

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Topotecan Actavis 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.

Gult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Topotekan som monoterapi er indisert til behandling av pasienter med residiverende småcellet lungekarsinom (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet (se pkt. 5.1).

Topotekan i kombinasjon med cisplatin, er indisert til pasienter med tilbakevendende karsinom i cervix etter strålebehandling, samt til pasienter med sykdom i fase IVB. Et vedvarende opphold i behandlingen er nødvendig hos 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 till avdelinger som er spesialisert innen behandling med cytostatika og skal bare gis under veiledning av leger som har erfaring med kjemoterapibehandling (se pkt. 6.6).

Dosering

I kombinasjon med cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet.

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

Småcellet lungekarsinom

Startdosering

Den anbefalte topotekandosen er $1,5 \text{ mg/m}^2$ kroppsoverflate/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i fem påfølgende dager med tre ukers intervall mellom oppstart 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 $\geq 9g/dl$ (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 syv 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 utprøvinger ble topotekan-behandlingen avbrutt dersom dosen ble redusert til $1,0 \text{ mg/m}^2$ og ytterligere reduksjon av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene.

Cervikal karsinom

Startdosering

Anbefalt dosering med topotekan er $0,75 \text{ mg/m}^2$ kroppsoverflate/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter på dag 1, 2 og 3. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på 50 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 syv 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 $25 \times 10^9/l$.

Dosering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Monoterapi (småcellet lungekarsinom)

Det finnes ikke tilstrekkelig med data for å anbefale behandling av pasienter med kreatininclearance $< 20 \text{ ml/min}$.

Begrensede data tyder på at dosen skal reduseres til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Den anbefalte dosen av topotekan gitt som monoterapi til pasienter med ovarial eller småcellet lungekarsinom og kreatininclearance mellom 20 og 39 ml/min , er $0,75 \text{ mg/m}^2$ kroppsoverflate/dag i fem påfølgende dager.

Kombinasjonsbehandling (cervikal karsinom)

I kliniske studier av topotekan i kombinasjon med cisplatin ved behandling av cervikal karsinom, ble behandlingen bare igangsatt hos pasienter med serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Hvis serumkreatinin overskrider $1,5 \text{ mg/dl}$ 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 cervikal karsinom.

Pediatrisk populasjon

Erfaring med behandling hos barn er begrenset, og derfor kan det ikke gis retningslinjer for behandling hos barn med Topotecan Actavis (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

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

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

Rekonstituering og fortynning av legemidlet må utføres av kvalifisert personell. Tilberedning bør utføres i et angitt område under aseptiske forhold.

Adekvate engangshansker, vernebriller, kappe og maske bør brukes. Forholdsregler bør tas for å unngå at legemidlet ved et uhell kommer i kontakt med øynene. Ved kontakt med øynene, skyll med store mengder vann. Søk deretter medisinsk vurdering av lege. Ved hudkontakt vaskes det berørte området med store mengder vann. Vask alltid hendene etter å ha fjernet hansker. Se pkt. 6.6.

Personale som er gravide bør ikke håndtere cytotoksiske legemidler.

4.3 Kontraindikasjoner

Topotecan er kontraindisert til pasienter som

- tidligere har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- ammer (se pkt 4.6)
- allerede før start av første kur har en alvorlig benmargssuppresjon bekreftet med nøytrofilantall ved "baseline" $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller blodplateantall på $\leq 100 \times 10^9/l$.

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 topotecan føre til alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon som førte til sepsis og dødsfall som følge av sepsis, er rapportert hos pasienter som ble behandlet med topotecan (se pkt. 4.8).

Topotecan-indusert nøytropeni kan forårsake nøytropen kolitt. Det er rapportert dødsfall på grunn av nøytropen kolitt ved bruk av topotecan i kliniske studier. Hos pasienter med symptomer som feber, nøytropeni, og et sammenhengende mønster med abdominale smerter, må muligheten for nøytropen kolitt vurderes.

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

Topotecan som monoterapi og topotecan i kombinasjon med cisplatin, assosieres ofte med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør tas i betraktning ved forskrivning av topotecan, f.eks. hvis pasienter med økt risiko for tumorblødninger vurderes for behandling.

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

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

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med 1,5 mg/m² topotekan intravenøst i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert. Likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen.

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 intravenøs populasjonsstudie 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 bli nødvendig å redusere dosene av hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. I kombinasjon med platinaderivat 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/m² kroppsoverflate/dag i 5 påfølgende dager) og cisplatin (60 mg/m² kroppsoverflate/daglig på dag 1) i 13 pasienter med ovarialkreft, ble det registrert en liten økning i AUC (12 %, n=9) og C_{max} (23 %, n=1) på dag 5. Denne økningen er ikke vurdert til å ha klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

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

Fertile kvinner

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

Graviditet

Dersom topotekan brukes under graviditet, eller hvis 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 igangsettes.

