

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Potactasol 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Potactasol 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Potactasol 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).  
1 ml rekonstituert konsentrat inneholder 1 mg topotekan.

Hjelpestoffer med kjent effekt  
Hvert hetteglass inneholder 0,52 mg (0,0225 mmol).

Potactasol 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Hvert hetteglass inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid).  
1 ml rekonstituert konsentrat inneholder 1 mg topotekan.  
Hjelpestoffer med kjent effekt  
Hvert hetteglass inneholder 2,07 mg natrium (0,09 mmol).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Gult pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Topotekan som monoterapi er indisert til behandling av:

- pasienter med metastaserende ovarialkreft etter terapivikt av førstelinjebehandling eller påfølgende behandling.
- pasienter med residiverende småcellet lungekreft (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet (se pkt. 5.1).

Topotekan i kombinasjon med cisplatin er indisert for pasienter med tilbakevendende karsinom i cervix etter strålebehandling, samt for pasienter med sykdom i fase IVB. Et vedvarende opphold i behandlingen er nødvendig for pasienter som tidligere har vært behandlet med cisplatin, før behandling med kombinasjonen (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruken av topotekan skal begrenses til avdelinger som er spesialisert innen behandling med cytostatika. Topotekan skal bare gis under veiledning av leger som har erfaring med kjemoterapibehandling (se pkt. 6.6).

## Dosering

Når topotekan brukes i kombinasjon med cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet.

Før den første behandlingskuren med topotekan, må pasientene ha baseline nøytrofilantall på  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  og et blodplateantall på  $\geq 100 \times 10^9/l$  og et hemoglobinnivå på  $\geq 9$  g/dl (etter blodtransfusjon, om nødvendig).

### Ovarial og småcellet lungekarsinom

#### *Innledende dosering*

Den anbefalte topotekandosen er  $1,5 \text{ mg/m}^2$  kroppsoverflate per dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i fem påfølgende dager med tre ukers intervall mellom starten av hver behandlingskur. Hvis pasienten tåler legemidlet, kan behandlingen fortsette til sykdommen progredierer (se pkt. 4.8. og 5.1.).

#### *Påfølgende dosering*

Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er  $\geq 1 \times 10^9/l$ , blodplateantallet er  $\geq 100 \times 10^9/l$  og hemoglobinnivået er  $\geq 9$  g / dl (etter blodtransfusjon om nødvendig).

Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni er enten å administrere topotekan med andre legemidler (f.eks. G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilantallet.

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i sju dager eller lenger, eller har alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, bør dosen reduseres med  $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  til  $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  (eller deretter, om nødvendig, ned til  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ).

Dosen skal reduseres på samme måte dersom blodplateantallet faller under  $25 \times 10^9/l$ . I kliniske studier ble topotekan-behandlingen avbrutt dersom dosen ble redusert til  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ , og ytterligere reduksjon av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene.

### Cervikalt karsinom

#### *Innledende dosering*

Anbefalt dosering med topotekan er  $0,75 \text{ mg/m}^2$  kroppsoverflate/dag, administrert som en 30-minutters intravenøs infusjon på dag 1, 2 og 3. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på  $50 \text{ mg/m}^2$  kroppsoverflate/dag, og skal administreres etter topotekan. Denne kuren gjentas hver 21. dag i seks omganger eller inntil sykdommen progredierer.

#### *Påfølgende dosering*

Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , blodplateantallet er  $\geq 100 \times 10^9/l$  og hemoglobinnivået er  $\geq 9$  g/dl (etter blodtransfusjon, om nødvendig).

Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni er enten å administrere topotekan med andre legemidler (f.eks. G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilantallet.

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i sju dager eller lenger, eller alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, bør dosen reduseres med 20 %, til  $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  i de påfølgende behandlingskurene (eller deretter, om nødvendig, ned til  $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ).

Dosene skal reduseres tilsvarende hvis blodplateantallet faller lavere enn  $25 \times 10^9/l$ .

## Spesielle populasjoner

### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

#### *Monoterapi (ovarial og småcellet lungekarsinom)*

Det mangler erfaring med bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min). Bruk av topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Begrensede data tyder på at dosen skal reduseres til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Den anbefalte monoteradosen av topotekan til pasienter med ovarial eller småcellet lungekarsinom og kreatininclearance mellom 20 og 39 ml/min, er 0,75 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/dag i fem påfølgende dager.

#### *Kombinasjonsbehandling (cervikalt karsinom)*

I kliniske studier av topotekan i kombinasjon med cisplatin til behandling av cervikalkreft ble behandlingen bare igangsatt hos pasienter med serumkreatinin ≤ 1,5 mg/dl. Hvis serumkreatinin overskrider 1,5 mg/dl i løpet av kombinasjonsbehandlingen med topotekan og cisplatin, er det anbefalt at preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet, som veiledning for enten dosereduksjon eller fortsatt behandling med cisplatin. Hvis behandlingen med cisplatin avsluttes, er de tilgjengelige data utilstrekkelige med hensyn til fortsatt behandling med topotekan som monoterapi hos pasienter med cervikalkreft.

### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Et lite antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble gitt intravenøs topotekan 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag i fem dager hver tredje uke. En reduksjon i topotekan clearance ble observert. Det er imidlertid utilstrekkelige data tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Det mangler erfaring med bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) som følge av cirrhose. Bruk av topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

### *Pediatrisk populasjon*

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

## Administrasjonsmåte

Potactasol er til intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortynning. Den må rekonstitueres og fortynnes ytterligere før bruk (se pkt. 6.6).

### *Forhåndsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet*

Rekonstituering og fortynning av legemidlet skal utføres av kvalifisert personale. Tilberedning skal gjøres på et egnet sted under aseptiske forhold.

Egnede beskyttende engangshansker, vernebriller, kappe og maske skal benyttes. Forholdsregler skal tas for å unngå at legemidlet kommer i kontakt med øynene ved et uhell. Ved kontakt med øynene, skyll med store mengder vann og søk deretter medisinsk vurdering av lege. Ved hudkontakt, vask det utsatte området grundig med store mengder vann. Vask alltid hendene etter å ha tatt av deg hanskene. Se pkt. 6.6.

