

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).  
Et hætteglas med 4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar lysegul væske. pH = 2,0-2,6.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Topotecan-monoterapi er indiceret til behandling af:

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

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

### 4.2 Dosering og administration

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

#### Dosering

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

Før administration af den første serie 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  $\geq 9$  g/dl (om nødvendigt efter transfusion) ved baseline.

## Ovariecancer og småcellet lungecancer

### *Første dosis*

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

### *Efterfølgende doser*

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

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

Ved dosisreduktion hos patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofil-tal  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) 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 mg/m<sup>2</sup>/dag til 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dag (eller derefter om nødvendigt ned til 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dag).

Doserne skal ligeledes reduceres, hvis trombocyt-tallet falder til under  $25 \times 10^9/l$ . I kliniske studier blev topotecan-behandlingen seponeret, hvis dosis var blevet reduceret til 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dag og yderligere reduktion af dosis var nødvendig for at håndtere bivirkninger.

## Cervixcancer

### *Første dosis*

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

### *Efterfølgende doser*

Efterfølgende doser af topotecan bør ikke gives, medmindre neutrofil-tallet er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocyt-tallet er  $\geq 100 \times 10^9/l$  og hæmoglobinniveauet er  $\geq 9$  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 reducere dosis for at opretholde neutrofil-tallet.

Ved dosisreduktion hos patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofil-tal  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) 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 mg/m<sup>2</sup>/dag i de efterfølgende serier (eller derefter om nødvendigt ned til 0,45 mg/m<sup>2</sup>/dag).

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

## Særlige patientgrupper

### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

#### *Monoterapi (ovariecancer og småcellet lungecancer)*

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

Begrænsede data indikerer, at dosis bør reduceres hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Den rekommanderede topotecandosis ved monoterapi hos patienter med ovariecancer eller småcellet lungecancer og en kreatinin-clearance mellem 20 og 39 ml/min er 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dag i fem sammenhængende dage.

### *Kombinationsterapi (cervixcancer)*

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

### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Et mindre antal patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik intravenøst 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag topotecan i fem dage hver tredje uge. En reduktion i topotecan clearance blev observeret. Der er dog ikke tilstrækkelige data til rådighed til at foretage en dosisanbefaling til denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

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

### *Pædiatrisk population*

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

### Administration

Topotecan skal fortyndes yderligere inden anvendelse (se pkt. 6.6).

## **4.3 Kontraindikationer**

- Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.
- Amning (se pkt. 4.6).
- 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 vedrørende brugen**

Den hæmatologiske toksicitet er dosisafhængig, og det samlede blodbillede - herunder trombocytal - bør fastlægges jævnligt (se pkt. 4.2).

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

Topotecan-induceret neutropeni kan medføre neutropenisk colitis. I kliniske studier med topotecan 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 letale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, pulmonal fibrose, lungecancer, eksponering af thorax for stråler og brug af pneumotoksiske stoffer og/eller kolonistimulerende faktorer. Patienter bør monitoreres for pulmonale symptomer, der indikerer ILD (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 Teva ordineres, f.eks. i tilfælde, hvor det overvejes at behandle patienter med øget risiko for tumorblødning.

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

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

Et lille antal hepatisk svækkede patienter (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag intravenøst i fem dage hver tredje uge. En reduktion i clearance af topotecan blev observeret. Der er dog ikke en tilstrækkelig mængde data tilgængelig til at kunne give en anbefaling vedrørende dosering til denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

Når topotecan gives sammen med andre kemoterapeutika kan det være nødvendigt at reducere dosis af hvert af de enkelte lægemidler for at forbedre tolerancen. Ved 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-stofferne, hvis de gives på dag 5 for topotecandoseringen.

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraktion til mænd og kvinder

Prækliniske studier 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.

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

##### Graviditet

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

## Amning

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

## Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

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

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

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

De samlede sikkerhedsdata for topotecan-monoterapi fremgår herunder.