Fertilitet

Studier av reproduksjonstoksisitet har ikke vist effekter på fertilitet hos hunnrotter eller hannrotter. Som med andre cytotoxiske 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 bruk av maskiner hvis tretthet (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 lungekarsinom 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 cervikal karsinom, var bivirkningsprofilen 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 preparatomalen for cisplatin konsulteres.

De integrerte sikkerhetsdata for topotekan som monoterapi er presentert nedenfor.

Tabell over bivirkninger

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 ($< 1/10\,000$), inkludert isolerte tilfeller og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige: infeksjon

Vanlige:

sepsis¹

¹ Fatale hendelser på grunn av sepsis har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med topotekan (se pkt. 4.4)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: febril nøyтроpeni
nøyтроpeni (se Gastrointestinale sykdommer under)
trombocytopeni

anemi

leukopeni

Vanlige: pancytopeni

Ikke kjent: alvorlig blødning (forbundet med trombocytopeni)

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett

Sjeldne: anafylaktiske reaksjoner
angioødem

urtikaria

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: anoreksi (som kan være alvorlige)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige)
forstoppelse
abdominale smerter²
mukositt

²Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekan-indusert nøytropeni (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: hyperbilirubinemi

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: alopesi

Vanlige: kløe

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssteder

Svært vanlige: pyreksi
asteni
tretthet (fatigue)

Vanlige: utmattelse (malaise)

Svært sjeldne: ekstravasasjon

³Tilfeller av ekstravasasjon er svært sjeldent rapportert. 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.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologiske

Nøytropeni: Alvorlig, (nøytrofilantall $< 0,5 \times 10^9/l$) ble sett hos 55 % av pasientene i løpet av behandlingskur 1 og varte $\geq$ syv dager hos 20 % av pasientene, og ble totalt sett 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 syv dager. Alvorlig nøytropeni varte i mer enn syv 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 mindre enn $25 \times 10^9/l$) 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 %) og 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 også rapportert hos 4 % av pasientene.

Tretthet (fatigue) ble observert hos ca. 25 % og asteni hos ca. 16 % av pasientene mens de fikk topotekan. Forekomsten av alvorlig (grad 3 eller 4) tretthet (fatigue) og asteni var henholdsvis 3 og 3 %.

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

Andre alvorlige hendelser som inntraff hos pasientene og som ble rapportert som relaterte eller mulig relaterte til topotekanbehandling var anoreksi (12 %), utmattelse (malaise) (3 %) og hyperbilirubinemi (1 %).

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett, urtikari, angioødem og anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert i sjeldne tilfeller. Utslett er rapportert i kliniske studier hos 4 % og hudkløe 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 på 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: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X17.

Antitumoraktiviteten av topotekan involverer hemming av topoisomerase-I, et enzym direkte involvert i DNA-replikasjonen ettersom det eliminerer vridningsspenningen som oppstår foran

replikasjonsgaffelen når den beveger seg. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente komplekset av enzym og kløyvet DNA-kjede som er et intermediat i den katalytiske reaksjonen. Det cellulære resultat av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelsen av proteinassosierte enkeltråddbrudd i DNA.

Residiverende SCLC

I en fase III-studie (studie 478) sammenlignet man oral topotekan + Best Supportive Care (BSC) (n = 71) mot kun BSC (n = 70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (mediantid til progresjon [TTP] for førstelinjebehandling: 84 dager for oral topotekan + BSC, 90 dager for BSC) og hvor gjentatt behandling med intravenøs kjemoterapi ikke var egnet. Gruppen med oral topotekan + BSC hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til samlet overlevelse, sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC (Log-rank $p=0,0104$). Den ujusterte hasard ratio for oral topotekan + BSC gruppen sammenlignet med kun BSC gruppen var 0,64 (95 % KI 0,45; 0,90). Median overlevelse for pasienter som ble behandlet med topotekan + 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 kun BSC ($p=0,0104$).

Pasientenes egne rapporteringer av symptomer ved bruk av en ikke-blindet bedømming viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan + 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 ≥ 90 dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egenrapporter i en ikke-blindet symptomskala vurdering i disse to studiene, ble oral og intravenøs topotekan assosiert med liknende symptomlindring hos pasienter med residiverende sensitive 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)
Median overlevelse (uker) (95 % KI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hasard ratio (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Responsrate (%) (95 % KI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Forskjell i responsrate (95 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Median tid til progresjon (uker) (95 % KI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hasard 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 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 lungekarsinom (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 topotekan responsraten 4,0 %.