Gravid personale skal ikke arbeide med cytotoksiske legemidler.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6)
- Alvorlig benmargssuppresjon før start av første kur, bekreftet med baseline-nøytrofilantall < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l og/eller blodplateantall på ≤ 100 x 10<sup>9</sup>/l.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet er doserelatert og telling av alle blodlegemer inklusive blodplatene skal gjøres regelmessig (se pkt. 4.2).

Som andre cytotoksiske legemidler kan topotekan føre til alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon som førte til sepsis og dødsfall som følge av sepsis, er rapportert hos pasienter som ble behandlet med topotekan (se pkt. 4.8).

Topotekanindusert nøyтроpeni kan forårsake nøyтроpen kolitt. Det er rapportert dødsfall på grunn av nøyтроpen kolitt ved bruk av topotekan i kliniske studier. Hos pasienter med symptomer som feber, nøyтроpeni, og et samsvarende mønster med abdominale smerter, må muligheten for nøyтроpen kolitt vurderes.

Topotekan har blitt forbundet med rapporter på interstitiell lungesykdom (ILD), hvorav noen har vært fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, lungefibrose, lungekreft, stråleeksponering av bryst og bruk av pneumotoksiske substanser og/eller kolonistimulerende faktorer. Pasienter bør monitoreres for lungesyntomer som indikerer ILD (f.eks. hoste, feber, dyspné og/eller hypoksi), og topotekan skal seponeres hvis en ny ILD-diagnose bekreftes.

Topotekan som monoterapi og topotekan i kombinasjon med cisplatin, assosieres ofte med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør tas i betraktning når man foreskriver topotekan, f.eks. hvis pasienter med økt risiko for tumorblødninger vurderes for behandling.

Som forventet har pasienter med nedsatt WHO funksjonstilstand (PS > 1) en lavere responsrate og økt forekomst av komplikasjoner som feber, infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Nøyе vurdering av pasientens allmenntilstand under behandlingen er viktig, for å sikre at den ikke blir forverret til PS 3.

Det er ikke tilstrekkelig erfaring når det gjelder bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatin clearance < 20 ml/min) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin  $\geq$  10 mg/dl) på grunn av cirrhose. Bruk av topotekan anbefales ikke til disse pasientgruppene (se pkt. 4.2).

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag intravenøs topotekan i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som "natriumfritt".

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske interaksjonsstudier *in vivo* hos mennesker.

Topotekan hemmer ikke humane P450-enzymene (se pkt. 5.2). En populasjonsstudie med intravenøs administrering viste at samtidig administrering av enten granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ikke hadde signifikant effekt på farmakokinetikken til total topotekan (aktiv og inaktiv form).

Når topotekan brukes i kombinasjon med andre kjemoterapeutika kan det være nødvendig å redusere dosene for hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. I kombinasjon med platinaderivater er det imidlertid en tydelig sekvensavhengig interaksjon, som avhenger av om platinaderivatet er gitt på dag 1 eller 5 av topotekandoseringen. Hvis enten cisplatin eller karboplatin er gitt på dag 1 av topotekandoseringen, må det gis en lavere dose av hver av substansene for å forbedre toleransen,

sammenlignet med dosen av hver substans som kan gis hvis platina er gitt på dag 5 av topotekandoseringen.

Ved administrering av topotekan (0,75 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/dag i 5 påfølgende dager) og cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/daglig på dag 1) til 13 pasienter med ovarialkreft, ble det registrert en liten økning i AUC (12 %, n = 9) og C<sub>max</sub> (23 %, n = 11) på dag 5. Denne økningen er ikke vurdert til å ha klinisk relevans.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Fertile kvinner / Prevensjon for menn og kvinner

Prekliniske studier har vist at topotekan fører til embryoføtal letalitet og misdannelser (se pkt. 5.3). Som andre cytotoksiske legemidler, kan topotekan føre til fosterskade. Derfor skal kvinner i fertil alder rådes til ikke å bli gravide under behandling med topotekan.

Som med all cytotoksisk kjemoterapi, må det brukes sikker prevensjon når den ene partneren behandles med topotekan.

Fertile kvinner skal bruke effektive prevensjonsmidler mens de behandles med topotekan og i 6 måneder etter at behandlingen er fullført.

Menn anbefales å bruke effektive prevensjonsmidler og ikke bli far til et barn mens de mottar topotekan og i 3 måneder etter at behandlingen er fullført.

##### Graviditet

Dersom topotekan brukes under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid under behandling med topotekan, må pasienten advares om de potensielle skadelige effektene på fosteret.

##### Amming

Topotekan er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Selv om det ikke er kjent om topotekan utskilles i morsmelk hos mennesker, skal man slutte å amme når behandlingen innledes.

##### Fertilitet

I reproduksjonsstudier er det ikke sett toksiske effekter på fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter (se pkt. 5.3). Som med andre cytotoksiske legemidler, kan det likevel ikke utelukkes at topotekan kan gi gentoksiske effekter på fertilitet, også mannlig fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Likevel bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring eller ved bruk av maskiner hvis fatigue og asteni vedvarer.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I dose-responsstudier med 523 pasienter med residiverende ovarialkreft og 631 pasienter med residiverende småcellet lungekreft, så man at den dosebegrensede toksisiteten av topotekan som monoterapi var hematologisk. Toksisiteten var forutsigbar og reversibel. Det var ikke tegn til kumulativ hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet.

I kliniske studier av livmorhalskreft var sikkerhetsprofilen for topotekan i kombinasjon med cisplatin, tilsvarende den som er sett ved topotekan som monoterapi. Den samlede hematologiske toksisiteten er

lavere hos pasienter behandlet med topotekan i kombinasjon med cisplatin, sammenlignet med topotekan som monoterapi, men høyere enn ved cisplatin alene.

Ytterligere bivirkninger ble sett når topotekan ble gitt i kombinasjon med cisplatin, men disse ble observert ved cisplatin som monoterapi, og kunne ikke knyttes til topotekan. For en fullstendig oversikt over bivirkninger knyttet til bruk av cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres.

De integrerte sikkerhetsdata for topotekan som monoterapi er presentert nedenfor.