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

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

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Infektion
Almindelig	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Meget almindelig	Febril neutropeni, neutropeni (se "Mave-tarm-kanalen"), trombocytopeni, anæmi, leukopeni
Almindelig	Pancytopeni
Ikke kendt	Alvorlig blødning (associeret med trombocytopeni)
<b>Immunsystemet</b>	
Almindelig	Overfølsomhedsreaktion herunder udslæt
Sjælden	Anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	Anoreksi (muligvis alvorlig)

<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Sjælden	Interstitiel lungesygdom (nogle tilfælde har været letale)
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning og diarré (alle muligvis alvorlige), forstoppelse, mavesmerter <sup>2</sup> , mucositis
Ikke kendt	Gastrointestinal perforation
<b>Lever- og galdeveje</b>	
Almindelig	Hyperbilirubinæmi
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Alopeci
Almindelig	Pruritus
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Pyreksi, asteni, træthed
Almindelig	Utilpashed
Meget sjælden	Ekstravasation <sup>3</sup>
Ikke kendt	Slimhindeinflammation
<sup>1</sup> Dødsfald på grund af sepsis er rapporteret for patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4).	
<sup>2</sup> Neutropenisk colitis, herunder letal neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4).	
<sup>3</sup> Reaktionerne har været milde og har generelt ikke krævet specifik behandling.	

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

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

### Hæmatologiske

#### Neutropeni

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

#### Trombocytopeni

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

#### Anæmi

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

## Non-hæmatologiske

Hyppigt rapporterede non-hæmatologiske bivirkninger var gastrointestinale, såsom kvalme (52 %), opkastning (32 %), 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 rapporteret hos 4 % patienterne.

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

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

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

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

## Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

Der er ingen kendt antidot mod overdosis af topotecan. Yderligere behandling bør være som klinisk indiceret eller efter anbefaling fra Giftlinjen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

#### Virkningsmekanisme

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



## Klinisk virkning og sikkerhed

### Recidiverende ovariecancer

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

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

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

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

### Recidiverende SCLC

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

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

Et fase II-studie (studie 065) og et fase III-studie (studie 396) blev gennemført til vurdering af virkningen af oral topotecan *versus* intravenøs topotecan til patienter, der havde oplevet tilbagefald  $\geq 90$  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 studier 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**

	Studie 065		Studie 396	
	Oral topotecan	Intravenøs topotecan	Oral topotecan	Intravenøs topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Medianoverlevelse (uger)</b> (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Responsrate (%)</b> (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)

<b>Forskel i responsrate (95 % CI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Mediantid til progression (uger) (95 % CI)</b>	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
<b>Hazard ratio (95 % CI)</b>	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = antal behandlede patienter

CI = konfidensinterval

I et andet randomiseret fase III-studie som sammenlignede intravenøs (i.v.) topotecan med cyclophosphamid, doxorubicin og vincristin (CAV) hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC, var den samlede responsrate 24,3 % for topotecan sammenlignet med 18,3 % for CAV-gruppen. Mediantid til progression var ens i de to grupper (13,3 uger henholdsvis 12,3 uger). Medianoverlevelsen for de to grupper var 25,0 henholdsvis 24,7 uger. Hazard ratio for overlevelse med intravenøs topotecan i forhold 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-studie, udført af Gynaecologic Oncology Group (GOG 0179), blev topotecan + cisplatin (n = 147) sammenlignet med cisplatin alene (n = 146) for behandling af histologisk bekræftet, persisterende, recidiverende eller stadium IVB-cervixcancer, hvor kurativ behandling med kirurgi og/eller stråleterapi ikke var vurderet hensigtsmæssig. Behandling med topotecan + cisplatin resulterede i en statistisk signifikant forlængelse af den samlede overlevelse i forhold til cisplatin-monoterapi efter justering for interimanalyser (Log-rank p = 0,033).

