

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).

En 4 ml injektionsflaska, koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 4 mg topotekan (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar ljusgul vätska. pH = 2,0-2,6.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topotekan som monoterapi är indicerat för behandling av:

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

Ovarial- och småcellig lungcancer

Initial dosering

Den rekommenderade topotekandosen är 1,5 mg/m² kroppsyta per dygn, given som intravenös infusion under 30 minuter en gång dagligen under fem på varandra följande dagar med tre veckors intervall från starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortgå tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fortsatt dosering

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

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

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten p.g.a. neutropeni ska dosen reduceras med 0,25 mg/m²/dygn till 1,25 mg/m²/dygn (eller därefter om så krävs ned till 1,0 mg/m²/dygn).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska studier avbröt man topotekanbehandlingen om dosen reducerats till 1,0 mg/m²/dygn och ytterligare reduktion av dosen var nödvändig för att hantera biverkningarna.

Cervixcancer

Initial dosering

Den rekommenderade dosen av topotekan är 0,75 mg/m²/dygn givet som en 30-minuters intravenös infusion på dag 1, 2 och 3. Cisplatin ges som en intravenös infusion på dag 1 med dosen 50 mg/m²/dygn, efter topotekandosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i sex omgångar eller till progredierande sjukdom.

Fortsatt dosering

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

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

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, eller får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten p.g.a. neutropeni, ska dosen reduceras med 20 % till 0,60 mg/m²/dygn för de följande behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till 0,45 mg/m²/dygn).

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (ovarie- och småcellig lungcancer)

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

Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den rekommenderade monoterapidosen av topotekan till patienter med ovarial- eller småcellig lungcancer som har ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är 0,75 mg/m²/dygn under fem dagar i följd.

Kombinationsterapi (Cervixcancer)

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m²/dygn intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Topotekan måste spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Allvarlig benmärgsdepression innan första kuren påbörjas med neutrofilantal $< 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline och/eller trombocytantal på $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Liksom andra cytostatika kan topotekan orsaka allvarlig myelosuppression.

Myelosuppression utmynnande i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

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

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m²/dygn intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

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

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

När topotekan (0,75 mg/m²/dygn, 5 dagar i följd) och cisplatin (60 mg/m²/dygn, dag 1) gavs till 13 patienter med ovarialcancer noterades en lätt ökning av AUC (12 %, n = 9) och C_{max} (23 %, n = 11) dag 5. Att denna ökning skulle ha någon klinisk relevans anses osannolikt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

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

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

Graviditet

Om topotekan används under graviditeten eller om patienten blir gravid under behandlingstiden skall patienten varnas för de möjliga riskerna för fostret.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Integrerade säkerhetsdata för topotekan i monoterapi presenteras nedan.

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

Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Infektion
Vanliga	Sepsis ¹
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Febril neutropeni, neutropeni (se "Magtarmkanalen"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanliga	Pancytopeni
Ingen känd frekvens	Svår blödning (i samband med trombocytopeni)
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexi (vilken kan vara allvarlig)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), förstoppning, buksmärtor ² , mukositis
Ingen känd frekvens	Gastrointestinal perforation
Lever och gallvägar	
Vanliga	Hyperbilirubinemi

Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Alopeci
Vanliga	Klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber, asteni, trötthet
Vanliga	Sjukdomskänsla
Mycket sällsynta	Extravasation ³
Ingen känd frekvens	Inflammation i slemhinnor
¹ Dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.4) ² Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4). ³ Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt speciell behandling.	

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

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

Hematologiska

Neutropeni

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

Trombocytopeni

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

Anemi

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

Icke-hematologiska

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

Lätta buksmärter rapporterades hos 4 % av patienterna.

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel, ATC kod: L01XX17.

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverande ovarialcancer

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

Response rate i hela ovarialcancerprogrammet (n = 392, alla tidigare behandlade med cisplatin eller cisplatin och paklitaxel) var 16 %. Mediantiden till respons i kliniska studier var 7,6-11,6 veckor. Hos patienter refraktära mot cisplatinbehandling eller som fick återfall inom 3 månader (n = 86) var response rate 10 %.

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

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

Recidiverande SCLC

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

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

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

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

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (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)	
Behandlingssvar (%) (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)
Skillnad i behandlingssvar (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediantid till progression (veckor) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = totalt antal behandlade patienter.
 CI = konfidensintervall.