Cervikal karsinom

I en randomisert, sammenlignende fase III-studie, utført av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), ble topotekan og cisplatin (n = 147) sammenlignet med cisplatin alene (n = 146) i behandling av histologisk bekreftet vedvarende, tilbakevendende eller cervikal karsinom i fase IVB, hvor kurativ kirurgisk behandling og/eller stålebehandling 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		
	Cisplatin 50 mg/m ² daglig på dag 1 Kurintervall = 21 dager	Cisplatin 50 mg/m ² daglig på dag 1 + topotekan 0,75 mg/m ² daglig i 3 påfølgende dager Kurintervall = 21 dager
Overlevelse (måneder)	(n = 146)	(n = 147)
Median (95 % KI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hasard ratio (95 % KI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-verdi	0,033	
Pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi		
	Cisplatin	Topotekan/cisplatin
Overlevelse (måneder)	(n = 46)	(n = 44)
Median (95 % KI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hasard ratio (95 % KI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pasienter som tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi		
	Cisplatin	Topotekan/cisplatin
Overlevelse (måneder)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95 % KI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hasard 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 hasard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrisk populasjon

Selv om topotekan også er blitt undersøkt i den pediatriske populasjonen, er kun begrensede data for effekt og sikkerhet tilgjengelige.

I en "open-label" studie av barn (n = 108, alder: spedbarn til 16 år) med tilbakevendende eller progressiv, solid tumor, ble topotekan administrert med en startdose på 2,0 mg/m² kroppsoverflate administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter i 5 påfølgende dager, hver 3. uke i opptil et år avhengig av terapirespons. 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 blodplattetransfusjon 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/m² kroppsoverflate/daglig med G-CSF og 1,4 mg/m² kroppsoverflate/daglig uten G-CSF, i en farmakokinetisk studie hos pediatriske pasienter med refraktær solid tumor (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering av topotekan med doser fra 0,5 til 1,5 mg/m², gitt som en 30 minutters infusjon daglig i 5 dager, viste topotekan høy plasmaclearance 62 l/h (SD 22), som tilsvarer ca. 2/3 av blod-flow 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.

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 hovedmetabolitt:modersubstans AUC ratio var mindre enn 10 % for både total topotekan og topotekanlakton. En O-glukuronisert metabolitt av topotekan og N-desmetyl topotekan er blitt identifisert i urin.

Totalt ble 71-76 % av den administrerte i.v. dosen gjenfunnet som legemiddelrelatert stoff etter fem daglige doser av topotekan. Omtrent 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/m² sammenlignet med 21,3 l/t/m² (n=91)) (se pkt. 4.5).

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.

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 reduserte topotekan plasmaclearance til 34 % av verdien hos pasientene i kontrollgruppen. Den gjennomsnittlige halveringstiden økte fra 1,9 timer til 4,9 timer.

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

Pediatriske pasienter

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 mg/m² kroppsoverflate til 2,4 mg/m² kroppsoverflate hos barn (mellom 2 til 12 år, n = 18), ungdommer (mellom 12 til 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 mg/m² kroppsoverflate til 5,2 mg/m² 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 data er utilstrekkelige med hensyn til å kunne trekke 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 rotte og kanin.

Studier av reproduksjonstoksisitet med topotekan har ikke vist effekter på fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter, men det ble observert super-ovulasjon og økt preimplantasjonsstadi 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 de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass
3 år

Rekonstituerte og fortynnende oppløsninger

Etter rekonstituering i injeksjonsvæske er kjemisk og fysisk stabilitet av konsentratet 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 med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 4 timer opptil 25°C ± 2°C under normale lysforhold. Prøvene ble rekonstituert og oppbevart i henholdsvis 12 og 24 timer ved 25 ± 2°C og deretter fortynnet.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes og brukes umiddelbart. Dersom den ikke fortynnes og brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk av den rekonstituerte oppløsningen, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2°C til 8°C, med mindre rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For opplysninger om oppbevaring av rekonstituert og fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type 1 fargeløse hetteglass (5 ml) med grå butylgummipropp og aluminiumforsegling med plastlokk som inneholder 1 mg topotekan. Hvert hetteglass er kledd med en beskyttende hylse.

Topotecan Actavis er tilgjengelig i esker med 1 hetteglass og 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Topotecan Actavis 1 mg skal rekonstitueres med 1,1 ml vann til injeksjonsvæsker. Det klare rekonstituerte konsentratet er svakt gulfarget og inneholder 1 mg topotekan per ml, da Topotecan Actavis inneholder 10 % overskudd. Videre fortynning av passende volum av rekonstituert oppløsning med enten natriumklorid 0,9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske 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.:

1. Rekonstituering og fortynning av legemidlet skal gjøres av kvalifisert personale.
2. Klargjøring av legemidlet skal gjøres på et egnet sted under aseptiske forhold.
3. Det skal brukes beskyttelsesklær, inkludert maske, kappe, vernebriller og hansker.
4. Unngå at legemidlet kommer i kontakt med øynene. Eventuell kontakt med øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann. Kontakt deretter lege.
5. Hvis legemidlet kommer i kontakt med huden, vaskes det utsatte området med store mengder vann. Vask alltid hendene etter at du tar av deg hanskene.
6. Personale som er gravide skal ikke arbeide med cytotoksiske legemidler.
7. Alt materiell som brukes til rekonstituering eller fortynning av cytotoksiske legemidler (sprøyter, kanyler osv.) skal destrueres i henhold til reglementet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav. Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkludert hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning. Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. juli 2009

Dato for siste fornyelse: 6. juni 2014

10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Topotecan Actavis 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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 (0.09 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.

Gult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Topotekan som monoterapi er indisert til behandling av pasienter med residiverende småcellet lungkarsinom (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet (se pkt. 5.1).

Topotekan i kombinasjon med cisplatin, er indisert til pasienter med tilbakevendende karsinom i cervix etter strålebehandling, samt til pasienter med sykdom i fase IVB. Et vedvarende opphold i behandlingen er nødvendig hos 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 og skal bare gis under veiledning av leger som har erfaring med kjemoterapibehandling (se pkt. 6.6).

Dosering

I kombinasjon med cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet.

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

Småcellet lungekarsinom

Startdosering

Den anbefalte topotekandosen er $1,5 \text{ mg/m}^2$ kroppsoverflate/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i fem påfølgende dager med tre ukers intervall mellom oppstart 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 $\geq 9g / dl$ (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 syv 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 utprøvinger ble topotekan-behandlingen avbrutt dersom dosen ble redusert til 1.0 mg/m^2 og ytterligere reduksjon av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene.

Cervikal karsinom

Startdosering

Anbefalt dosering med topotekan er $0,75 \text{ mg/m}^2$ kroppsoverflate/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter på dag 1, 2 og 3. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på 50 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 syv 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 $25 \times 10^9/l$.

Dosering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Monoterapi (småcellet lungekarsinom)

Det finnes ikke tilstrekkelig med data for å anbefale behandling av pasienter med kreatininclearance $< 20 \text{ ml/min}$.

Begrensede data tyder på at dosen skal reduseres til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Den anbefalte dosen av topotekan gitt som monoterapi til pasienter med ovarial eller småcellet lungekarsinom og kreatininclearance mellom 20 og 39 ml/min , er $0,75 \text{ mg/m}^2$ kroppsoverflate/dag i fem påfølgende dager.

Kombinasjonsbehandling (cervikal karsinom)

I kliniske studier av topotekan i kombinasjon med cisplatin ved behandling av cervikal karsinom, ble behandlingen bare igangsatt hos pasienter med serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Hvis serumkreatinin overskrider $1,5 \text{ mg/dl}$ 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 cervikalkarsinom.

Pediatrisk populasjon

Erfaring med behandling hos barn er begrenset, og derfor kan det ikke gis retningslinjer for behandling hos barn med Topotecan Actavis (se pkt 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Topotecan Actavis er til intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortynning. Det må rekonstitueres og fortynnes ytterligere før bruk (se pkt. 6.6). *Forholdsregler for håndtering eller administrering av legemidlet*

Rekonstituering og fortynning av legemidlet må utføres av kvalifisert personell. Tilberedning bør utføres i et angitt område under aseptiske forhold.

Adekvate engangshansker, vernebriller, kappe og maske bør brukes. Forholdsregler bør tas for å unngå at legemidlet ved et uhell kommer i kontakt med øynene. Ved kontakt med øynene, skyll med store mengder vann. Søk deretter medisinsk vurdering av lege. Ved hudkontakt, vaskes det berørte området med store mengder vann. Vask alltid hendene etter å ha fjernet hansker. Se pkt. 6.6.

Personale som er gravidebør ikke håndtere cytotoksiske legemidler.

4.3 Kontraindikasjoner

Topotekan er kontraindisert til pasienter som

- tidligere har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- ammer (se pkt 4.6)
- allerede før start av første kur har en alvorlig benmargssuppresjon bekreftet med -nøytrofilantall ved "baseline" $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller blodplateantall på $\leq 100 \times 10^9/l$.

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).

Topotekan induisert nøytropeni kan forårsake nøytropen kolitt. Det er rapportert dødsfall på grunn av nøytropen kolitt ved bruk av topotekan i kliniske studier. Hos pasienter med symptomer som feber, nøytropeni, og et samsvarende mønster med abdominale smerter, må muligheten for nøytropen 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 (interstitiell lungesykdom), lungefibrose, lungekreft, stråleeksponering av bryst og bruk av pneumotoksiske legemidler 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 ved forskrivning av topotekan, f.eks. hvis pasienter med økt risiko for tumorblødninger vurderes for behandling.