Bivirkningene er listet nedenfor etter organklasser og absolutt frekvens (alle rapporterte tilfeller). Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

#### Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige: infeksjon

Vanlige: sepsis<sup>1</sup>

#### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: febril nøytropeni  
nøytropeni (se Gastrointestinale sykdommer under)  
trombocytopeni  
anemi  
leukopeni

Vanlige: pancytopeni

Ikke kjent: alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)

#### Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett

Sjeldne: anafylaktisk reaksjon  
angioødem  
urtikaria

#### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: anoreksi (som kan være alvorlig)

#### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært dødelig)

#### Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige)  
forstoppelse  
abdominale smerter<sup>2</sup>  
mukositt

Ikke kjent: gastrointestinal perforasjon

#### Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: hyperbilirubinemi

#### Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: alopesi

Vanlige: kløe (pruritus)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: pyreksi  
asteni  
fatigue

Vanlige: malaise (sykdomsfølelse)

Svært sjeldne: ekstravasasjon<sup>3</sup>

Ikke kjent: slimhinnebetennelse

<sup>1</sup> Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4)

<sup>2</sup> Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4)

<sup>3</sup> Reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi

Bivirkningene nevnt ovenfor kan potensielt forekomme med en høyere frekvens hos pasienter med nedsatt allmenntilstand (se pkt. 4.4).

Frekvensene av de hematologiske og ikke-hematologiske bivirkningene nevnt nedenfor, er hentet fra bivirkningsrapporter som er ansett å ha en sammenheng/mulig sammenheng med topotekanterapi.

Hematologiske

**Nøytropeni:** Alvorlig (nøytrofilantall  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) hos 55 % av pasientene i løpet av behandlingskur 1, varighet  $\geq$  sju dager hos 20 % av pasientene, og totalt hos 77 % av pasientene (39 % av kurene). I forbindelse med alvorlig nøytropeni fikk 16 % av pasientene feber eller infeksjoner i løpet av behandlingskur 1, og totalt 23 % av pasientene (6 % av kurene). Mediantiden for utvikling av alvorlig nøytropeni var ni dager og medianvarigheten var sju dager. Alvorlig nøytropeni varte i mer enn sju dager i 11 % av kurene totalt. Blant alle de pasienter som ble behandlet i kliniske studier (inkludert både de med alvorlig nøytropeni og de som ikke utviklet alvorlig nøytropeni) fikk 11 % (4 % av kurene) feber og 26 % (9 % av kurene) infeksjon. Dessuten utviklet 5 % av alle pasienter som ble behandlet (1 % av kurene) sepsis (se pkt. 4.4).

**Trombocytopeni:** Alvorlig (antall blodplater  $< 25 \times 10^9/l$ ) hos 25 % av pasientene (8 % av kurene); moderat (antall blodplater mellom  $25,0$  og  $50,0 \times 10^9/l$ ) hos 25 % av pasientene (15 % av kurene). Mediantiden for utvikling av alvorlig trombocytopeni var dag 15 og medianvarighet var fem dager. Transfusjon av blodplater ble gitt i 4 % av kurene. Betydelig sekvele i forbindelse med trombocytopeni inkludert fataliteter knyttet til tumorblødninger, er sjelden rapportert.

**Anemi:** Moderat til alvorlig ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) hos 37 % av pasientene (14 % av kurene). Transfusjon av røde blodlegemer ble gitt til 52 % av pasientene (21 % av kurene).

Ikke-hematologiske

Hyppige rapporterte ikke-hematologiske bivirkninger var gastrointestinale bivirkninger som kvalme (52 %), brekninger (32 %), diaré (18 %), forstoppelse (9 %) og mukositt (14 %). Forekomsten av alvorlig (Grad 3 eller 4) kvalme, brekninger, diaré og mukositt var henholdsvis 4, 3, 2 og 1 %.

Lette abdominale smerter ble rapportert hos 4 % av pasientene.

Fatigue ble observert hos ca. 25 % og asteni hos ca. 16 % av pasientene som fikk topotekan. Forekomsten av både alvorlig (Grad 3 eller 4) fatigue og asteni var 3 %.

Total eller uttalt alopesi ble observert hos 30 % av pasientene og partiell alopesi hos 15 %.

Andre alvorlige hendelser som ble rapportert som relaterte eller mulig relaterte til topotekanbehandling var anoreksi (12 %), malaise (utmattelse) (3 %) og hyper-bilirubinemi (1 %).

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett, urtikaria, angioødem og anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert i sjeldne tilfeller. Utslett er rapportert i kliniske studier hos 4 % og hudkløe (pruritus) hos 1,5 % av pasientene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

Overdoser har blitt rapportert hos pasienter som er blitt behandlet med intravenøs topotekan (opp til 10 ganger anbefalt dose) og topotekan kapsler (opp til 5 ganger anbefalt dose). Observerte tegn og symptomer som følge av overdose er i overensstemmelse med de kjente bivirkningene assosiert med topotekan (se pkt. 4.8). De primære komplikasjonene ved overdose er benmargssuppresjon og mukositt. Forhøyede leverenzymverdier har i tillegg blitt rapportert ved overdose av intravenøs topotekan.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av topotekan. Videre behandling bør baseres på klinisk tilstand eller gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, ATC-kode: L01CE01.

#### Virkningsmekanisme

Antitumoraktiviteten av topotekan involverer hemming av topoisomerase-I, et enzym direkte involvert i DNA-replikasjon ettersom det eliminerer vridningsspenningen som oppstår foran replikasjongsaffelen når den beveger seg. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente komplekset av enzym og kløvet DNA-kjede, som er et intermediat i den katalytiske reaksjonen. Det cellulære resultatet av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelse av proteinassosierte enkelttråddbrudd i DNA.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Residiverende ovarialkreft

I en sammenlignende studie med topotekan og paklitaksel hos pasienter som tidligere hadde blitt behandlet for ovarialkreft med platinabasert kjemoterapi (n = 112 respektiv 114), oppnådde man responsrater på (95 % KI) 20,5 % (13 %, 28 %) og 14 % (8 %, 20 %) for henholdsvis topotekan- og paklitakselbehandling. Mediantiden til progresjon var 19 uker og 15 uker (hazard ratio 0,7 [0,6, 1,0]) for henholdsvis topotekan og paklitaksel. Mediantiden for overlevelse var 62 uker for topotekan mot 53 uker for paklitaksel (hazard ratio 0,9 [0,6, 1,3]).

Responsraten i hele ovarialkreftprogrammet (n = 392, alle tidligere behandlet med cisplatin eller cisplatin og paklitaksel) var 16 %. I kliniske studier var mediantiden til respons 7,6 - 11,6 uker. Hos pasienter som var refraktære eller pasienter som fikk tilbakefall innen 3 måneder etter cisplatinbehandling (n = 186) var responsraten 10 %.