**Tabel 2: Resultater studie GOG-0179**

<b>ITT-population</b>		
	<b>cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, hver 21. dag</b>	<b>cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 + topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> på dag 1-3, hver 21. dag</b>
<b>Overlevelse (mdr.)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Median (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,76 (0,59 - 0,98)	
Log rank p-værdi	0,033	
<b>Patienter uden forudgående cisplatin-kemo/stråleterapi</b>		
	<b>Cisplatin</b>	<b>Topotecan/Cisplatin</b>
<b>Overlevelse (mdr.)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Median (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
<b>Patienter med forudgående cisplatin-kemo/stråleterapi</b>		
	<b>Cisplatin</b>	<b>Topotecan/Cisplatin</b>
<b>Overlevelse (mdr.)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Median (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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 % CI: 2,6; 6,1) *versus* 4,5 mdr. (95 % CI: 2,9; 9,6) for gruppen, der fik cisplatin alene og med en hazard ratio på 1,15 (0,59; 2,23).

For de patienter (n = 102) med recidiv efter 180 dage, var medianoverlevelse 9,9 mdr. i gruppen, der fik topotecan + cisplatin (95 % CI: 7; 12,6) *versus* 6,3 mdr. (95 % CI: 4,9; 9,5) i gruppen, der fik cisplatin alene med en hazard ratio 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 studie af børn (n = 108; aldersgruppe: børn op til 16 år) med recidiverende eller progredierende solide tumorer, blev topotecan administreret med en startdosis på 2,0 mg/m<sup>2</sup> som intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage. Behandlingen blev gentaget hver 3. uge i op til et år afhængig af terapierespons. Følgende tumortyper var inkluderet: Ewings sarkom/primitiv neuroektoderm tumor, neuroblastoma, osteoblastoma og rhabdomyosarcoma. Anti-tumoraktivitet blev vist primært hos patienter med neuroblastoma. Toksiciteten af topotecan hos børn med recidiverende og refraktære solide tumorer svarende til, hvad der tidligere er set for voksne patienter. I dette studie fik 46 patienter (43 %) G-CSF over 192 (42,1 %) serier. 65 patienter (60 %) fik transfusion af pakket blod og 50 patienter (46 %) fik transfusion af trombocytter henholdsvis over 139 og 159 serier (henholdsvis 30,5 % og 34,9 %). På baggrund af den toksiske grænseværdi for myelosuppression blev den maksimalt tolererede dosis (MTD) fastsat til 2,0 mg/m<sup>2</sup>/dag med G-CSF og 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dag uden G-CSF i et farmakokinetisk studie hos børn med refraktære solide tumorer (se pkt. 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Fordeling

Efter intravenøs administration af topotecandoser på 0,5 til 1,5 mg/m<sup>2</sup>, som 30 minutters infusion dagligt i 5 dage, viste topotecan en høj plasmaclearance på 62 l/time (SD 22), hvilket svarer til ca. 2/3 af blodgennemstrømning gennem leveren. Topotecan havde ligeledes et højt distributionsvolumen på omkring 132 l (SD 57), samt en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. Sammenligning af farmakokinetiske parametre viste ingen farmakokinetiske ændringer i løbet af de 5 doseringsdage. Arealet under kurven (AUC) øges omtrent proportionalt med 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 studier tyder på, at topotecans plasmaproteinbinding er lav (35 %), og fordelingen mellem blodceller og plasma er omtrent homogen.

### Biotransformation

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

Metabolisme udgør < 10 % af topotecans eliminering. En N-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 < 10 % for såvel topotecan som topotecanlakton. En O-glukuroniseret metabolit af topotecan og N-desmethyltopotecan er identificeret i urin.

### Elimination

Overordnet genfindning af topotecan-relateret materiale efter fem daglige doser af topotecan var 71 til 76 % af den administrerede intravenøse dosis. Omtrent 51 % blev udskilt som uomdannet topotecan og 3 % blev udskilt som N-desmethyltopotecan i urinen. Fæcal eliminering af uomdannet 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 topotecan-relaterede materiale i urin og fæces, som der kunne gøres rede for. Topotecan-O-glukuronid og N-desmethyltopotecan-O-glukuronid i urinen var mindre end 2,0 %.

*In vitro*-data på humane levermikrosomer indikerer dannelsen af små mængder af N-demetyleret topotecan. *In vitro* hæmmede topotecan hverken de menneskelige P450-enzymet CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A og CYP4A eller de menneskelige cytosoliske enzymer 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 (19,1 l/time/m<sup>2</sup> legemsoverflade sammenlignet med 21,3 l/time/m<sup>2</sup> legemsoverflade [n = 9]) (se pkt. 4.5).

