (sjældent), med tegn såsom:
 - vejrtrækningsproblemer
 - hoste
 - feber.

Du er mere udsat for at få alvorlige lungeproblemer (interstitiel lungesygdom), hvis du allerede har lungeproblemer eller hvis du har haft lungeproblemer før på grund af brug af andre lægemidler eller strålebehandling.

Andre bivirkninger kan være:

Meget almindelige bivirkninger

- følelse af almen slaphed og træthed. Dette kan være tegn på et fald i antallet af røde blodceller (anæmi). I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at du får en blodtransfusion.
- usædvanlige blå mærker eller blødninger, nogle gange alvorlige. Dette er forårsaget af et fald i antallet af de celler, som får blodet til at størkne (blodplader).
- unormalt lavt antal hvid blodceller (neutropeni), som kan være ledsaget af feber og tegn på infektion (febril neutropeni)
- vægttab og tab af appetit, følelse af slaphed eller træthed
- kvalme eller opkastning, diarré, mavesmerter, forstoppelse
- betændelse og sår i mund, hals, på tunge eller gummer (mucositis)
- høj legemstemperatur (feber)
- infektioner
- hårtab.

Almindelige bivirkninger

- milde allergiske reaktioner (inklusive udslæt)
- gulfarvning af huden (gulsot) forårsaget af leverproblemer
- kløe (pruritus)
- alvorlig infektion (sepsis)

- utilpashed.

Sjældne bivirkninger

- alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner, der forårsager hævelse af læber, ansigt eller hals, der fører til alvorlige vejrtrækningsproblemer, hududslæt eller nældefeber, anafylaktisk chok (alvorligt nedsat blodtryk, bleghed, uro, svag puls, nedsat bevidsthed)
- pludselig hævelse i hud og slimhinder (f.eks. svælg eller tunge) forårsaget af væskeophobning (angioødem)
- kløende udslæt (eller nældefeber).

Meget sjældne bivirkninger

- milde smerter og betændelse ved injektionsstedet på grund af utilsigtet administration af lægemidler i det omgivende væv (ekstravasation) f.eks. ved udsivning.

Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver alvorlig, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i indlægssedlen.

Hvis du er i behandling for cervixcancer, kan du få bivirkninger af det andet lægemiddel (cisplatin), som du får sammen med Topotecan Eagle.

5. OPBEVARING AF TOPOTECAN EAGLE

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Topotecan Eagle efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 25°C.

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

Hætteglas efter første åbning

Kemisk og fysisk stabilitet er blevet påvist i 14 dage ved 20°C - 25°C ved opbevaring i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet efter åbning opbevares i højst 14 dage ved 20°C - 25°C. Andre opbevaringstider og forhold er brugerens ansvar.

Fortyndet opløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen straks anvendes. Hvis den ikke straks anvendes, er opbevaringstid og forhold brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 20°C - 25°C og omgivende lysforhold.

Brug ikke Topotecan Eagle, hvis du ser partikler i væsken, eller hvis opløsningen er uklar.

Afhængig af miljøet må lægemidler ikke bortskaffes via spildevandet eller med husholdningsaffaldet. Du må også bortskaffe lægemidler, som ikke længere er nødvendige.

6. YDERLIGERE INFORMATION

Topotecan Eagle indeholder:

- Det aktive stof er topotecan.
- En ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 3 mg topotecan (som hydrochlorid). Hvert 5 ml multidosis-hætteglas indeholder 15 mg topotecan.
- De øvrige indholdsstoffer er: saltsyre (E507) (til justering af pH) og vand til injektioner.

Topotecan Eagles udseende og pakningsstørrelse

- Topotecan Eagle er en klar gul til orange væske i et farveløst hætteglas med en butylgummiprop, aluminiumsforsegling og blå hætte til afrivning, og med gul ringkrave på hætteglasset.
- Topotecan Eagle leveres i kartoner med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Det Forenede Kongerige

Fremstiller:

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Det Forenede Kongerige

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Topotecan Eagle på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Følgende information er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Instruktioner for fortynding, opbevaring og bortskaffelse af Topotecan Eagle

Generelle forholdsregler

Koncentrationen af topotecan i Topotecan Eagle adskiller sig fra andre topotecan-midler, og der bør udvises omhu for at sikre passende opløsning for at opnå den tilsigtede dosis, som skal kontrolleres før administration til patienten.

De normale procedurer for omgang med lægemidler mod kræft skal følges:

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

Instruktioner for fortynding

Læg godt mærke til koncentrationen, da en eventuel overdosering kan være livstruende.
--

Topotecan Eagle koncentratet har en lysegul til orange farve og indeholder 3 mg/ml topotecan, hvilket er en højere koncentration end hvad der findes i andre topotecan-midler til intravenøs infusion.

Brugeren skal rapportere eventuelle medicineringsfejl.

Følgende doseringstabeller skal benyttes som reference.

Instruktioner for forberedelse til intravenøs administration for småcellet lungecancer

Legems- overflade- areal (m ²)	For anbefalet dosis '1,5 mg/m ² '		For reduceret dosis '1,25 mg/m ² '		For reduceret dosis '1,0 mg/m ² '	
	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Instruktioner for forberedelse til intravenøs administration for cervixcancer

Legems- overflade- areal (m ²)	For anbefalet dosis '0,75 mg/m ² '		For reduceret dosis '0,60 mg/m ² '		For reduceret dosis '0,45 mg/m ² '	
	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)	Volumen af påkrævet opløsning (ml)	Samlet dosis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Yderligere fortynding af Topotecan Eagle er nødvendig med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) opløsning til injektion eller glukose 50 mg/ml (5 % w/v) opløsning til injektion for at nå en endelig topotecankoncentration på mellem 25 µg/ml og 50 µg/ml i opløsningen til infusion hos patienten. Fortyndingen skal udføres under strengt aseptiske forhold (f.eks. en LAF bench).

Opbevaring af fortyndet opløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen anvendes omgående. Hvis opløsningen ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 20 °C - 25°C og omgivende lysforhold.

Hætteglas efter første åbning

Kemisk og fysisk stabilitet er blevet påvist i 14 dage ved 20°C - 25°C ved opbevaring i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet efter åbning opbevares i højst 14 dage ved 20°C - 25°C. Yderligere opbevaringstider og -forhold er brugerens ansvar.

Destruktion

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