Disse dataene skal tas med i vurderingen i forbindelse med legemiddelets totale sikkerhetsprofil, og særlig i forbindelse med den signifikante hematologiske toksisiteten (se pkt. 4.8).

En supplerende retrospektiv analyse ble utført på data fra 523 pasienter med residiverende ovarialkreft. Totalt ble 87 fullstendige og delvis responser sett. Tretten (13) av disse inntraff i løpet av 5. og 6. behandlingskur og 3 senere. Av pasienter som fikk mer enn 6 behandlingskurer, fullførte 91 % studien som planlagt eller fikk behandling til sykdommen progredierte. Tre (3) % avbrøt studien som følge av bivirkninger.

#### *Residiverende SCLC*

En fase III-studie (studie 478) sammenlignet oral topotekan og beste symptomlindrende behandling (best supportive care, BSC) (n = 71) med BSC alene (n = 70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (mediantid til progresjon [TTP] for førstelinjebehandling: 84 dager for oral topotekan og BSC, 90 dager for BSC alene), og hvor gjentatt behandling med intravenøs kjemoterapi ikke var egnet. I gruppen med oral topotekan og BSC var det en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse, sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC (Log-rank p = 0,0104). Den ujusterte hasard ratio for oral topotekan og BSC gruppen sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC var 0,64 (95 % KI 0,45, 0,90). Median overlevelse for pasienter som ble behandlet med oral topotekan og BSC var 25,9 uker [95 % KI 18,3, 31,6] sammenlignet med 13,9 uker [95 % KI 11,1, 18,6] for pasienter som ble behandlet med BSC alene (p = 0,0104).

Pasientenes egne rapporteringer av symptomer ved bruk av en ublindet bedømming, viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan og BSC.

En fase II-studie (Studie 065) og en fase III-studie (Studie 396) ble utført for å evaluere effekten av oral topotekan versus intravenøs topotekan hos pasienter som hadde tilbakefall  $\geq 90$  dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egne rapporter i en ublindet symptomskalaavurdering for disse to studiene, ble oral og intravenøs topotekan assosiert med lignende symptomlindring hos pasienter med residiverende, sensitiv SCLC.

**Tabell 1. Sammendrag av overlevelse, responsrate og tid til progresjon hos pasienter med SCLC behandlet med oral topotekan og intravenøs topotekan**

|                                                      | Studie 065           |                      | Studie 396           |                      |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                                      | Oral topotekan       | Intravenøs topotekan | Oral topotekan       | Intravenøs topotekan |
|                                                      | (N = 52)             | (N = 54)             | (N = 153)            | (N = 151)            |
| <b>Median overlevelse (uker)</b><br>(95 % KI)        | 32,3<br>(26,3, 40,9) | 25,1<br>(21,1, 33,0) | 33,0<br>(29,1, 42,4) | 35,0<br>(31,0, 37,1) |
| Hazard ratio (95 % KI)                               | 0,88 (0,59, 1,31)    |                      | 0,88 (0,7, 1,11)     |                      |
| <b>Responsrate (%)</b><br>(95 % KI)                  | 23,1<br>(11,6, 34,5) | 14,8<br>(5,3, 24,3)  | 18,3<br>(12,2, 24,4) | 21,9<br>(15,3, 28,5) |
| <b>Forskjell i responsrate (95 % KI)</b>             | 8,3 (-6,6, 23,1)     |                      | -3,6 (-12,6, 5,5)    |                      |
| <b>Median tid til progresjon (uker)</b><br>(95 % KI) | 14,9<br>(8,3, 21,3)  | 13,1<br>(11,6, 18,3) | 11,9<br>(9,7, 14,1)  | 14,6<br>(13,3, 18,9) |
| Hazard ratio (95 % KI)                               | 0,90 (0,60, 1,35)    |                      | 1,21 (0,96, 1,53)    |                      |

N = totalt antall behandlede pasienter.

KI = konfidensintervall.

En annen randomisert fase III-studie sammenlignet intravenøs (i.v.) topotekan med cyklofosamid, doksorubicin og vinkristin (CAV) hos pasienter med residiverende, sensitiv SCLC. Den samlede

responsraten var 24,3 % for topotekan sammenlignet med 18,3 % for CAV gruppen. Mediantid til progresjon var lik i de to gruppene (henholdsvis 13,3 uker og 12,3 uker). Median overlevelse i de to gruppene var henholdsvis 25,0 og 24,7 uker. Hasard ratio for overlevelse etter intravenøs behandling med topotekan i forhold til behandling med CAV var 1,04 (95 % KI 0,78-1,40).

I den kombinerte behandlingen av småcellet lungekreft (n = 480) var responsraten for topotekan 20,2 % hos pasienter med residiverende sykdom som var sensitiv til førstelinjebehandling. Median overlevelse var 30,3 uker (95 % KI: 27,6, 33,4).

I en pasientpopulasjon med refraktær SCLC (pasienter som ikke responderte på førstelinjebehandling), var responsraten for topotekan 4,0 %.

#### Cervikalt karsinom

I en randomisert, sammenlignende fase III-studie, utført av Gynecologic Oncology Group (GOG 0179), ble topotekan og cisplatin (n = 147) sammenlignet med cisplatin alene (n = 146) til behandling av histologisk bekreftet vedvarende, tilbakevendende eller cervikalt karsinom i fase IVB, hvor kurativ kirurgisk behandling og/eller strålebehandling ikke var egnet. Behandlingen med topotekan og cisplatin hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til samlet overlevelse, sammenlignet med cisplatin som monoterapi, etter justering for interimanalyser (Log-rank p = 0,033).