### Særlige patientgrupper

#### Nedsat leverfunktion

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.

#### Nedsat nyrefunktion

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

#### Alder/vægt

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

#### Pædiatrisk population

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

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

Det carcinogene potentiale af topotecan er ikke undersøgt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Vinsyre (E334)  
Saltsyre (E507) (til pH-justering)  
Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

*Hætteglas inden åbning*  
30 måneder.

#### *Fortyndet opløsning*

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne og -betingelserne efter anbrud indtil anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved opbevaring under 25 °C eller 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke fryses.  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløst hætteglas af type I med brombutylgummiprop, aluminiumforsegling og polypropylenlåg indeholdende 1 ml eller 4 ml koncentrat.

Topotecan Teva kan leveres i æsker indeholdende 1 hætteglas eller 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Generelle forholdsregler

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

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

### Anvisninger for fortynding

Koncentratet har en lysegul farve og indeholder 1 mg topotecan pr. ml. Yderligere fortynding af det passende volumen af koncentratet med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, er nødvendig for en endelig topotecankoncentration mellem 25 og 50 mikrogram/ml i infusionsvæsken, opløsningen.

### Bortskaffelse

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva Pharm B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

EU/1/09/552/001- 1 hætteglas

EU/1/09/552/002- 5 hætteglas

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

EU/1/09/552/003- 1 hætteglas

EU/1/09/552/004- 5 hætteglas

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

Dato for første markedsføringstilladelse : 21. september 2009

Dato for seneste fornyelse : 19. juni 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Ungarn

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

*Ikke relevant.*



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
topotecan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Vinsyre (E334), saltsyre (E507) (til pH-justering), natriumhydroxid (E524) (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 1 ml (1 mg topotecan)  
5 hætteglas med 1 ml (1 mg topotecan)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse efter fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

CYTOTOKSISK, særlige håndteringsinstruktioner (se indlægssedlen).

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Læs indlægssedlen for information om holdbarhed for det fortyndede lægemiddel.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevar Topotecan Teva i køleskab. Må ikke fryses.  
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**

Teva Pharm B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/552/001 – 1 hætteglas  
EU/1/09/552/002 – 5 hætteglas

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

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

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Hætteglas etiket**

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

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
topotecan  
IV-anvendelse

**2. ANVENDELSESMÅDE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 ml

**6. ANDET**

Cytotoksisk

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
topotecan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid).  
Hvert hætteglas indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid) i 4 ml koncentrat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Vinsyre (E334), saltsyre (E507) (til pH-justering), natriumhydroxid (E524) (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 4 ml (4 mg topotecan)  
5 hætteglas med ml (4 mg topotecan)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse efter fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

CYTOTOKSISK, særlige håndteringsinstruktioner (se indlægssedlen).

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Læs indlægssedlen for information om holdbarhed for det fortyndede lægemiddel.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevar Topotecan Teva i køleskab. Må ikke fryses.  
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 anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva Pharm B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/552/003 – 1 hætteglas  
EU/1/09/552/004 – 5 hætteglas

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

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

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Hætteglas etiket**

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

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
topotecan  
iv-anvendelse

**2. ANVENDELSESMÅDE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

4 ml

**6. ANDET**

Cytotoksisk



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: information til brugeren

### Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning topotecan

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

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

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Topotecan Teva
3. Sådan bliver Topotecan Teva givet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Topotecan Teva hjælper med til at ødelægge tumorceller.