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

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

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med 1,5 mg/m² topotekan intravenøst i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert. Likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen.

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 hos mennesker.

Topotekan hemmer ikke humane P450-enzymene (se pkt 5.2). En intravenøs populasjonsstudie 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 bli nødvendig å redusere dosene avfor hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. I kombinasjon med platinaderivat 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/m² kroppsoverflate/dag i 5 påfølgende dager) og cisplatin (60 mg/m² kroppsoverflate/daglig på dag 1) i 13 pasienter med ovarialkreft, ble det registrert en liten økning i AUC (12 %, n=9) og C_{max} (23 %, n=11) på dag 5. Denne økningen er ikke vurdert til å ha klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

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

Fertile kvinne

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

Graviditet

Dersom topotekan brukes under graviditet, eller hvis 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 igangsettes.

Fertilitet

Studier av reproduksjonstoksisitet har ikke vist effekter på fertilitet hos hunnrotter eller hannrotter. Som med andre cytotoxiske 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 bruk av maskiner hvis tretthet (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 lungkarsinom 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 cervikalkarsinom, var bivirkningsprofilen 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.

Tabell over bivirkninger

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 ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10000$), inkludert isolerte tilfeller og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige: infeksjon

Vanlige: sepsis¹
¹fatale hendelser på grunn av sepsis har blitt rapportert hos pasienter som er behandlet med topotekan (se pkt. 4.4)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: febril nøyтроpeni
nøyтроpeni (se Gastrointestinale sykdommer under)
trombocytopeni
anemi
leukopeni
Vanlige: pancytopeni
Ikke kjent: alvorlig blødning (forbundet med trombocytopeni)

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett

Sjeldne: anafylaktiske reaksjoner
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 fatale)

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige)
forstoppelse
abdominale smerter²
mukositt

^{2N}øytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: Hyperbilirubinemi

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: alopesi

Vanlige: kløe

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssteder

Svært vanlige: pyreksi
asteni
tretthet (fatigue)

Vanlige: Utmattelse (malaise)

Svært sjeldne: Ekstravasasjon³
³Tilfeller av ekstravasasjon er svært sjeldent rapportert. 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.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologiske

Nøytropeni: Alvorlig, (nøytrofilantall $< 0,5 \times 10^9/l$) ble sett hos 55 % av pasientene i løpet av behandlingskur 1 og varte $\geq$ syv dager hos 20 % av pasientene, og ble totalt sett 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 syv dager. Alvorlig nøytropeni varte i mer enn 7 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 mindre enn $25 \times 10^9/l$) 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 %) og 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 også rapportert hos 4 % av pasientene.

Tretthet ble observert hos ca. 25 % og asteni hos ca. 16 % av pasientene mens de fikk topotekan. Forekomsten av alvorlig (grad 3 eller 4) tretthet (fatigue) og asteni var henholdsvis 1 og 3 %.

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

Andre alvorlige hendelser som inntraff hos pasientene og som ble rapportert som relaterte eller mulig relaterte til topotekanbehandling var anoreksi (12 %), utmattelse (malaise) (3 %) og hyperbilirubinemi (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 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 på 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: Andre antineoplastiske midler,, ATC-kode: LO1X X17.

Antitumoraktiviteten av topotekan involverer hemming av topoisomerase-I, et enzym direkte involvert i DNA-replikasjonen ettersom det eliminerer vridningsspenningen som oppstår foran

replikasjonsgaffelen når den beveger seg. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente komplekset av enzym og kløyvetDNA-kjede som er et intermediat i den katalytiske reaksjonen. Det cellulære resultat av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelsen av proteinassosierte enkeltrådsbrudd i DNA.

Residiverende SCLC

I en fase III studie (studie 478) sammenlignet man oral topotekan + Best Supportive Care (BSC) (n=71) mot kun BSC (n=70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (mediantid til progresjon [TTP] for førstelinjebehandling: 84 dager for oral topotekan + BSC, 90 dager for BSC) og hvor gjentatt behandling med i.v. kjemoterapi ikke var egnet. Gruppen med oral topotekan + BSC hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til samlet overlevelse, sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC (Log-rank p=0,0104). Den ujusterte hasard ratio for oral topotekan + BSC gruppen sammenlignet med kun BSC gruppen var 0,64 (95 % KI: 0,45; 0,90). Median overlevelse for pasienter som ble behandlet med topotekan + 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 kun BSC (p=0,0104).