**Tabell 2. Resultater fra studie GOG-0179**

| ITT populasjon                                                                        |                                                                     |                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | <b>Cisplatin<br/>50 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, hver<br/>21. dag</b> | <b>Cisplatin<br/>50 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 +<br/>topotekan<br/>0,75 mg/m<sup>2</sup> på dag 1–3, hver<br/>21. dag</b> |
| <b>Overlevelse (måneder)</b>                                                          | <b>(n = 146)</b>                                                    | <b>(n = 147)</b>                                                                                                         |
| Median (95 % KI)                                                                      | 6,5 (5,8, 8,8)                                                      | 9,4 (7,9, 11,9)                                                                                                          |
| Hazard ratio (95 % KI)                                                                | 0,76 (0,59-0,98)                                                    |                                                                                                                          |
| Log-rank p-verdi                                                                      | 0,033                                                               |                                                                                                                          |
|                                                                                       |                                                                     |                                                                                                                          |
| <b>Pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi</b> |                                                                     |                                                                                                                          |
|                                                                                       | <b>Cisplatin</b>                                                    | <b>Topotekan/cisplatin</b>                                                                                               |
| <b>Overlevelse (måneder)</b>                                                          | <b>(n = 46)</b>                                                     | <b>(n = 44)</b>                                                                                                          |
| Median (95 % KI)                                                                      | 8,8 (6,4, 11,5)                                                     | 15,7 (11,9, 17,7)                                                                                                        |
| Hazard ratio (95 % KI)                                                                | 0,51 (0,31, 0,82)                                                   |                                                                                                                          |
|                                                                                       |                                                                     |                                                                                                                          |
| <b>Pasienter som tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi</b>      |                                                                     |                                                                                                                          |
|                                                                                       | <b>Cisplatin</b>                                                    | <b>Topotekan/cisplatin</b>                                                                                               |
| <b>Overlevelse (måneder)</b>                                                          | <b>(n = 72)</b>                                                     | <b>(n = 69)</b>                                                                                                          |
| Median (95 % KI)                                                                      | 5,9 (4,7, 8,8)                                                      | 7,9 (5,5, 10,9)                                                                                                          |
| Hazard ratio (95 % KI)                                                                | 0,85 (0,59, 1,21)                                                   |                                                                                                                          |

Hos de pasientene (n = 39) som hadde tilbakefall innen 180 dager etter kjemoradioterapi med cisplatin, var median overlevelse i armen for topotekan og cisplatin 4,6 måneder (95 % KI 2,6, 6,1) versus 4,5 måneder (95 % KI 2,9, 9,6) for cisplatinarmen, med en hasard ratio på 1,15 (0,59; 2,23). Hos de pasientene (n = 102) som hadde tilbakefall etter 180 dager, var median overlevelse i armen for topotekan og cisplatin 9,9 måneder (95 % KI 7, 12,6) versus 6,3 måneder (95 % KI 4,9, 9,5) for cisplatinarmen, med en hazard ratio på 0,75 (0,49, 1,16).

#### Pediatrik populasjon

Selv om topotekan også er blitt undersøkt hos pediatrike pasienter, er kun begrensede data vedrørende effekt og sikkerhet tilgjengelige.

I en "open-label" studie hos barn (n = 108, alder: spedbarn til 16 år) med tilbakevendende eller progressiv, solid tumor, ble topotekan administrert med en startdose på 2,0 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter i 5 påfølgende dager, hver 3. uke i opptil ett år avhengig av terapierespons. Tumortyper som ble behandlet inkluderte Ewings sakrom/primitiv nevroektodermal tumor, nevroblastom, osteoblastom og rabdomyosarkom. Antitumor aktivitet ble demonstrert, fortrinnsvis hos pasienter med nevroblastom. Toksisiteten av topotekan hos pediatriske pasienter med tilbakefallende og refraktær solid tumor, var tilsvarende den som histologisk sett er rapportert hos voksne pasienter. I denne studien fikk 46 (43 %) pasienter G-CSF over 192 (42,1 %) kurer, 65 (60 %) pasienter fikk transfusjon av røde blodceller og 50 (46 %) pasienter fikk blodplatetransfusjon over henholdsvis 139 og 159 kurer (30,5 % og 34,9 %). Basert på den dosebegrensende toksisiteten av myelosuppresjon, var den maksimale tolererte dosen (MTD) 2,0 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/daglig med G-CSF og 1,4 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/daglig uten G-CSF, i en farmakokinetisk studie hos pediatriske pasienter med refraktær solid tumor (se pkt. 5.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Distribusjon

Etter intravenøs administrering av topotekan med doser fra 0,5 til 1,5 mg/m<sup>2</sup>, gitt som en 30-minutters infusjon daglig i 5 dager, viste topotekan høy plasmaclearance 62 l/t (SD 22), som tilsvarende ca. 2/3 av blodflow til lever. Topotekan hadde også stort distribusjonsvolum, ca. 132 l (SD 57) samt en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. En sammenligning av farmakokinetiske parametere viste ingen forandring i farmakokinetikken i løpet av de 5 doseringsdagene. Arealet under kurven (AUC) økte omtrent proporsjonalt med økningen i dose. Det er ingen eller lite akkumulering av topotekan ved gjentatt dosering, og det finnes ikke belegg for at farmakokinetikken endres etter flere doser. Prekliniske studier indikerer at bindingen til plasmaproteiner var lav for topotekan (35 %), og distribusjonen mellom blodlegemer og plasma var stort sett homogen.

### Biotransformasjon

Eliminasjonen av topotekan er bare delvis undersøkt hos mennesker. En viktig eliminasjonsvei for topotekan er hydrolyse av laktonringen, slik at det dannes et karboksylat med åpen ring.

Metabolisme utgjør < 10 % av eliminasjonen av topotekan. En N-desmetyl metabolitt, som i et cellebasert assay viste seg å ha samme eller mindre effekt enn modersubstansen, ble funnet i urin, plasma og feces. Gjennomsnittlig AUC ratio for hovedmetabolitt:modersubstans var < 10 % for både total topotekan og topotekanlakton. En O-glukuronisert metabolitt av topotekan og N-desmetyl topotekan er blitt identifisert i urin.

### Eliminasjon

Totalt ble 71-76 % av den administrerte i.v. dosen gjenfunnet som legemiddelrelatert materiale etter fem daglige doser av topotekan. Cirka 51 % ble utskilt som total topotekan og 3 % ble utskilt som N-desmetyl topotekan i urinen. Fekal eliminasjon av total topotekan utgjorde 18 %, mens 1,7 % av N-desmetyl- topotekan ble eliminert fekal. Til sammen utgjorde N-desmetyl metabolitten i gjennomsnitt mindre enn 7 % (mellom 4-9 %) av de totale topotekan-relaterte forbindelsene i urin og feces. Mengden av topotekan-O-glukoronid og N-desmetyl-topotekan-O-glukoronid i urin var mindre enn 2,0 %.

*In-vitro* data fra humane levermikrosomer tyder på at det dannes små mengder N-desmetyllert topotekan. *In vitro* hemmer topotekan verken de humane P450-enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A og CYP4A, eller de humane cytosoliske enzymene dihydropyrimidin og xantinoksidase.