Topotecan Teva bruges til at behandle:

- **ovariekræft eller småcellet lungekræft**, som er kommet igen efter kemoterapi.
- **fremskreden livmoderhalskræft**, hvor behandling med kirurgi eller stråleterapi ikke er mulig. Ved behandling af livmoderhalskræft gives Topotecan Teva sammen med et andet lægemiddelstof, der kaldes cisplatin.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Topotecan Teva

##### Du må ikke få Topotecan Teva:

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

→**Tal med lægen**, hvis nogen af ovenstående tilfælde gælder for dig.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du begynder at få Topotecan Teva

- hvis du har nyreproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Topotecan Teva. Topotecan Teva frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion.
- hvis du har leverproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Topotecan Teva. Topotecan Teva frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion.
- hvis du har problemer med lungerne, eller du tidligere har fået strålebehandling eller har fået lægemidler, som påvirker dine lunger (se også punkt 4 "bivirkninger").
- hvis du får usædvanlige blåmærker eller blødninger (se også punkt 4 "bivirkninger").
- hvis du føler dig meget dårlig.

##### Brug af anden medicin sammen med Topotecan Teva

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

### **Graviditet og amning**

Topotecan Teva bør ikke gives til gravide kvinder medmindre, det skønnes nødvendigt. Fortæl det straks til lægen, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.

Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge en effektiv præventionsmetode, for at undgå at blive gravid under behandlingen.

Mandlige patienter, som ønsker at blive fædre, bør spørge lægen til råds om familieplanlægning eller behandling.

Du må ikke amme, mens du er i behandling med Topotecan Teva.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Topotecan Teva kan medføre træthed.

Kør ikke bil og brug ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt eller svag.

### **Topotecan Teva indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **3. Sådan bliver Topotecan Teva givet**

Den dosis af Topotecan Teva, som du vil få, vil afhænge af:

- din sygdom.
- din kropsstørrelse (overfladeareal målt i kvadratmeter).
- resultaterne af blodprøverne, der er udført inden behandlingens start.
- hvor godt du tåler behandlingen.

#### Ovariekæft og småcellet lungekræft

Den sædvanlige dosis er 1,5 mg/m<sup>2</sup> af kroppens overfladeareal 1 gang dagligt i 5 dage. Denne behandlingscyklus gentages normalt hver tredje uge.

#### Livmoderhalskræft

Den sædvanlige dosis er 0,75 mg/m<sup>2</sup> af kroppens overfladeareal 1 gang dagligt i 3 dage. Denne behandlingscyklus gentages normalt hver tredje uge.

Ved behandling af livmoderhalskræft gives Topotecan Teva sammen med et andet lægemiddelstof, der kaldes cisplatin. Læs indlægssedlen for cisplatin for yderligere oplysninger om dette lægemiddel.

Da der er begrænset erfaring med behandling af børn, kan dette ikke anbefales.

### **Sådan forberedes Topotecan Teva**

Topotecan Teva leveres som et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentratet skal fortyndes inden indgivelse.

### **Sådan gives Topotecan Teva**

En læge eller en sygeplejerske vil give dig den fortyndede Topotecan Teva som infusion (intravenøst drop). Det indgives sædvanligvis i armen over en periode på ca. 30 minutter.

## **4. Bivirkninger**

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

## **Alvorlige bivirkninger**

**Kontakt straks din læge**, hvis du får nogle af nedenstående alvorlige symptomer. De kan kræve indlæggelse på hospital og i nogle tilfælde være livstruende.

- **Tegn på infektion** (meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)):
  - feber.
  - alvorlig forværring af din generelle tilstand.
  - lokale symptomer, såsom halssmerter eller en brændende følelse, når du tisser.
  - stærke mavesmerter, feber og muligvis diarré (sjældent med blod) kan være tegn på tyktarmsbetændelse (colitis).

Topotecan Teva kan gøre dig mindre modstandsdygtig over for infektioner.

- **Tegn på lungebetændelse** (sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)):
  - vejrtrækningsproblemer
  - hoste
  - feber.

Du har en højere risiko for at udvikle denne alvorlige sygdom (interstitiel lungesygdom), hvis du har en eksisterende lungesygdom, har fået strålebehandling af dine lunger eller tidligere har fået medicin, der gav skade på lungerne (se også punkt 2 ”det skal du vide, før du begynder at få Topotecan Teva”).

## **Andre bivirkninger, som man kan få af Topotecan Teva inkluderer:**

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Følelse af almen slaphed og træthed, som kan være symptomer på blodmangel (anæmi). I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at du får en blodtransfusion.
- Usædvanlige blå mærker eller blødninger, der er forårsaget af en nedsættelse i antallet af de celler, som får blodet til at størkne.
- Meget lavt antal hvide blodceller (leukopeni, neutropeni), som kan være ledsaget af feber og symptomer på infektion (febril neutropeni).
- Vægttab og tab af appetit (anoreksi), udmattelse (træthed), slaphed, utilpashed.
- Utilpashed (kvalme), sygdomsfølelse (opkastning), diarré, mavesmerter, forstoppelse.
- Betændelse og sår i mund, hals, på tunge eller gummer.
- Feber.
- Hårtab.

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Nedsat antal af alle blodlegemer (pancytopeni).
- Allergi og overfølsomhedsreaktioner (herunder udvikling af udslæt).
- Gulfarvning af huden forårsaget af nedsat leverfunktion.
- Kløe (udslæt).
- Alvorlig infektion.
- Følelse af utilpashed.

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner som giver hævede læber, ansigt og hals, som kan føre til alvorlig vejrtrækningsbesvær, hududslæt og nældefeber, anafylaktisk chok (et alvorligt fald i blodtrykket, bleghed, ophidselse, lav puls, lav bevidsthed).
- Hurtigt indsættende hævelse af hud og slimhinder (f.eks. hals og tunge), der er forårsaget af væskeophobninger (angioødemer).
- Kløende udslæt (eller nældefeber).

**Meget sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Blod i vævet (ekstravasation).

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

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

Kontakt lægen, hvis bivirkningerne bliver generende.

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

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Opbevar Topotecan Teva i køleskab (2-8 °C). Må ikke fryses.

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

### *Fortyndet opløsning*

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne og -betingelserne efter anbrud indtil anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved opbevaring under 25 °C eller 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

Brug ikke Topotecan Teva, hvis du bemærker synlige partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

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

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Topotecan Teva indeholder:**

- Aktivt stof: topotecanhydrochlorid. Ét hætteglas med 1 ml koncentrat indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: vinsyre (E334), saltsyre (E507), natriumhydroxid (E524) og vand til injektion.

## Udseende og pakningsstørrelser

Topotecan Teva er en klar lysegul væske i et farveløst hætteglas med brombutylgummiprop, aluminiumforsegling og låg.

Hvert hætteglas indeholder enten 1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Topotecan Teva leveres i æsker indeholdende 1 hætteglas eller 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva Pharm B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

### Fremstiller

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Ungarn

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Topotecan Teva, skal du henvende dig til den lokale repræsentant af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

#### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

#### **Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

#### **Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

#### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/YYYY.**

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

**Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

### **Instruktion i fortynding, opbevaring og bortskaffelse af Topotecan Teva**

#### **Anvisninger for fortynding**

Koncentratet har en lysegul farve og indeholder 1 mg pr. ml topotecan. Yderligere fortynding af det passende volumen af koncentratet med enten 0,9 % vægt/volumen natriumchlorid intravenøs infusion eller 5 % vægt/volumen glucose intravenøs infusion er nødvendig for en endelig topotecankoncentration mellem 25 og 50 mikrogram/ml i infusionsopløsningen.

#### **Opbevaring af den fortyndede opløsning**

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne og -betingelserne efter anbrud indtil anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved opbevaring under 25 °C eller 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

#### **Håndtering og bortskaffelse**

De normale procedurer for omgang med anticancer medicin skal følges:

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



## Indlægsseddel: information til brugeren

### Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning topotecan

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

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

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Topotecan Teva
3. Sådan bliver Topotecan Teva givet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Topotecan Teva hjælper med til at ødelægge tumorceller.

Topotecan Teva bruges til at behandle:

- **ovariekræft eller småcellet lungekræft**, som er kommet igen efter kemoterapi
- **fremskreden livmoderhalskræft**, hvor behandling med kirurgi eller stråleterapi ikke er mulig. Ved behandling af livmoderhalskræft gives Topotecan Teva sammen med et andet lægemiddelstof, der kaldes cisplatin.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Topotecan Teva

##### Du må ikke få Topotecan Teva:

- hvis du er allergisk over for topotecan eller et af de øvrige
- hvis du ammer.
- hvis dit blodcelletal er for lavt. Din læge vil give dig besked, hvis dette er tilfældet på baggrund af resultaterne fra din seneste blodprøve.

→ **Tal med lægen**, hvis nogen af ovenstående tilfælde gælder for dig.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du begynder at få Topotecan Teva

- hvis du har nyreproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Topotecan Teva. Topotecan Teva frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion.
- hvis du har leverproblemer. Der kan være behov for at justere din dosis af Topotecan Teva. Topotecan Teva frarådes til patienter med svært nedsat leverfunktion.
- hvis du har problemer med lungerne, eller du tidligere har fået strålebehandling eller har fået lægemidler, som påvirker dine lunger (se også punkt 4 "bivirkninger").
- hvis du får usædvanlige blå mærker eller blødninger (se også punkt 4 "bivirkninger").
- hvis du føler dig meget dårlig.

##### Brug af anden medicin sammen med Topotecan Teva

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

### **Graviditet og amning**

Topotecan Teva bør ikke gives til gravide kvinder, medmindre det skønnes nødvendigt. Fortæl det straks til lægen, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.

Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge en effektiv præventionsmetode for at undgå, at blive gravid under behandlingen.

Mandlige patienter, som ønsker at blive fædre, bør spørge lægen til råds om familieplanlægning eller behandling.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med Topotecan Teva.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Topotecan Teva kan medføre træthed.

Kør ikke bil og brug ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig træt eller svag.

### **Topotecan Teva indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **3. Sådan bliver Topotecan Teva givet**

Den dosis af Topotecan Teva, som du vil få, vil blive beregnet af din læge på basis af:

- din sygdom.
- din kropsstørrelse (overfladeareal målt i kvadratmeter).
- resultaterne af blodprøverne, der er udført inden behandlingens start.
- hvor godt du tåler behandlingen.

#### Ovariekræft og småcellet lungekræft

Den sædvanlige dosis er  $1,5 \text{ mg/m}^2$  af kroppens overfladeareal 1 gang dagligt i 5 dage. Denne behandlingscyklus gentages normalt hver tredje uge.

#### Livmoderhalskræft

Den sædvanlige dosis er  $0,75 \text{ mg/m}^2$  af kroppens overfladeareal 1 gang dagligt i 3 dage. Denne behandlingscyklus gentages normalt hver tredje uge.

Ved behandling af livmoderhalskræft gives Topotecan Teva sammen med et andet lægemiddelstof, der kaldes cisplatin. Læs indlægssedlen for cisplatin for yderligere oplysninger om dette lægemiddel.

Da der er begrænset behandling af behandling med børn, kan dette ikke anbefales.

### **Sådan forberedes Topotecan Teva**

Topotecan Teva leveres som et koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentratet skal fortyndes inden indgivelse.

### **Sådan gives Topotecan Teva**

En læge eller en sygeplejerske vil give dig den fortyndede Topotecan Teva som infusion (intravenøst drop). Det indgives sædvanligvis i armen over en periode på ca. 30 minutter.

## **4. Bivirkninger**

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

## **Alvorlige bivirkninger**

**Kontakt straks lægen**, hvis du får nogle af nedenstående alvorlige symptomer. De kan kræve indlæggelse på hospital og i nogle tilfælde være livstruende.

- **Tegn på infektion** (meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)):
  - feber.
  - alvorlig forværring af din generelle tilstand.
  - lokale symptomer, såsom halssmerter eller brændende følelse, når du tisser.
  - stærke mavesmerter, feber og muligvis diarré (sjældent med blod) kan være tegn på tyktarmsbetændelse (colitis).

Topotecan Teva kan gøre dig mindre modstandsdygtig over for infektioner.

- **Tegn på lungebetændelse** (sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)):
  - vejrtrækningsproblemer.
  - hoste.
  - feber.

Du har en højere risiko for at udvikle denne alvorlige sygdom (interstitiel lungesygdom), hvis du har en eksisterende lungesygdom, har fået strålebehandling af dine lunger eller tidligere har fået medicin, der gav skade på lungerne (se også punkt 2 ”det skal du vide, før du begynder at få Topotecan Teva”).

## **Andre bivirkninger, som man kan få af Topotecan Teva inkluderer:**

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme flere end 1 ud af 10 patienter)

- Følelse af almen slaphed og træthed, som kan være symptomer på blodmangel (anæmi). I nogle tilfælde kan det være nødvendigt, at du får en blodtransfusion.
- Usædvanlige blå mærker eller blødninger, der er forårsaget af en nedsættelse i antallet af de celler, som får blodet til at størkne.
- Meget lavt antal hvide blodceller (leukopeni, neutropeni), som kan være ledsaget af feber og symptomer på infektion (febril neutropeni).
- Vægttab og tab af appetit (anoreksi), træthed, slaphed.
- Utilpashed (kvalme), sygdomsfølelse (opkastning), diarré, mavesmerter, forstoppelse.
- Betændelse og sår i mund, på tunge eller gummer.
- Feber.
- Hårtab.

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Nedsat antal af alle blodlegemer (pancytopeni).
- Allergi og overfølsomhedsreaktioner (herunder udvikling af udslæt).
- Gulfarvning af huden forårsaget af nedsat leverfunktion.
- Kløe (udslæt).
- Alvorlig infektion.
- Følelse af utilpashed.

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaktioner, såsom hævede læber, ansigt og hals, som kan føre til alvorlig vejrtrækningsbesvær, hududslæt og nældefeber, anafylaktisk chok (et alvorligt fald i blodtrykket, bleghed, ophidselse, lav puls, lav bevidsthed).
- Hurtigt indsættende hævelser af hud og slimhinder (f.eks. hals og tunge), der er forårsaget af væskeophobninger (angioødemer).
- Kløende udslæt (eller nældefeber).

**Meget sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- Blod i vævet (ekstravasation).

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

- Alvorlige mavesmerter, kvalme, opkastning af blod, sort eller blodig afføring (mulige symptomer på perforering af mave-tarmkanalen).

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

Kontakt lægen, hvis bivirkningerne bliver generende.

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

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Opbevar Topotecan Teva i køleskab (2-8 °C). Må ikke fryses.

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

### *Fortyndet opløsning*

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne og -betingelserne efter anbrud indtil anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved opbevaring under 25 °C eller 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold.

Brug ikke Topotecan Teva, hvis du bemærker synlige partikler, eller hvis opløsningen er uklær.

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

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Topotecan Teva indeholder:**

- Aktivt stof: topotecanhydrochlorid. Ét hætteglas med 4 ml koncentrat, indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: vinsyre (E334), saltsyre (E507), natriumhydroxid (E524) og vand til injektion.

## Udseende og pakningsstørrelse

Topotecan Teva er en klar lysegul væske i et farveløst hætteglas med brombutylgummiprop, aluminiumforsegling og låg.

Hvert hætteglas indeholder 4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Topotecan Teva leveres i æsker indeholdende 1 hætteglas eller 5 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva Pharm B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

### Fremstiller

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Ungarn

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Topotecan Teva, skal du henvende dig til den lokale repræsentant af indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

#### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

#### **Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

#### **Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

#### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Τέλ: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Τέλ: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 208 917 981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/YYYY**

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

**Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

### **Instruktion i fortynding, opbevaring og bortskaffelse af Topotecan Teva**

#### **Anvisninger for fortynding**

Koncentratet har en lysegul farve og indeholder 1 mg pr. ml topotecan. Yderligere fortynding af det passende volumen af koncentratet med enten 0,9 % vægt/volumen natriumchlorid intravenøs infusion eller 5 % vægt/volumen glucose intravenøs infusion er nødvendig for en endelig topotecankoncentration mellem 25 og 50 mikrogram/ml i infusionsopløsningen.

#### **Opbevaring af den fortyndede opløsning**

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne og -betingelserne efter anbrud indtil anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 12 timer ved opbevaring under 25 °C eller 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

#### **Håndtering og bortskaffelse**

De normale procedurer for omgang med anticancer medicin skal følges:

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