Pasientenes egne rapporteringer av symptomer ved bruk av en ikke-blindet bedømming viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan + 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 ≥ 90 dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egenrapportering i en ikke-blindet symptomskala vurdering i disse to studiene, ble oral og intravenøs topotekan assosiert med liknende symptomlindring hos pasienter med residiverende sensitive 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)
Median overlevelse (uker) (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)
Hasard ratio (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Responsrate (%) (95% KI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Forskjell i responsrate (95 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Median tid til progresjon (uker) (95 % KI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hasard 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 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. Hasardratio 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 lungekarsinom (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 topotekan responsraten 4,0 %.

Cervikal karsinom

I en randomisert, sammenlignende fase III studie, utført av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), ble topotekan og cisplatin (n = 147) sammenlignet med cisplatin alene (n = 146) i behandling av histologisk bekreftet vedvarende, tilbakevendende eller cervikal karsinom i fase IVB, hvor kurativ kirurgisk behandling og/eller stålebehandling 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 interim analyser (Log-rank p = 0,033).

Tabell 2 Resultater fra studie GOG-0179

ITT populasjon		
	Cisplatin 50 mg/m ² daglig på dag 1 Kurintervall = 21 dager	Cisplatin 50 mg/m ² daglig på dag 1 + topotekan 0,75 mg/m ² daglig i 3 påfølgende dager Kurintervall = 21 dager
Overlevelse (måneder)	(n = 146)	(n = 147)
Median (95 % K.I.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hasard ratio (95 % K.I.)	0,76 (0,39-0,98)	
Log rank p-verdi	0,033	
Pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi		
	Cisplatin	Topotekan/cisplatin
Overlevelse (måneder)	(n = 46)	(n = 44)
Median (95 % K.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hasard ratio (95 % K.I.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pasienter som tidligere har vært behandlet med cisplatin kjemoradioterapi		
	Cisplatin	Topotekan/cisplatin
Overlevelse (måneder)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95 % K.I.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hasard ratio (95 % K.I.)	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 % K.I.: 2,6; 6,1) versus 4,5 måneder (95 % K.I.: 2,9; 9,6) for cisplatinarmen, med en hazard 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 % K.I.: 7; 12,6) versus 6,3 måneder (95 % K.I.: 4,9; 9,5) for cisplatinarmen, med en hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrisk populasjon

Selv om topotekan også er blitt undersøkt i den pediatriske populasjonen, er kun begrensede data for effekt og sikkerhet tilgjengelige.

I en "open-label" studie av barn (n = 108, alder: spedbarn til 16 år) med tilbakevendende eller progressiv, solid tumor, ble topotekan administrert med en startdose på 2,0 mg/m² kroppsoverflate administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter i 5 påfølgende dager, hver 3. uke i opp til et 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/m² kroppsoverflate/daglig med G-CSF og 1,4 mg/m² kroppsoverflate/daglig uten G-CSF, i en farmakokinetisk studie hos pediatriske pasienter med refraktær solid tumor (se pkt 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering av topotekan med doser fra 0.5 til 1.5 mg/m², gitt som en 30 minutters infusjon daglig i 5 dager, viste topotekan høy plasmaclearance 62 l/h (SD 22), som tilsvarer 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.

Eliminasjonen av topotekan er bare delvis undersøkt hos mennesker. En viktig eliminasjonsvej 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 hovedmetabolitt:modersubstans AUC ratio var mindre enn 10 % for både total topotekan og topotekanlakton. En O-glukuronisert metabolitt av topotekan og N-desmetyl topotekan er blitt identifisert i urin.

Totalt ble 71-76 % av den administrerte i.v. dose, gjenfunnet som legemiddelrelatert stoff etter fem daglige doser av topotekan. Omtrent 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* henholder 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 topotekan clearance redusert på dag 5, sammenlignet med dag 1 (19,1 l/t/m² sammenlignet med 21,3 l/t/m² (n=91)) (se pkt. 4.5).

Plasma-clearance 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.

Plasma-clearance 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 reduserte topotekan plasma-clearance til 34 % av verdien hos pasientene i kontrollgruppens.

Den gjennomsnittlige halveringstiden økte fra 1,9 timer til 4,9 timer.

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

Pediatriske pasienter

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 mg/m² kroppsoverflate til 2,4 mg/m² kroppsoverflate hos barn (mellom 2 til 12 år, n = 18), ungdommer (mellom 12 til 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 mg/m² kroppsoverflate til 5,2 mg/m² 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 data er utilstrekkelige med hensyn til å kunne trekke 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 rotte og kanin.

Studier av reproduksjonstoksisitet med topotekan har ikke vist effekter på fertilitet hos hannrotter eller hunnrotter, men det ble observert super-ovulasjon 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 angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass
3 år

Rekonstituerte og fortynnende oppløsninger

Etter rekonstituering i injeksjonsvæske er kjemisk og fysisk stabilitet av konsentratet 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 med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 4 timer opp til 25°C ± 2°C under normale lysforhold. Prøvene ble rekonstituert og oppbevart i henholdsvis 12 og 24 timer ved 25 ± 2°C og deretter fortynnet.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes og brukes umiddelbart. Dersom den ikke fortynnes og brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og

-betingelser før bruk av den rekonstituerte oppløsningen, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2°C til 8°C, med mindre rekonstituering/fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For opplysninger om oppbevaring av rekonstituert og fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Hvert hetteglass er kledd med en beskyttende hylse.