I kombinasjon med cisplatin (cisplatin på dag 1, topotekan på dag 1-5), var topotekanclearance redusert på dag 5, sammenlignet med dag 1 (19,1 l/t/m<sup>2</sup> sammenlignet med 21,3 l/t/m<sup>2</sup> [n=91]) (se pkt. 4.5).

## Spesielle populasjoner

### Nedsatt leverfunksjon

Plasmaclearance hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble redusert til ca. 67 % sammenlignet med en kontrollgruppe av pasienter. Halveringstiden for topotekan økte med ca. 30 % men det ble ikke observert noen tydelig forandring av distribusjonsvolumet. Plasmaclearance for total topotekan (aktiv og inaktiv form) hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble bare redusert med ca. 10 % sammenlignet med kontrollgruppen.

### Nedsatt nyrefunksjon

Plasmaclearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 41-60 ml/min) ble redusert til ca. 67 % sammenlignet med kontrollgruppen. Distribusjonsvolumet ble redusert noe og halveringstiden økte kun med 14 %. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon var plasmaclearance for topotekan redusert til 34 % av verdien hos pasientene i kontrollgruppen. Den gjennomsnittlige halveringstiden økte fra 1,9 timer til 4,9 timer.

### Alder/vekt

I en populasjonsstudie viste faktorer som alder, vekt og ascites ingen signifikant effekt på clearance av total topotekan (aktiv og inaktiv form).

### Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til topotekan gitt som en infusjon i løpet av 30 minutter i 5 dager, ble undersøkt i to studier. En studie undersøkte en dosevariasjon på 1,4 til 2,4 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate hos barn (i alderen 2 opptil 12 år, n = 18), ungdommer (i alderen 12 opptil 16 år, n = 9) og unge voksne (i alderen 16 til 21 år, n = 9) med refraktær solid tumor. Den andre studien undersøkte en dosevariasjon på 2,0 til 5,2 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate hos barn (n = 8), ungdommer (n = 3) og unge voksne (n=3) med leukemi. Disse studiene viste ingen tilsynelatende forskjell i farmakokinetikken til topotekan hos barn, ungdommer og unge voksne med solide tumorer eller leukemi, men disse dataene er utilstrekkelige med hensyn til å kunne dra endelige konklusjoner.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for mammalske celler (lymfocytter hos mus og humane lymfocytter) *in vitro* samt benmargsceller hos mus *in vivo*. Topotekan viste også embryoføtal letalitet når det ble gitt til rotter og kanin.

I reproduksjonsstudier med topotekan er det ikke sett toksiske effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter, men det ble observert superovulasjon og økt preimplantasjonstap hos hunner.

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

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

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn det som er nevnt under pkt. 6.6.

### 6.3 Holdbarhet

#### Hetteglass

4 år

#### Rekonstituert og fortynnet oppløsning

**Etter rekonstituering** i injeksjonsvæske er kjemisk og fysisk stabilitet av konsentratet vist i 24 timer ved  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  under normale lysforhold, og i 24 timer ved  $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$  hvis beskyttet mot lys.

**Etter fortynning** med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, oppløsning er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 4 timer opp til  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  under normale lysforhold. Prøvene ble rekonstituert og oppbevart i henholdsvis 12 og 24 timer ved  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  og deretter fortynnet.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes og brukes omgående. Dersom den ikke fortynnes og brukes omgående, er bruker ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk av den rekonstituerte oppløsningen, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved  $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , hvis ikke rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

#### Potactasol 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Type 1 fargeløse hetteglass (5 ml) med grå butylgummipropp og aluminiumsforsegling med avtagbart plastlokk som inneholder 1 mg topotekan.

#### Potactasol 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Type 1 fargeløse hetteglass (8 ml) med grå butylgummipropp og aluminiumsforsegling med avtagbart plastlokk inneholder 4 mg topotekan.

Hetteglassene kan være kledd med et beskyttende hylster.

Potactasol er tilgjengelig i kartonger som inneholder 1 hetteglass.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

#### Potactasol 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Potactasol 1 mg skal rekonstitueres med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Det klare rekonstituerte konsentratet er svakt gulfarget og inneholder 1 mg topotekan pr. ml, da Potactasol inneholder 10 % overskudd.

Videre fortynning av det passende volumet av den rekonstituerte oppløsningen med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glukose er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml.

#### Potactasol 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Potactasol 4 mg skal rekonstitueres med 4 ml vann til injeksjonsvæske. Det klare konsentratet er svakt gulfarget og inneholder 1 mg topotekan pr. ml.

Videre fortynning av det passende volumet av den rekonstituerte oppløsningen med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glukose er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml.

Den normale fremgangsmåten for korrekt håndtering og destruksjon av cytostatika skal overholdes, dvs.:

- Personalet skal læres opp i rekonstituering og fortynning av legemidlet.
- Personale som er gravide skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personale som rekonstituerer og fortynner legemidlet skal ha på seg beskyttelsesklær, inkludert maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.
- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkludert hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

Potactasol 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
EU/1/10/660/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. januar 2011  
Dato for siste fornyelse: 5. oktober 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse på tilvirker(e) ansvarlig for batch release

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
011171 Bucharest  
Romania

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVRERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVRERANSE OG BRUK**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Ytter kartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Potactasol 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

topotekan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).  
Etter rekonstituering, 1 ml konsentrat inneholder 1 mg topotekan

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder mannitol (E421), vinsyre (E334), saltsyre (E507) og natriumhydroksid. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 x 1 mg hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk som infusjon, etter rekonstituering og fortynning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum, spesielle instruksjoner vedrørende håndtering (se pakningsvedlegget).  
Cytostatikum

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjordur  
Island

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/660/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Potactasol 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

topotekan  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 mg

**6. ANNET**

Cytostatikum

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****Ytter kartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Potactasol 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

topotekan

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid).  
Etter rekonstituering, 1 ml konsentrat inneholder 1 mg topotekan

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder mannitol (E421), vinsyre (E334), saltsyre (E507) og natriumhydroksid.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 x 4 mg hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk som infusjon etter rekonstituering og fortynning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum, spesielle instruksjoner vedrørende håndtering (se pakningsvedlegg).  
Cytostatikum

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ubrukt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjordur  
Island

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/10/660/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Potactasol 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

topotekan  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

4 mg

**6. ANNET**

Cytostatikum

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Potactasol 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**  
**Potactasol 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**  
topotekan

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Potactasol er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Potactasol
3. Hvordan du bruker Potactasol
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Potactasol
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Potactasol er og hva det brukes mot**

Potactasol inneholder virkestoffet topotekan som bidrar til å drepe kreftceller.