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

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

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

Cervixcancer

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

Tabell 2: Resultat Studie GOG 0179

ITT population		
	Cisplatin 50 mg/m² dag 1 var 21:e dag	Cisplatin 50 mg/m² dag 1 + topotekan 0,75 mg/m² dag 1-3- var 21:e dag
Överlevnad (månader)	(n = 146)	(n = 147)
Median (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-värde	0,033	
Patienter utan tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	Cisplatin	Topotekan/Cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 46)	(n = 44)
Median (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patienter med tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	Cisplatin	Topotekan/Cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

bland dem som fick topotekan plus cisplatin 9,9 månader (95 % CI: 7; 12,6) jämfört med 6,3 månader (95 % CI: 4,9; 9,5) för dem som enbart fick cisplatin, med ett hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrik population

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

I en öppen studie på barn (n = 108, åldersintervall: spädbarn till 16 år) med recidiverande eller progredierande solida tumörer gavs topotekan med en startdos på 2,0 mg/m² givet som en 30 minuters infusion i 5 dagar vilket upprepades var 3:e vecka i upp till ett år beroende på behandlingssvar. Tumörtyperna som inkluderades var Ewings sarkom/primitiv neuroektodermal tumör, neuroblastom, osteoblastom och rbdomyosarkom. Antitumoral aktivitet kunde främst visas hos patienter med neuroblastom. Topotekans toxicitet hos pediatrika patienter med recidiverande och refraktära solida tumörer liknade den som historiskt setts hos vuxna patienter. I denna studie erhöll 46 (43 %) patienter G-CSF under 192 (42,1 %) behandlingar; 65 (60 %) fick transfusion med röda blodkroppar och 50 (46 %) fick trombocyter under 139 respektive 159 behandlingar (30,5 % och 34,9 %). Baserat på dosbegränsande toxicitet med myelosuppression låg den maximalt tolererbara dosen (MTD) vid 2,0 mg/m²/dygn med G-CSF och 1,4 mg/m²/dygn utan G-CSF i en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter med refraktära solida tumörer (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös administrering av topotekan med doser på 0,5 till 1,5 mg/m², givet som en 30 minuters infusion dagligen i fem dagar, visade topotekan hög plasmaclearance på 62 l/h (SD 22), vilket motsvarar cirka 2/3 av leverblodflödet. Topotekan hade också hög distributionsvolym, cirka 132 l (SD 57) samt en relativt kort halveringstid på 2-3 timmar. En jämförelse av farmakokinetiska parametrar visade ingen förändring i farmakokinetiken under de 5 doseringsdagarna. Ytan under kurvan ökade ungefär i proportion till dosen. Det sker en liten eller ingen ackumulering av topotekan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av farmakokinetiken efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotekan till plasmaproteiner är låg (35 %) och distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

In vitro-data med humana levermikrosomer tyder på att små mängder N-desmetylerat topotekan bildas.

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

Topotekans clearance var lägre på dag 5 jämfört med dag 1 (19,1 l/h/m² jämfört med 21,3 l/h/m² [n = 9]) när det gavs tillsammans med cisplatin (cisplatin dag 1, topotekan dag 1 till 5) (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Ålder/vikt

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

Pediatrisk population

Topotekans farmakokinetik utvärderades i 2 studier med topotekan givet som en 30-minuters infusion under 5 dagar. I ena studien studerades dosintervallet 1,4 till 2,4 mg/m² hos barn (i åldrarna 2 till 12 år, n = 18), ungdomar (i åldrarna 12 till 16 år, n = 9) och unga vuxna (i åldrarna 16 till 21 år, n = 9) med behandlingsresistenta solida tumörer. I den andra studien studerades dosintervallet 2,0 till 5,2 mg/m² hos barn (n = 8), ungdomar (n = 3) och unga vuxna (n = 3) med leukemi. I dessa studier sågs inga uppenbara skillnader mellan topotekans farmakokinetik hos barn, ungdomar och unga vuxna patienter med solida tumörer eller leukemi. Data är dock alltför begränsade för att kunna dra några definitiva slutsatser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Den carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vinsyra (E334)

Saltsyra (E507) (för pH-justering)

Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
30 månader.

Utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör läkemedlet användas omedelbart efter spädning. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 12 timmar vid förvaring vid högst 25°C eller 24 timmar vid förvaring vid 2-8°C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad injektionsflaska av glas (typ I) med brombutylgummipropp, aluminiumförslutning och avtagbar plastkapsyl av polypropen, innehåller 1 ml eller 4 ml koncentrat

Topotecan Teva finns tillgängligt i förpackningar med 1 och 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna anvisningar

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

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

Instruktioner för spädning

Koncentratet är ljusgult och innehåller 1 mg/ml topotecan. Ytterligare spädning av koncentratet med lämplig volym av antingen natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos injektionsvätska 50 mg/ml (5 %) fordras för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/09/552/001- 1 injektionsflaska
EU/1/09/552/002- 5 injektionsflaskor

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/09/552/003- 1 injektionsflaska
EU/1/09/552/004- 5 injektionsflaskor

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 september 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 19 juni 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Produktens tryckta bipacksedel ska innehålla namn och adress på ansvarig tillverkare för frisläppande av den berörda tillverkningsatsen.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

Riskhanteringsplan (RMP)

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan

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

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).
Varje injektionsflaska innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid) i 1 ml koncentrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

vinsyra (E334), saltsyra (E507) (för pH-justering), natriumhydroxid (E524) (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 1 ml (1 mg topotekan)
5 injektionsflaskor med 1 ml (1 mg topotekan)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning, efter spädning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM, speciella hanteringsföreskrifter (se bipacksedel).

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Se bipacksedel för utgångsdatum för utspädd produkt.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/552/001- 1 injektionsflaska
EU/1/09/552/002- 5 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Topotecan Teva 1 mg/1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan

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

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).
Varje injektionsflaska innehåller 4 mg topotekan (som hydroklorid) i 4 ml koncentrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

vinsyra (E334), saltsyra (E507) (för pH-justering), natriumhydroxid (E524) (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 4 ml (4 mg topotekan)

5 injektionsflaskor med 4 ml (4 mg topotekan)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning, efter spädning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM, speciella hanteringsföreskrifter (se bipacksedel).

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Se bipacksedel för utgångsdatum för utspädd produkt.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/552/003- 1 injektionsflaska
EU/1/09/552/004- 5 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

4 ml

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: information till användaren

Topotecan Teva 1 mg/1ml koncentrat till infusionsvätska, lösning topotekan

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

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

I denna bipacksedel finner du information om:

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

1. Vad Topotecan Teva är och vad det används för

Topotecan Teva hjälper till att förstöra tumörceller.

Topotecan Teva används för att behandla:

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Topotecan Teva

Använd inte Topotecan Teva

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

Tala om för din läkare om du tror att något av detta kan stämna in på dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Topotecan Teva:

- om du har njursjukdom. Din dos Topotecan Teva måste kanske justeras. Topotecan Teva rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion;
- om du har leversjukdom. Din dos Topotecan Teva måste kanske justeras. Topotecan Teva rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion;
- om du har en existerande lungsjukdom eller tidigare fått strålbehandling eller läkemedel som påverkade dina lungor (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar");
- om du får blåmärken eller blödningar lättare än normalt (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar");
- om du mår mycket illa.

Andra läkemedel och Topotecan Teva

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om det inte är absolut nödvändigt skall Topotecan Teva inte användas av gravida kvinnor. Tala omedelbart om för din läkare om du är eller misstänker att du är gravid.

För att undvika att bli gravid under behandlingen ska kvinnor i fertil ålder använda ett effektivt preventivmedel

Manliga patienter som önskar skaffa ett barn ska fråga sin läkare om råd för familjeplanering eller behandling.

Amma inte om du behandlas med Topotecan Teva.

Körförmåga och användning av maskiner

Topotecan Teva kan göra att du känner dig trött eller svag.

Om du känner dig trött eller svag ska du inte köra bil och använda maskiner.

Topotecan Teva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Topotecan Teva

Din dos av Topotecan Teva baseras på:

- vilken sjukdom som behandlas
- din kroppsytta (m^2)
- resultaten från blodprover som tas innan och under behandlingen
- hur väl du tolererar behandlingen.