Topotecan Actavis er tilgjengelig i esker med 1 hetteglass og 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Topotecan Actavis 4 mg skal rekonstitueres med 4 ml vann til injeksjonsvæsker. Det klare rekonstituerte konsentratet er svakt gulfarget og inneholder 1 mg topotekan per ml. Videre fortynning av passende volumt av rekonstituert oppløsning med enten natriumklorid 0,9 mg/ml (9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske 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.:

1. Rekonstituering og fortynning av legemidlet skal gjøres av kvalifisert personale.
2. Klargjøring av legemidlet skal gjøres på et egnet sted under aseptiske forhold.
3. Det skal brukes beskyttelsesklær, inkludert maske, kappe, vernebriller og hansker.
4. Unngå at legemidlet kommer i kontakt med øynene. Eventuell kontakt med øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann. Kontakt deretter lege.
5. Hvis legemidlet kommer i kontakt med huden, vaskes det utsatte området med store mengder vann. Vask alltid hendene etter at du tar av deg hanskene.
6. Personale som er gravide skal ikke arbeide med cytotoksiske legemidler.
7. Alt materiell som brukes til rekonstituering eller fortynning av cytotoksiske legemidler (sprøyter, kanyler, osv.) skal destrueres i henhold til reglementet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav. Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkludert hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høytrykkmateriell for høytemperaturforbrenning. Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 juli 2009

Dato for siste fornyelse: 6. juni 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER 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. TILVIRKERANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytter kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Topotecan Actavis 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske
topotekan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).
1 ml rekonstituert oppløsning 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
1 x 1 mg hetteglass
5 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 pakningsvedlegg).
Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjordur
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTELEVERING
--

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Topotecan Actavis 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske
topotekan
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

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

Topotecan Actavis 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske
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

1 x 4 mg hetteglass

5 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

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjordur
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Topotecan Actavis 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske
topotekan
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk
Til infusjon etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

EXP

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 mg

6. ANNET

Cytostatikum

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Topotecan Actavis 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske Topotecan Actavis 4 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske

topotecan

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.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine
- Kontakt lege eller sykepleier 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 Topotecan Actavis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Topotecan Actavis
3. Hvordan du bruker Topotecan Actavis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Topotecan Actavis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Topotecan Actavis er og hva det brukes mot

Topotecan Actavis inneholder virkestoffet topotecan som bidrar til å drepe kreftceller.

Topotecan Actavis brukes til å behandle:

- Småcellet lungekreft som har kommet tilbake etter cellegiftbehandling
- Fremskreden livmorhalskreft hvis operasjon eller stråleterapi ikke er mulig. I disse tilfellene gis Topotecan Actavis sammen med legemidler som inneholder cisplatin.

2. Hva du må vite før du bruker Topotecan Actavis

Bruk ikke Topotecan Actavis:

- Hvis du er allergisk overfor topotecan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Hvis du ammer. Du bør avslutte ammingen før du starter behandlingen med Topotecan Actavis.
- Hvis blodcellenivåene dine er for lave.

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Topotecan Actavis:

- Hvis du har nyreproblemer. Dosen av Topotecan Actavis må da kanskje justeres. Topotecan Actavis er ikke anbefalt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- Hvis du har leverproblemer. Topotecan Actavis 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".

Topotecan Actavis 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 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.

Bruk hos barn

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

Andre legemidler og Topotecan Actavis

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

Graviditet og amming

Topotecan Actavis skal ikke brukes hos gravide kvinner, med mindre det er helt nødvendig. Dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid, skal du informere legen din umiddelbart.

Sikker prevensjon skal brukes for å unngå å bli gravid /unngå å bli far under behandlingen. Rådfør deg med legen din.

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 Topotecan Actavis.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Topotecan Actavis inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Topotecan Actavis

Din dose av Topotecan Actavis er avhengig av:

- Hvilken sykdom du behandles for
- Din kroppsstørrelse (kroppsoverflate, målt i kvadratmeter)
- Resultater av blodprøver tatt før og under behandlingen
- Hvor godt du tåler behandlingen

Voksne

Småcellet lungekreft

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

Livmorhalskreft

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

Ved behandling av livmorhalskreft gis Topotecan Actavis 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 Topotecan Actavis

Topotecan Actavis består av et pulver til konsentrat til infusjonsvæske. Pulveret må løses opp, og konsentratet må fortynnes ytterligere før du får det.

Hvordan Topotecan Actavis gis

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

Dersom du får for mye av Topotecan Actavis

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 de følgende alvorlige bivirkninger. De kan kreve sykehusinnleggelse og kan bli livstruende.

Infeksjoner (svært vanlige; kan ramme mer enn 1 av 10 brukere), med symptomer som:

- feber.
- alvorlig svekkelse av allmenntilstanden.
- lokale symptomer som sår hals eller svie når du urinerer.
- kraftige magesmerter, feber og muligens diaré (sjelden med blod) kan være tegn på betennelse i tarmen (nøytropen kolitt).

Topotecan Actavis kan svekke motstanden din mot infeksjoner.

Lungebetennelse (sjeldne; kan ramme opptil 1 av 1000 brukere), 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 Topotecan Actavis:

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme mer enn 1 av 10 brukere).

- 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.
- Ofte blåmerker eller blødninger, i noen tilfeller alvorlig, på grunn av blodets reduserte evne til å levre seg (redusert antall blodplater).
- Vekttap og nedsatt appetitt (anoreksi), kronisk tretthet, kraftløshet.
- Føle seg syk (kvalm), oppkast; diaré, magesmerter, forstoppelse.
- Betennelse i slimhinnene i munnen og i fordøyelseskanalen.

- Feber.
- Infeksjoner.
- Håravfall.

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 brukere).

- 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).
- Redusert antall av alle typer blodceller (pancytopeni).
- Uvelhet.
- Kløe (pruritus).
- Alvorlig blodinfeksjon, som kan være dødelig.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 brukere).

- 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 brukere).

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Kontakt lege 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 Topotecan Actavis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaring etter tilberedning 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 med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 4 timer opp til 25°C ± 2°C under normale lysforhold. Prøvene ble tilberedt og oppbevart i henholdsvis 12 og 24 timer ved 25 ± 2°C og deretter fortynnet.

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

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Topotecan Actavis

- Virkestoffet er topotekan. Hvert hetteglass inneholder 1 mg eller 4 mg topotekan (som hydroklorid). 1 ml tilberedt legemiddel inneholder 1 mg topotekan.
- Hjelpesoffer er mannitol (E421), vinsyre (E334), saltsyre (E507) og natriumhydroksid.

Hvordan Topotecan Actavis ser ut og innholdet i pakningen

Topotecan Actavis leveres i type 1 fargeløse hetteglass med grå butylgummipropp og aluminiumforsegling med plastlokk. Hvert hetteglass er kledd med en beskyttende hylse.

Pakningsstørrelser:

1 x 1 mg hetteglass; 5 x 1 mg hetteglass

1 x 4 mg hetteglass; 5 x 4 mg hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Actavis Group PTC ehf.
Rekjavíkurvegi 76-78
Hafnarfjörður
Island

Tilvirker

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

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

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

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

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Dette pakningsveilegget ble sist oppdatert

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Topotecan Actavis

BRUKSANVISNING**Retningslinjer for håndtering og destruksjon av antineoplastiske midler**

1. Rekonstituering og fortynning av legemidlet skal gjøres av kvalifisert personale.
2. Klargjøring av legemidlet skal gjøres på et egnet sted under aseptiske forhold.

3. Det skal brukes beskyttelsesklær, inkludert maske, kappe, vernebriller og hansker.
4. Unngå at legemidlet kommer i kontakt med øynene. Eventuell kontakt med øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann. Kontakt deretter lege.
5. Hvis legemidlet kommer i kontakt med huden, vaskes det utsatte området med store mengder vann. Vask alltid hendene etter at du tar av deg hanskene.
7. Personale som er gravide skal ikke arbeide med cytotoksiske legemidler.
8. Alt materiell som brukes til rekonstituering eller fortynning av cytotoksiske legemidler (sprøyter, kanyler osv.) skal destrueres i henhold til reglementet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav.

Rekonstituering og fortynning før administrering

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

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

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

Videre fortynning av passende volum av rekonstituert oppløsning med enten natriumklorid 0,9 mg/ml (9 %) injeksjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml, for eksempel:

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

Oppbevaring etter rekonstituering og fortynning

Etter rekonstituering i injeksjonsvæske er kjemisk og fysisk stabilitet vist i 24 timer ved 25°C ± 2°C under normale lysforhold og i 24 timer ved 2°C - 8°C beskyttet mot lys/kjøleskap. Ved bruk av andre oppbevaringstider og -betingelser er brukeren ansvarlig.

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

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen fortynnes og brukes umiddelbart. Dersom den ikke fortynnes og brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk av den rekonstituerte oppløsningen, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2°C - 8°C, med mindre rekonstituering er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i samsvar med lokale krav. Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkludert hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning. Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.