Potactasol brukes til å behandle:

- eggstokkreft og småcellet lungekreft som har kommet tilbake etter cellegiftbehandling
- fremskreden livmorhalskreft hvis operasjon eller stråleterapi ikke er mulig. I disse tilfellene gis Potactasol sammen med legemidler som inneholder cisplatin.

### **2. Hva du må vite før du bruker Potactasol**

#### **Bruk ikke Potactasol:**

- hvis du er allergisk overfor topotekan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6.)
- hvis du ammer.
- hvis blodcellenivåene dine er for lave. Legen din vil fortelle deg om dette er tilfelle, basert på resultatene fra dine siste blodprøver.

**Informér legen din** hvis du tror at noe av dette gjelder deg.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Potactasol:

- hvis du har nyreproblemer. Dosen med Potactasol må kanskje justeres. Potactasol er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- hvis du har leverproblemer. Potactasol er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- hvis du lider av lungebetennelse med symptomer som hoste, feber og pusteproblemer. Se også pkt. 4 "Mulige bivirkninger".

Potactasol kan føre til en reduksjon i antall blodlegemer som gjør at blodet leverer seg (blodplater). Dette kan føre til alvorlige blødninger fra relativt små sår, som for eksempel et lite kutt. I sjeldne tilfeller kan det føre til enda mer alvorlige blødninger (hemoragi). Rådfør deg med legen din om hvordan du kan redusere risikoen for blødninger.

Forekomsten av bivirkninger er høyere hos pasienter som har generelt dårligere allmenntilstand. Legen vil vurdere allmenntilstanden din under behandlingen, og du bør informere ham/henne hvis du får feber, infeksjon eller føler deg uvel.

### **Barn og ungdom**

Erfaring med bruk hos barn og ungdom er begrenset, og behandling er derfor ikke anbefalt.

### **Andre legemidler og Potactasol**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Potactasol skal ikke brukes av gravide kvinner, med mindre det er helt nødvendig. Dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid, skal du informere legen din med en gang.

Du må bruke effektive prevensjonsmidler mens du blir behandlet med Potactasol og i 6 måneder etter at behandlingen er fullført. Rådfør deg med legen din.

Menn anbefales å bruke effektive prevensjonsmidler og ikke bli far til et barn mens de mottar Potactasol og i 3 måneder etter at behandlingen er fullført. Pasienter som er bekymret for fertiliteten sin, bør rådføre seg med lege angående fertilitet og familieplanlegging før behandlingen starter.

Du må ikke amme når du behandles med Potactasol.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Topotekan kan gjøre deg trett eller kraftløs. Hvis du opplever dette, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Potactasol inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som “natriumfritt”.

## **3. Hvordan du bruker Potactasol**

Din dose med Potactasol er avhengig av:

- hvilken sykdom du behandles for
- din kroppsstørrelse (overflateareal, målt i kvadratmeter)
- resultater av blodprøver tatt før og under behandlingen
- hvor godt du tåler behandlingen

### **Voksne**

#### *Eggstokkreft og småcellet lungekreft*

Vanlig dose er 1,5 mg per kvadratmeter av kroppsoverflatearealet per dag i fem dager. Denne behandlingssyklusen gjentas vanligvis hver tredje uke.

#### *Livmorhalskreft*

Vanlig dose er 0,75 mg per kvadratmeter av kroppsoverflatearealet per dag i tre dager. Denne behandlingssyklusen gjentas vanligvis hver tredje uke.

Ved behandling av livmorhalskreft gis Potactasol sammen med andre kreftlegemidler som inneholder cisplatin. For mer informasjon om cisplatin henvises det til det tilhørende pakningsvedlegget.

### **Pasienter med nedsatt nyrefunksjon**

Legen din kan behøve å redusere dosen basert på nyrefunksjonen din.

### **Klargjøring av Potactasol**

Topotekan består av et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Pulveret må løses opp, og konsentratet må fortynnes ytterligere før administrering.

### Hvordan Potactasol gis

En lege eller sykepleier vil gi deg oppløst og fortynnet Potactasol som en infusjon (et drypp), vanligvis i en arm i løpet av ca. 30 minutter.

### Dersom du får for mye av Potactasol

Siden dette legemidlet gis til deg av en lege eller sykepleier er det ikke sannsynlig at du vil få for mye. Ved en overdose vil legen din overvåke deg for bivirkninger. Fortell det til legen eller sykepleieren din dersom du har noen bekymringer om hvor mye medisin du får.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### Alvorlige bivirkninger

Informer legen din **umiddelbart** hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger. De kan kreve sykehusinnleggelse og kan bli livstruende.

- **Infeksjoner** (svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer) med symptomer som:
  - feber
  - alvorlig svekkelse av allmenntilstanden
  - lokale symptomer som sår hals eller svie når du urinerer
  - sterke smerter i magen (buken), feber og muligens diaré (sjelden med blod) kan være tegn på betennelse i tarmen (nøytropen kolitt)

Potactasol kan svekke motstanden din mot infeksjoner.

- **Lungebetennelse** (sjeldne: kan ramme opptil 1 av 1000 personer) med symptomer som:
  - pusteproblemer
  - hoste
  - feber

Risikoen for å utvikle denne alvorlige tilstanden (interstitiell lungebetennelse) er høyere hvis du samtidig har lungeproblemer, eller tidligere har fått strålebehandling eller legemidler som virker på lungene dine. Se også under pkt. 2 "Advarsler og forsiktighetsregler". Denne tilstanden kan være dødelig.