Äggstockscancer och småcellig lungcancer

Vanlig dos är 1,5 mg per m^2 kroppsytta en gång dagligen under 5 dagar. Detta behandlingsschema upprepas vanligen var 3:e vecka.

För livmoderhalscancer

Vanlig dos är 0,75 mg per m^2 kroppsytta en gång dagligen under 3 dagar. Detta behandlingsschema upprepas vanligen var 3:e vecka.

Vid behandling av livmoderhalscancer kombineras Topotecan Teva med ett annat läkemedel som innehåller cisplatin. För mer information se om cisplatin bipacksedeln för detta läkemedel.

Topotecan Teva rekommenderas inte för behandling av barn eftersom erfarenheten av behandling av barn är begränsad.

Hur man bereder Topotecan Teva

Topotecan Teva tillhandahålls som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Koncentratet måste spädas före administrering.

Hur Topotecan Teva ges

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

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för din läkare om du får något av följande symtom. Du kan behöva sjukhusvård och det kan till och med vara livshotande.

- **Infektioner** (mycket vanligt (kan påverka fler än 1 av 10 personer)) med tecken som:
 - feber
 - kraftig försämring av ditt allmäntillstånd
 - lokala symtom som ont i halsen eller en brännande känsla när du urinerar
 - svåra magsmärter, feber och eventuellt diarré (i sällsynta fall blodig) vara tecken på inflammation i tarmarna (neutropen kolit)

Topotecan Teva kan minska din motståndskraft mot infektioner.

- **Lunginflammation** (sällsynt (kan påverka upp till 1 av 1000 personer)) med tecken som:
 - andningssvårigheter
 - hosta
 - feber

Du löper störst risk att drabbas av detta allvarliga tillstånd (interstitiell lungsjukdom) om du har en existerande lungsjukdom, om du tidigare fått strålbehandling eller läkemedel som påverkade dina lungor (se avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du använder Topotecan Teva”).

Andra biverkningar kan inträffa med Topotecan Teva:

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 personer)

- Känsla av allmän svaghet och trötthet. Detta kan vara symtom på minskat antal röda blodceller (anemi). I vissa fall kan du behöva en blodtransfusion.
- Lättare för att få blåmärken och blödningar, ibland allvarligt, orsakat av minskat antal koagulerande celler (blodplättar).
- Onormalt låga halt vita blodceller (leukopeni, neutropeni) som kan följas av feber och tecken på infektion (febril neutropeni).
- Viktminskning och aptitlöshet (anorexi), trötthet, svaghet.
- Illamående, kräkningar, diarré, magvärk, förstoppning.
- Inflammation och sår i mun, hals, på tungan eller i munhålan (mukositis).
- Feber.
- Håravfall.

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Minskat antal blodkroppar (pancytopeni).
- Allergiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner (inklusive hudutslag).
- Gulaktig hud (gulsot) orsakad av onormal leverfunktion.
- Klåda (pruritus).
- Muskelsmärta.
- Allvarlig infektion (blodförgiftning).
- Allmän sjukdomskänsla.

Sällsynta (kan påverka upp till 1 av 1000 personer)

- Allvarliga allergiska (anafylaktiska) reaktioner som orsakar svullnad av läppar, ansikte eller hals som ger allvarliga andningssvårigheter, hudutslag eller nässelfeber, anafylaktisk chock (allvarligt blodtrycksfall, blekhet, upprördhet, minskad medvetandegrad).
- Plötslig svullnad av hud och slemhinnor (dvs. hals eller tunga) på grund av vätskeansamling (angioödem).
- Kliande hudutslag (eller nässelfeber).

Mycket sällsynta (kan påverka upp till 1 av 10 000 personer)

- Läckage av blod till vävnad (extravasation).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

Berätta för din läkare om någon av dessa symtom blir besvärande.

Om du behandlas för livmoderhalscancer kan du få biverkningar av det andra läkemedlet (cisplatin) som du får tillsammans med Topotecan Teva.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Topotecan Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör läkemedlet användas omedelbart efter spädning. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 12 timmar vid förvaring vid högst 25 °C eller 24 timmar vid förvaring vid 2-8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Använd inte Topotecan Teva om du upptäcker synliga partiklar eller om lösningen inte är klar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är topotekanhydroklorid. En injektionsflaska med 1 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är vinsyra (E334), saltsyra (E507), natriumhydroxid (E524) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Topotecan Teva är en klar ljusgul vätska i en ofärgad injektionsflaska av glas med brombutylgummipropp, alumniumförslutning och avtagbar plastkapsyl.

Varje injektionsflaska innehåller 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Topotecan Teva tillhandahålls i kartonger innehållande 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

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

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

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Denna bipacksedel ändrades senast månad/år

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

Följande uppgifter är endast avsedda för sjukvårdspersonal:

Instruktioner för spädning, förvaring och destruktion av Topotecan Teva**Intruktioner för spädning**

Koncentratet är ljusgult och innehåller 1 mg/ml topotecan. Ytterligare spädning av koncentratet med lämplig volym av antingen natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos injektionsvätska 50 mg/ml (5 %) fordras för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

Förvaring av utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör läkemedlet användas omedelbart efter spädning. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 12 timmar vid förvaring vid högst 25 °C eller 24 timmar vid förvaring 2-8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Instruktioner för hantering och destruktion

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

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

Bipacksedel: information till användaren

Topotecan Teva 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning topotecan

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

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

I denna bipacksedel finner du information om:

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

1. Vad Topotecan Teva är och vad det används för

Topotecan Teva hjälper till att förstöra tumörceller.

Topotecan Teva används för att behandla:

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Topotecan Teva

Använd inte Topotecan Teva

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

Tala om för din läkare om du tror att något av detta kan stämna in på dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Topotecan Teva:

- om du har njursjukdom. Din dos Topotecan Teva måste kanske justeras. Topotecan Teva rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion;
- om du har leversjukdom. Din dos Topotecan Teva måste kanske justeras. Topotecan Teva rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion;
- om du har en existerande lungsjukdom eller tidigare fått strålbehandling eller läkemedel som påverkade dina lungor (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar");
- om du får blåmärken eller blödningar lättare än normalt (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar");
- om du mår mycket illa.

Andra läkemedel och Topotecan Teva

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om det inte är absolut nödvändigt skall Topotecan Teva inte användas av gravida kvinnor. Tala omedelbart om för din läkare om du är eller misstänker att du är gravid.

För att undvika att bli gravid under behandlingen ska kvinnor i fertil ålder använda ett effektivt preventivmedel.

Manliga patienter som önskar skaffa ett barn ska fråga sin läkare om råd för familjeplanering eller behandling.

Amma inte om du behandlas med Topotecan Teva.

Körförmåga och användning av maskiner

Topotecan Teva kan göra att du känner dig trött eller svag.

Om du känner dig trött eller svag ska du inte köra bil och använda maskiner.

Topotecan Teva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Topotecan Teva

Din dos av Topotecan Teva baseras på:

- vilken sjukdom som behandlas
- din kroppsytta (m²)
- resultaten från blodprover som tas innan och under behandlingen
- hur väl du tolererar behandlingen.

Äggstockscancer och småcellig lungcancer

Vanlig dos är 1,5 mg per m² kroppsytta en gång dagligen under 5 dagar. Detta behandlingsschema upprepas vanligen var 3:e vecka.

För livmoderhalscancer

Vanlig dos är 0,75 mg per m² kroppsytta en gång dagligen under 3 dagar. Detta behandlingsschema upprepas vanligen var 3:e vecka.

Vid behandling av livmoderhalscancer kombineras Topotecan Teva med ett annat läkemedel som innehåller cisplatin. För mer information se om cisplatin bipacksedeln för detta läkemedel.

Topotecan Teva rekommenderas inte för behandling av barn eftersom erfarenheten av behandling av barn är begränsad.

Hur man bereder Topotecan Teva

Topotecan Teva tillhandahålls som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Koncentratet måste spädas före administrering.

Hur Topotecan Teva ges

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

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för din läkare om du får något av följande symtom. Du kan behöva sjukhusvård och det kan till och med vara livshotande.

- **Infektioner** (mycket vanligt (kan inträffa hos fler än 1 av 10 personer)) med tecken som:
 - feber
 - kraftig försämring av ditt allmäntillstånd
 - lokala symtom som ont i halsen eller en brännande känsla när du urinerar
 - svåra magsmärter, feber och eventuellt diarré (i sällsynta fall blodig) vara tecken på inflammation i tarmarna (neutropen kolit)

Topotecan Teva kan minska din motståndskraft mot infektioner.

- **Lunginflammation** (sällsynt (kan inträffa hos upp till 1 av 1000 personer)) med tecken som:
 - andningssvårigheter
 - hosta
 - feber

Du löper störst risk att drabbas av detta allvarliga tillstånd (interstitiell lungsjukdom) om du har en existerande lungsjukdom, om du tidigare fått strålbehandling eller läkemedel som påverkade dina lungor (se avsnitt 2 ”Vad du behöver veta innan du använder Topotecan Teva”).

Andra biverkningar kan inträffa med Topotecan Teva:

Mycket vanliga (kan inträffa hos fler än 1 av 10 personer)

- Känsla av allmän svaghet och trötthet. Detta kan vara symtom på minskat antal röda blodceller (anemi). I vissa fall kan du behöva en blodtransfusion.
- Lättare för att få blåmärken och blödningar, ibland allvarligt, orsakat av minskat antal koagulerande celler (blodplättar).
- Onormalt låga halt vita blodceller (leukopeni, neutropeni) som kan följas av feber och tecken på infektion (febril neutropeni).
- Viktminskning och aptitlöshet (anorexi), trötthet, svaghet.
- Illamående, kräkningar, diarré, magvärk, förstoppning.
- Inflammation och sår i mun, hals på tungan eller i munhålan (mukosit).
- Feber.
- Håravfall.

Vanliga (kan inträffa hos upp till 1 av 10 personer)

- Minskat antal blodkroppar (pancytopeni).
- Allergiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner (inklusive hudutslag).
- Gulaktig hud (gulsot) orsakad av onormal leverfunktion.
- Klåda (pruritus).
- Muskelsmärta.
- Allvarlig infektion (blodförgiftning).
- Allmän sjukdomskänsla.

Sällsynta (kan inträffa hos upp till 1 av 1000 personer)

- Allvarliga allergiska (anafylaktiska) reaktioner som orsakar svullnad av läppar, ansikte eller hals som ger allvarliga andningssvårigheter, hudutslag eller näselfeber, anafylaktisk chock (allvarligt blodtrycksfall, blekhet, upprördhet, minskad medvetandegrad).
- Plötslig svullnad av hud och slemhinnor (dvs. hals eller tunga) på grund av vätskeansamling (angioödem).
- Kliande hudutslag (eller näselfeber).

Mycket sällsynta (kan inträffa hos upp till 1 av 10 000 personer)

- Läckage av blod till vävnad (extravasation).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

Berätta för din läkare om någon av dessa symtom blir besvärande.

Om du behandlas för livmoderhalscancer kan du få biverkningar av det andra läkemedlet (cisplatin) som du får tillsammans med Topotecan Teva.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Topotecan Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör läkemedlet användas omedelbart efter spädning. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 12 timmar vid förvaring vid högst 25 °C eller 24 timmar vid förvaring vid 2-8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Använd inte Topotecan Teva om du upptäcker synliga partiklar eller om lösningen inte är klar.

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

6. Övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är topotekanhydroklorid. En injektionsflaska med 4 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 4 mg topotekan (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är vinsyra (E334), saltsyra (E507), natriumhydroxid (E524) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Topotecan Teva är en klar ljusgul vätska i en ofärgad injektionsflaska av glas med brombutylgummipropp, alumniumförslutning och avtagbar plastkapsyl.

Varje injektionsflaska innehåller 4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Topotecan Teva tillhandahålls i kartonger innehållande 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkning

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

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

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

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

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

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 Sicom Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

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

Denna bipacksedel ändrades senast månad/år.

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för spädning, förvaring och destruktion av Topotecan Teva

Instruktioner för spädning

Koncentratet är ljusgult och innehåller 1 mg/ml topotecan. Ytterligare spädning av koncentratet med lämplig volym av antingen natriumklorid injektionsvätska 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos injektionsvätska 50 mg/ml (5 %) fordras för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

Förvaring av utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör läkemedlet användas omedelbart efter spädning. Om lösningen inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 12 timmar vid förvaring vid högst 25 °C eller 24 timmar vid förvaring 2-8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Instruktioner för hantering och destruktion

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

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