- **Alvorlige allergiske (anafylaktiske) reaksjoner (sjeldne: kan ramme opptil 1 av 1000 personer)** med symptomer som:
  - opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, pustevansker, lavt blodtrykk, svimmelhet og kløende utslett

### Andre bivirkninger ved behandling med Potactasol:

#### Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- generell følelse av å være svak og trøtt, som kan være symptomer på mangel på røde blodlegemer (anemi). I noen tilfeller kan du trenge blodoverføring
- reduksjon i antall sirkulerende hvite blodlegemer (leukocytter) i blodet. Unormalt lavt antall nøytrofilgranulocytter (en spesiell type hvite blodlegemer), med eller uten ledsagende feber
- uventede blåmerker eller blødninger, i noen tilfeller alvorlige, på grunn av blodets reduserte evne til å levere seg (redusert antall blodplater)
- vekttap og nedsatt appetitt (*anoreksi*), tretthet (*fatigue*), kraftløshet
- føle seg syk (kvalm), oppkast, diaré, magesmerter, forstoppelse
- betennelse i slimhinnene i munnen og i fordøyelseskanalen
- feber
- håravfall

**Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer)**

- allergiske reaksjoner (overfølsomhetsreaksjoner) (inkludert utslett)
- unormalt høyt nivå av bilirubin, et avfallsstoff som produseres i leveren under nedbrytning av røde blodlegemer. Symptomer på dette kan være gulhet i huden (gulsott)
- reduksjon i antall blodceller (pancytopeni)
- uvelhet
- alvorlig blodinfeksjon som kan være dødelig
- kløe (pruritus)

**Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)**

- opphovning på grunn av væskeansamling (angioødem) rundt øynene og leppene, hender, føtter og hals. I alvorlige tilfeller kan det oppstå pusteproblemer
- kløende utslett (eller elveblest)

**Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)**

- milde smerter og betennelse på injeksjonsstedet som følge av utilsiktet administrering av legemidlet til det omkringliggende vevet (ekstravasasjon) eller ved lekkasje

**Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

- Alvorlige magesmerter, kvalme, oppkast av blod, svart eller blodig avføring (mulige symptomer på gastrointestinal perforasjon).
- Munnsår, svelgevansker, magesmerter, kvalme, oppkast, diaré, blodig avføring (mulige tegn og symptomer på betennelse i slimhinnene i munnen, mage og/eller tarm [slimhinneinflammasjon]).

Hvis du behandles for livmorhalskreft, kan du oppleve ytterligere bivirkninger, på grunn av det andre legemidlet (cisplatin) som gis sammen med Potactasol.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Potactasol**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**Oppbevaring etter rekonstituering og fortynning**

Kjemisk og fysisk stabilitet av konsentratet er vist i 24 timer ved 25 °C ± 2 °C under normale lysforhold og i 24 timer ved 2 °C – 8 °C beskyttet mot lys.

Etter fortynning av legemidlet til infusjonsvæske, oppløsning (med natriumklorid 0,9 % og glukose 5 % oppløsninger) er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 4 timer ved romtemperatur, under normale lysforhold, på prøver som er rekonstituert og oppbevart i henholdsvis 12 og 24 timer ved 25 °C ± 2 °C og deretter fortynnet.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes og brukes omgående. Dersom den ikke brukes omgående er bruker ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Ikke anvendt produkt samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav til cytotoxisk materiale.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetningen av Potactasol**

- Virkestoffet er topotekan. Hvert hetteglass inneholder 1 mg eller 4 mg topotekan (som hydroklorid). 1 ml rekonstituert legemiddel inneholder 1 mg topotekan.
- Hjelpestoffer er mannitol (E421), vinsyre (E334), saltsyre (E507) og natriumhydroksid (se pkt. 2).

### **Hvordan Potactasol ser ut og innholdet i pakningen**

Potactasol leveres i type 1 fargeløse hetteglass med grå butylgummipropp og aluminiumsforsegling med avtagbart plastlokk. Hetteglassene kan være kledd med et beskyttende hylster. Hvert hetteglass inneholder 1 mg eller 4 mg topotekan.

Hver pakning inneholder ett hetteglass.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

### **Tilvirker**

S.C. Sindan-Pharma R.S.L  
11 Ion Mihalache Blvd  
Bucharest  
Romania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

#### **Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

#### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>

-----

Påfølgende informasjonen er bare beregnet på helsepersonell:

## Potactasol

### BRUKSANVISNING

#### Rekonstituering og fortynning før administrering

Før infusjonen skal Potactasol pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning rekonstitueres med passende mengde vann til injeksjonsvæsker, som følger:

- Potactasol 1 mg rekonstitueres med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker (da Potactasol inneholder 10 % overskudd)
- Potactasol 4 mg skal rekonstitueres med 4 ml vann til injeksjonsvæsker

Etter rekonstitueringen får man et konsentrat som inneholder 1 mg topotekan per ml. Dette konsentratet (1 mg/ml) må fortynnes før administrering.

Videre fortynning av det passende volumet av den rekonstituerte oppløsningen med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % w/v glukose er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml, for eksempel:

|                                        | <b>Volum for<br/>25 mikrogram/ml<br/>oppløsning</b> | <b>Volum for<br/>50 mikrogram/ml<br/>oppløsning</b> |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1 ml av 1 mg/ml<br>topotekanoppløsning | Tilsett 39 ml for å få 40 ml                        | Tilsett 19 ml for å få 20 ml                        |
| 4 ml av 1 mg/ml<br>topotekanoppløsning | Tilsett 156 ml for å få<br>160 ml                   | Tilsett 76 ml for å få 80 ml                        |

#### Oppbevaring etter rekonstituering og fortynning

Konsentratets kjemiske og fysiske stabilitet er vist i 24 timer ved  $25 \pm 2$  °C under normale lysforhold, og i 24 timer ved 2 °C - 8 °C når det er beskyttet mot lys.

**Etter fortynning** av legemidlet til infusjonsvæske, oppløsning (med natriumklorid 0,9 % og glukose 5 %, oppløsninger) er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 4 timer opp til  $25 \pm 2$  °C i normale lysforhold på prøver som er rekonstituert og oppbevart i henholdsvis 12 og 24 timer ved  $25 \pm 2$  °C og deretter fortynnet.

Av mikrobiologiske hensyn bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes og brukes omgående. Dersom den ikke fortynnes og brukes omgående er bruker ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser før bruk av den rekonstituerte oppløsningen, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, hvis ikke rekonstituering er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

#### Håndtering og destruksjon

Normal prosedyre for riktig håndtering og destruksjon av cytostatika skal overholdes:

- Ansatte skal læres opp i rekonstituering og fortynning av legemidlet.
- Ansatte som er gravide skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Ansatte som rekonstituerer og fortynner legemidlet skal ha på seg beskyttelsesklær, inkludert maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.
- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkludert hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning.