

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG I  
PREPARATOMTALE

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 3 mg topotekan (som hydroklorid).

Hvert hetteglass med 1 ml enkel dose inneholder 3 mg topotekan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.

Klar lys gul til oransje oppløsning,  $\text{pH} \leq 1,2$ .

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

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

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

#### *Småcellet lungekarsinom*

#### *Oppløsningsmåte*

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

#### *Påfølgende dosering*

Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er  $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ , blodplateantallet er  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ , 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 medisiner (for eksempel 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 reduisering av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene.

### *Cervikal karsinom*

#### *Initial dosering*

Anbefalt dosering med topotekan er  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ , administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i tre påfølgende dager. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på  $50 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ , og skal administreres etter topotekan. Denne kuren gjenas over 21. dag i seks omganger eller inntil sykdommen progredierer.

#### *Påfølgende dosering*

Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er mer enn eller lik  $1,5 \times 10^9/l$ , blodplateantallet er mer enn eller lik  $100 \times 10^9/l$ , og hemoglobinnivået er mer enn eller lik  $9 \text{ g/dl}$  etter blodtransfusjon om nødvendig).

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

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall mindre enn  $0,5 \times 10^9/l$ ) 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 tilsvarende reduseres hvis blodplateantallet faller lavere enn  $25 \times 10^9/l$ .

#### *Dosering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

##### *Monoterapi (småcellet lungekarsinom)*

Det finnes ikke tilstrekkelig 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 monoterapidosen av topotekan til pasienter med småcellet lungekarsinom og kreatininclearance mellom 20 og  $39 \text{ ml/min}$ , er  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  i fem påfølgende dager.

##### *Kombinasjonsbehandling (cervikal karsinom)*

I kliniske studier av topotekan i kombinasjon med cisplatin for behandling av cervikalcancer, ble behandlingen bare initiert hos pasienter med serum kreatinin mindre enn eller lik  $1,5 \text{ mg/dl}$ . Hvis serum kreatinin 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 monoterapi hos pasienter med cervikalcancer.

#### *Pediatrisk populasjon*

Topotekan er ikke anbefalt til barn på grunn av begrenset erfaring (se pkt 5.1 og 5.2).

## 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).

Konsentrasjonen av topotekan i 1 ml hetteglass er høyere (3 mg/ml) enn med andre topotekan-produkter. Det er viktig at topotekan fortynnes ytterligere før bruk (se pkt. 6.6).

**Konsentrasjonen skal iakttas, hvis ikke, kan livstruende overdose forekomme.**

**Topotecan Eagle inneholder en høyere dosekonsentrasjon (3 mg/ml) enn andre topotekan-produkter til intravenøs infusjon (vanligvis 1 mg/ml). Topotecan Eagle skal fortynnes til en endelig konsentrasjon mellom 25 µg/ml og 50 µg/ml (se pkt. 6.6 for fortynningsinstruksjoner).**

### 4.3 Kontraindikasjoner

Topotecan er kontraindisert til pasienter som

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

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Topotecan Eagle krever passende fortynning før bruk. Konsentrasjonen av Topotecan Eagle er forskjellig fra andre topotekan-produkter (se pkt. 6.6 og ytterligere instruksjoner om fortynning).

**Konsentrasjonen skal iakttas, hvis ikke, kan livstruende overdose forekomme.**

**Topotecan Eagle inneholder en høyere dosekonsentrasjon (3 mg/ml) enn andre topotekan-produkter til intravenøs infusjon (vanligvis 1 mg/ml). Topotecan Eagle skal fortynnes til en endelig konsentrasjon mellom 25 µg/ml og 50 µg/ml (se pkt. 6.6 for fortynningsinstruksjoner).**

Hematologisk toksisitet er doserelatert og fullstendig kontroll av blodverdiene inklusive blodplatene skal gjøres regelmessig (se pkt. 4.2).

Som andre cytostatiske medikamenter, kan topotekan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon på grunn av sepsis og dødsfall på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter behandlet med topotekan (se pkt. 4.8).

Topotecan-indusert 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.

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

Topotecan 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 WHO performance status ( $PS > 1$ ) en lavere responsrate og økt insidens 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 mangler erfaring når det gjelder bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 20$  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 topotekan intravenøst ved  $1,5 \text{ mg/m}^2$  i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen.

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

Ingen *in vivo* humane farmakokinetiske interaksjonsstudier er blitt utført.

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

Når topotekan brukes i kombinasjon med andre kjemoterapeutika kan det bli nødvendig å redusere dosene for hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. I kombinasjon med platinaderivater er det imidlertid en tydelig sekvensavhengig interaksjon, avhengig 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 for hver substans som kan gis hvis platina er gitt på dag 5 av topotekandoseringen.

Ved administrering av topotekan ( $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  i 5 påfølgende dager) og cisplatin ( $60 \text{ mg/m}^2/\text{daglig}$  på dag 1) i 13 pasienter med ovarialcancer, ble det registrert en liten økning i AUC (12 %,  $n = 9$ ) og  $C_{\text{max}}$  (23 %,  $n = 11$ ) på dag 5. Denne økningen er ikke ansett å ha klinisk relevans.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Prevensjon hos menn og kvinner

Som med all cytotoxiske 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 advares til å ikke bli gravid 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 skal man slutte å amme ved start av behandlingen.

### Fertilitet

I reproduksjonstoksikologistudier er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3). Som med andre cytotoxiske medisiner, kan det allikevel 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 arbeid ved maskiner hvis tretthet og asteni vedvarer.

## **4.8 Bivirkninger**

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

I kliniske studier av cervikalcancer, var bivirkningsprofilen for topotekan i kombinasjon med cisplatin, tilsvarende den som er sett ved topotekan monoterapi. Den samlede hematologiske toksisiteten er lavere hos pasienter behandlet med topotekan i kombinasjon med cisplatin sammenlignet med topotekan 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 monoterapi, og kunne ikke knyttes til topotekan. For en fullstendig oversikt over bivirkninger knyttet til bruk av cisplatin, bør preparatetale for cisplatin konsulteres.

De integrerte sikkerhetsdataene for topotekan monoterapi er presentert nedenfor.

Bivirkningene er listet nedenfor etter system-organ klasse 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.

### **Sykdommer i blod og lymfatiske organer**

Svært vanlige: febril nøyтроpeni, nøyтроpeni (se Gastrointestinale sykdommer), trombocytopeni, anemi, leukopeni.

Vanlig: pancytopeni

Ikke kjent: alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)

### **Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum**

Sjelden: interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)

### **Gastrointestinale sykdommer**

Svært vanlige: kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), forstoppelse, abdominale smerter<sup>1</sup>, mukositt

<sup>1</sup> Nøyтроpen kolitt, inkludert fatal nøyтроpen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøyтроpeni (se pkt. 4.4).

### **Hud- og underhudssykdommer**

Svært vanlig: alopesi

Vanlig: kløe

### **Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer**

Svært vanlig: anoreksi (som kan være alvorlig)

### **Infeksiøse og parasittære sykdommer**

Svært vanlig: infeksjon

Vanlig: sepsis<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4).

### **Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet**

Svært vanlige: feber, asteni, tretthet

Vanlig: utmattelse

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

<sup>3</sup> Tilfeller av ekstravasasjon er svært sjeldent rapportert. Reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi.

### **Forstyrrelser i immunsystemet**

Vanlig: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett

Sjeldne: anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria

### **Sykdommer i lever og galleveier**

Vanlig: hyperbilirubinemi

Bivirkningene listet 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 listet nedenfor, er hentet fra bivirkningsrapporter som er ansett å ha en sammenheng/mulig sammenheng med topotekanterapi.

#### Hematologiske

**Nøytropeni:** Alvorlig, (nøytrofilantall  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) 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 (inkl. 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 %). Insidensen av alvorlig (grad 3 eller 4) kvalme, brekninger, diaré og mukositt var henholdsvis 4, 3, 2 og 1 %.

Lette magesmerter ble også rapportert hos 4 % av pasientene.

Tretthet ble observert hos ca. 25 % og asteni hos ca. 16 % av pasientene mens de fikk topotekan. Insidensen av alvorlig (grad 3 eller 4) tretthet 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 (3 %) og hyper-bilirubinemi (1 %).

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

#### 4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av topotekan. De primære komplikasjonene ved overdosering forventes å være benmargssuppresjon og mukositt.

### 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX17.

Antitumoraktiviteten av topotekan involverer hemming av topoisomerase-I, et enzym direkte involvert i DNA-replikasjonen ettersom det eliminerer den vridningsspenningen som oppstår foran den bevegelige replikasjonsgaffelen. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente komplekset av enzym og splittet DNA-kjede som er et mellomprodukt i den katalytiske mekanismen. Det cellulære resultat av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelsen av proteinassosierte enkelttrådsbrudd i DNA.

#### *Residiverende SCLC*

I en fase III (studie 478) studie sammenlignet man oral topotekan + Best Supportive Care (BSC) (n = 71) mot kun BSC (n = 70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (median tid 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 hazard 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 egenrapporteringer av symptomer ved bruk av en ikke-blindet bedømming, viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan + BSC.

En fase 2-studie (studie 065) og en fase 3 studie (studie 396) ble utført for å evaluere effekten av oral topotekan versus intravenøs topotekan hos pasienter som hadde tilbakefall  $\geq 90$  dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egen-rapporter 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 eller intravenøs topotekan**

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

N = totalt antall behandlede pasienter.

KI = konfidensintervall.

En annen randomisert fase III studie sammenlignet intravenøs topotekan med villofosamid, Adriamycin (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. Hazard ratio for overlevelse etter intravenøs topotekan behandling i forhold til behandling med CAV var 1,04 (95 % KI 0,78 – 1,40).

I den kombinerte behandlingen av småcellet lungecancer (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 monoterapi, etter justering for interim analyser (Log-rank p = 0,033).

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

Tabell 2: Resultater fra studie GOG 0179

| ITT populasjon                                                                 |                                                                              |                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | Cisplatin<br>50 mg/m <sup>2</sup> daglig på dag 1<br>kurintervall = 21 dager | Cisplatin<br>50 mg/m <sup>2</sup> daglig på dag 1 +<br>topotekan 0,75 mg/m <sup>2</sup> daglig i 3<br>påfølgende dager kurintervall =<br>21 dager |
| Overlevelse (måneder)                                                          | (n = 146)                                                                    | (n = 147)                                                                                                                                         |
| Median (95 % KI)                                                               | 6,5 (5,8, 8,8)                                                               | 9,4 (7,9, 11,9)                                                                                                                                   |
| Hazard ratio (95 % KI)                                                         | 0,76 (0,59-0,98)                                                             |                                                                                                                                                   |
| Log rank p-verdi                                                               | 0,033                                                                        |                                                                                                                                                   |
| 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, 17,9)                                                                                                                                 |
| Hazard 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)                                                                                                                                   |
| Hazard ratio (95 % KI)                                                         | 0,85 (0,59, 1,23)                                                            |                                                                                                                                                   |

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 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 % KI: 7, 12,6) versus 6,3 måneder (95 % KI: 4,9, 9,5) for cisplatinarmen, med en hazard ratio på 0,75 (0,49, 1,16).

### Pediatrisk populasjon

Selv om topotekan også er blitt undersøkt hos pediatriske pasienter, 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/m<sup>2</sup> administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter i 5 påfølgende dager, hver 3. uke i opp til ett år avhengig av terapirespons. Tumortyper som ble behandlet inkluderte Ewings sarkom/primitiv nevroektodermal tumor, neuroblastom, osteoblastom og rhabdomyosarkom. Antitumor aktivitet ble demonstrert, fortrinnsvis hos pasienter med neuroblastom. Topotekans toksisitet i 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 blodpladettransfusjon over henholdsvis 139 og 159 kurer (30,5 % og 34,9 %). Basert på den dosebegrensende toksisiteten av myelosuppresjon, var den maksimale tolererte dosen (MTD) 2,0 mg/m<sup>2</sup>/daglig med G-CSF og 1,4 mg/m<sup>2</sup>/daglig uten G-CSF, i en farmakokinetisk studie av 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/m<sup>2</sup>, 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 daglig 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 eliminasjonsmåte 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-desmetyltopotekan er blitt identifisert i urin.

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

*In vitro* data fra humane levermikrosomer tyder på at det dannes små mengder N-desmetylt 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 xantinoxidase.

I kombinasjon med cisplatin (cisplatin på dag 1, topotekan på dag 1-5), var topotekanclearance redusert på dag 5, sammenlignet med dag 1 (19,1 l/t/m<sup>2</sup> sammenlignet med 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (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 den kontrollgruppe med 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 noe med 14 %. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon reduserte topotekan plasma-clearance til 34 % av verdien hos kontrollgruppens pasienter. 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).

#### Terapeutisk populasjon

Farmakokinetikken av 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/m<sup>2</sup> til 2,4 mg/m<sup>2</sup> hos barn (i alderen 2 opptil 12 år, n = 18), ungdommer (i alderen 12 opptil 16 år, n = 9) og unge voksne (i alderen 16 til 21 år, n = 9) med refraktær solid tumor. Den andre studien undersøkte en dosevariasjon på 2,0 mg/m<sup>2</sup> til 5,2 mg/m<sup>2</sup> hos barn (n = 8), ungdommer (n = 3), og unge voksne (n = 3) med leukemi. Disse studiene viste ingen tilsynelatende forskjell i topotekans farmakokinetikk hos barn, ungdommer og unge voksne med solide tumorer eller leukemi, men disse data er utilstrekkelige for å kunne dra endelige konklusjoner.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for mammalieceller (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.

I reproduksjonstoksikologi-studier på rotter med topotekan er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet, men det ble observert kvinnelig super-ovulasjon og økt preimplantasjonstap.

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Saltsyre (E507) (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### 6.3 Holdbarhet

Hetteglass før åpning  
18 måneder

#### *Fortynnet oppløsning*

Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør oppløsning ikke brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene før bruk, som normalt ikke skal være lenger enn 24 timer ved 20 °C - 25 °C og i omgivelseslysforhold, brukers ansvar.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for åpent og fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml konsentrat i klart hetteglass (type 1), sammen med grå butylgummipropp og aluminiumslukning med brett avtakbart lokk av polypropylen og med gul ringkrage på hetteglasset.  
Hver pakke inneholder 1 hetteglass.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

#### Generelle forholdsregler

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

- Personalet skal læres opp i å rekonstituere legemidlet.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personale som rekonstituerer legemidlet skal bære beskyttelsesklær, inkl. maske, beskyttelsesbriller og hansker.

- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkl. hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning. Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.

#### Fortynningsinstruksjoner

**Konsentrasjonen skal iakttas, hvis ikke, kan livstruende overdose forekomme.**

Topotecan Eagle-konsentrat har en klar, gul til oransje farge og inneholder 3 mg/ml topotekan, som er en høyere konsentrasjon enn det som finnes i andre topotekan-produkter til intravenøs infusjon.

Brukeren bes om å rapportere eventuelle medisinske feil.

Følgende doseringstabeller skal brukes som referanse:

#### **Instruksjoner om tilberedning til intravenøs administrasjon for småcellet lungecancer**

| Kropps-<br>overflate-<br>areal (m <sup>2</sup> ) | For anbefalt dose<br>"1,5 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"1,25 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"1,0 mg/m <sup>2</sup> " |                    |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)       | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)       | Total dose<br>(mg) |
| 1                                                | 0,50                                          | 1,50               | 0,42                                           | 1,26               | 0,33                                          | 0,99               |
| 1,1                                              | 0,55                                          | 1,65               | 0,46                                           | 1,38               | 0,37                                          | 1,11               |
| 1,2                                              | 0,60                                          | 1,80               | 0,50                                           | 1,50               | 0,40                                          | 1,20               |
| 1,3                                              | 0,65                                          | 1,95               | 0,54                                           | 1,62               | 0,43                                          | 1,29               |
| 1,4                                              | 0,70                                          | 2,10               | 0,58                                           | 1,74               | 0,47                                          | 1,41               |
| 1,5                                              | 0,75                                          | 2,25               | 0,63                                           | 1,89               | 0,50                                          | 1,50               |
| 1,6                                              | 0,80                                          | 2,40               | 0,67                                           | 2,01               | 0,53                                          | 1,59               |
| 1,7                                              | 0,85                                          | 2,55               | 0,71                                           | 2,13               | 0,57                                          | 1,71               |
| 1,8                                              | 0,90                                          | 2,70               | 0,75                                           | 2,25               | 0,60                                          | 1,80               |
| 1,9                                              | 0,95                                          | 2,85               | 0,79                                           | 2,37               | 0,63                                          | 1,89               |
| 2                                                | 1,00                                          | 3,00               | 0,83                                           | 2,49               | 0,67                                          | 2,01               |
| 2,1                                              | 1,05                                          | 3,15               | 0,88                                           | 2,64               | 0,70                                          | 2,10               |
| 2,2                                              | 1,10                                          | 3,30               | 0,92                                           | 2,76               | 0,73                                          | 2,19               |
| 2,3                                              | 1,15                                          | 3,45               | 0,96                                           | 2,88               | 0,77                                          | 2,31               |
| 2,4                                              | 1,20                                          | 3,60               | 1,00                                           | 3,00               | 0,80                                          | 2,40               |
| 2,5                                              | 1,25                                          | 3,75               | 1,04                                           | 3,12               | 0,83                                          | 2,49               |

**Instruksjoner om tilberedning til intravenøs administrasjon for cervikalcancer.**

| Kropps-<br>overflate-<br>areal (m <sup>2</sup> ) | For anbefalt dose<br>"0,75 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"0,60 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"0,45 mg/m <sup>2</sup> " |                    |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) |
| 1                                                | 0,25                                           | 0,75               | 0,20                                           | 0,60               | 0,15                                           | 0,45               |
| 1,1                                              | 0,28                                           | 0,84               | 0,22                                           | 0,66               | 0,17                                           | 0,51               |
| 1,2                                              | 0,30                                           | 0,90               | 0,24                                           | 0,72               | 0,18                                           | 0,54               |
| 1,3                                              | 0,33                                           | 0,99               | 0,26                                           | 0,78               | 0,20                                           | 0,60               |
| 1,4                                              | 0,35                                           | 1,05               | 0,28                                           | 0,84               | 0,21                                           | 0,63               |
| 1,5                                              | 0,38                                           | 1,14               | 0,30                                           | 0,90               | 0,23                                           | 0,69               |
| 1,6                                              | 0,40                                           | 1,20               | 0,32                                           | 0,96               | 0,24                                           | 0,72               |
| 1,7                                              | 0,43                                           | 1,29               | 0,34                                           | 1,02               | 0,26                                           | 0,78               |
| 1,8                                              | 0,45                                           | 1,35               | 0,36                                           | 1,08               | 0,27                                           | 0,81               |
| 1,9                                              | 0,48                                           | 1,44               | 0,38                                           | 1,14               | 0,29                                           | 0,87               |
| 2                                                | 0,50                                           | 1,50               | 0,40                                           | 1,20               | 0,30                                           | 0,90               |
| 2,1                                              | 0,53                                           | 1,59               | 0,42                                           | 1,26               | 0,32                                           | 0,96               |
| 2,2                                              | 0,55                                           | 1,65               | 0,44                                           | 1,32               | 0,33                                           | 0,99               |
| 2,3                                              | 0,58                                           | 1,74               | 0,46                                           | 1,38               | 0,35                                           | 1,05               |
| 2,4                                              | 0,60                                           | 1,80               | 0,48                                           | 1,44               | 0,36                                           | 1,08               |
| 2,5                                              | 0,63                                           | 1,89               | 0,50                                           | 1,50               | 0,38                                           | 1,14               |

Videre fortynning av Topotecan Eagle er nødvendig med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) oppløsning for injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 % w/v) oppløsning for injeksjon for å få endelig topotecan-konsentrasjon på mellom 25 µg/ml og 50 µg/ml i oppløsningen til infusjon i pasienten. Fortynningen skal utføres under strenge aseptiske forhold (f.eks. i LAF-benk).

**Destruksjon**

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml er bare til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVET AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/744/001

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

22 desember 2011

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 3 mg topotekan (som hydroklorid).

Hvert 5 ml multidose-hetteglass inneholder 15 mg topotekan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.

Klar lys gul til oransje oppløsning,  $\text{pH} \leq 1,2$ .

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

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

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

#### *Småcellet lungekarsinom*

#### *Oppløsningsmåte*

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

#### *Påfølgende dosering*

Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er  $\geq 1 \times 10^9/l$ , blodplatetallet er  $\geq 100 \times 10^9/l$ , og hemoglobinnivået er  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (etter blodoverføring hvis nødvendig).

Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (for eksempel 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 reduisering av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene.

### *Cervikal karsinom*

#### *Initial dosering*

Anbefalt dosering med topotekan er  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ , administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i tre påfølgende dager. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på  $50 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ , og skal administreres etter topotekan. Denne kuren gjenas over 21. dag i seks omganger eller inntil sykdommen progredierer.

#### *Påfølgende dosering*

Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilantallet er mer enn eller lik  $1,5 \times 10^9/l$ , blodplateantallet er mer enn eller lik  $100 \times 10^9/l$ , og hemoglobinnivået er mer enn eller lik  $9 \text{ g/dl}$  etter blodtransfusjon om nødvendig).

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

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall mindre enn  $0,5 \times 10^9/l$ ) 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 behandlingsskurene (eller deretter om nødvendig ned til  $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ).

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

#### *Dosering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

##### *Monoterapi (småcellet lungekarsinom)*

Det finnes ikke tilstrekkelig 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 monoterapidosen av topotekan til pasienter med småcellet lungekarsinom og kreatininclearance mellom 20 og  $39 \text{ ml/min}$ , er  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  i fem påfølgende dager.

##### *Kombinasjonsbehandling (cervikal karsinom)*

I kliniske studier av topotekan i kombinasjon med cisplatin for behandling av cervikalcancer, ble behandlingen bare initiert hos pasienter med serum kreatinin mindre enn eller lik  $1,5 \text{ mg/dl}$ . Hvis serum kreatinin 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 monoterapi hos pasienter med cervikalcancer.

#### *Pediatrisk populasjon*

Topotekan er ikke anbefalt til barn på grunn av begrenset erfaring (se pkt 5.1 og 5.2).

## 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).

Konsentrasjonen av topotekan i 5 ml hetteglasset er høyere (3 mg/ml) enn med andre topotekan-produkter. Det er viktig at topotekan fortynnes ytterligere før bruk (se pkt. 6.6).

**Konsentrasjonen skal iakttas, hvis ikke, kan livstruende overdose forekomme.**

**Topotecan Eagle inneholder en høyere dosekonsentrasjon (3 mg/ml) enn andre topotekan-produkter til intravenøs infusjon (vanligvis 1 mg/ml). Topotecan Eagle skal fortynnes til en endelig konsentrasjon mellom 25 µg/ml og 50 µg/ml (se pkt. 6.6 for fortynningsinstruksjoner).**

### 4.3 Kontraindikasjoner

Topotecan er kontraindisert til pasienter som

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

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Topotecan Eagle krever passende fortynning før bruk. Konsentrasjonen av Topotecan Eagle er forskjellig fra andre topotekan-produkter (se pkt. 6.6 og ytterligere instruksjoner om fortynning).

**Konsentrasjonen skal iakttas, hvis ikke, kan livstruende overdose forekomme.**

**Topotecan Eagle inneholder en høyere dosekonsentrasjon (3 mg/ml) enn andre topotekan-produkter til intravenøs infusjon (vanligvis 1 mg/ml). Topotecan Eagle skal fortynnes til en endelig konsentrasjon mellom 25 µg/ml og 50 µg/ml (se pkt. 6.6 for fortynningsinstruksjoner).**

Hematologisk toksisitet er doserelatert og fullstendig kontroll av blodverdiene inklusive blodplatene skal gjøres regelmessig (se pkt. 4.2).

Som andre cytostatiske medikamenter, kan topotekan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon på grunn av sepsis og dødsfall på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter behandlet med topotekan (se pkt. 4.8).

Topotecan-indusert 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.

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

Topotecan 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 WHO performance status ( $PS > 1$ ) en lavere responsrate og økt insidens 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 mangler erfaring når det gjelder bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 20$  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 topotekan intravenøst ved  $1,5 \text{ mg/m}^2$  i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen.

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

Ingen *in vivo* humane farmakokinetiske interaksjonsstudier er blitt utført.

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

Når topotekan brukes i kombinasjon med andre kjemoterapeutika kan det bli nødvendig å redusere dosene for hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. I kombinasjon med platinaderivater er det imidlertid en tydelig sekvensavhengig interaksjon, avhengig 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 for hver substans som kan gis hvis platina er gitt på dag 5 av topotekandoseringen.

Ved administrering av topotekan ( $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  i 5 påfølgende dager) og cisplatin ( $60 \text{ mg/m}^2/\text{daglig}$  på dag 1) i 13 pasienter med ovarialcancer, ble det registrert en liten økning i AUC (12 %,  $n = 9$ ) og  $C_{\text{max}}$  (23 %,  $n = 11$ ) på dag 5. Denne økningen er ikke ansett 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 advares til å ikke bli gravid 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 skal man slutte å amme ved start av behandlingen.

### Fertilitet

I reproduksjonstoksikologistudier er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3). Som med andre cytotoxiske medisiner, kan det allikevel 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 arbeid ved maskiner hvis tretthet og asteni vedvarer.

### **4.8 Bivirkninger**

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

I kliniske studier av cervikalcancer, var bivirkningsprofilen for topotekan i kombinasjon med cisplatin, tilsvarende den som er sett ved topotekan monoterapi. Den samlede hematologiske toksisiteten er lavere hos pasienter behandlet med topotekan i kombinasjon med cisplatin sammenlignet med topotekan 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 monoterapi, og kunne ikke knyttes til topotekan. For en fullstendig oversikt over bivirkninger knyttet til bruk av cisplatin, bør preparatoppgaven for cisplatin konsulteres.

De integrerte sikkerhetsdataene for topotekan monoterapi er presentert nedenfor.

Bivirkningene er listet nedenfor etter system-organ klasse 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.

#### **Sykdommer i blod og lymfatiske organer**

Svært vanlige: febril nøyтроpeni, nøyтроpeni (se Gastrointestinale sykdommer), trombocytopeni, anemi, leukopeni.

Vanlig: pancytopeni

Ikke kjent: alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)

#### **Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum**

Sjelden: interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)

#### **Gastrointestinale sykdommer**

Svært vanlige: kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), forstoppelse, abdominale smerter<sup>1</sup>, mukositt

<sup>1</sup> Nøyтроpen kolitt, inkludert fatal nøyтроpen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøyтроpeni (se pkt. 4.4).

#### **Hud- og underhudssykdommer**

Svært vanlig: alopesi

Vanlig: kløe

#### **Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer**

Svært vanlig: anoreksi (som kan være alvorlig)

### **Infeksiøse og parasittære sykdommer**

Svært vanlig: infeksjon

Vanlig: sepsis<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4).

### **Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet**

Svært vanlige: feber, asteni, tretthet

Vanlig: utmattelse

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

<sup>3</sup> Tilfeller av ekstravasasjon er svært sjeldent rapportert. Reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi.

### **Forstyrrelser i immunsystemet**

Vanlig: hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett

Sjeldne: anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria

### **Sykdommer i lever og galleveier**

Vanlig: hyperbilirubinemi

Bivirkningene listet 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 listet nedenfor, er hentet fra bivirkningsrapporter som er ansett å ha en sammenheng/mulig sammenheng med topotekanterapi.

#### Hematologiske

**Nøytropeni:** Alvorlig, (nøytrofilantall  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) 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 (inkl. 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 %). Insidensen av alvorlig (grad 3 eller 4) kvalme, brekninger, diaré og mukositt var henholdsvis 4, 3, 2 og 1 %.

Lette magesmerter ble også rapportert hos 4 % av pasientene.

Tretthet ble observert hos ca. 25 % og asteni hos ca. 16 % av pasientene mens de fikk topotekan. Insidensen av alvorlig (grad 3 eller 4) tretthet 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 (3 %) og hyper-bilirubinemi (1 %).

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

#### 4.9 Overdosering

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av topotekan. De primære komplikasjonene ved overdosering forventes å være benmargssuppresjon og mukositt.

### 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX07.

Antitumoraktiviteten av topotekan involverer hemming av topoisomerase II, et enzym direkte involvert i DNA-replikasjonen ettersom det eliminerer den vridningsspenningen som oppstår foran den bevegelige replikasjonsgaffelen. Topotekan hemmer topoisomerase II ved å stabilisere det kovalente komplekset av enzym og splittet DNA-kjede som er et mellomprodukt i den katalytiske mekanismen. Det cellulære resultat av topotekans hemming av topoisomerase-II er dannelse av proteinassosierte enkelttrådsbrudd i DNA.

#### *Residiverende SCLC*

I en fase III (studie 478) studie sammenlignet man oral topotekan + Best Supportive Care (BSC) (n = 71) mot kun BSC (n = 70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (median tid 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 hazard 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 egenrapporteringer av symptomer ved bruk av en ikke-blindet bedømming, viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan + BSC.

En fase 2-studie (studie 065) og en fase 3 studie (studie 396) ble utført for å evaluere effekten av oral topotekan versus intravenøs topotekan hos pasienter som hadde tilbakefall  $\geq 90$  dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egen-rapporter 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 eller intravenøs topotekan**

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

N = totalt antall behandlede pasienter.

KI = konfidensintervall.

En annen randomisert fase III studie sammenlignet intravenøs topotekan med villofosamid, Adriamycin (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. Hazard ratio for overlevelse etter intravenøs topotekan behandling i forhold til behandling med CAV var 1,04 (95 % KI 0,78 – 1,40).

I den kombinerte behandlingen av småcellet lungecancer (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 monoterapi, etter justering for interim analyser (Log-rank p = 0,033).

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

Tabell 2: Resultater fra studie GOG 0179

| ITT populasjon                                                                 |                                                                              |                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | Cisplatin<br>50 mg/m <sup>2</sup> daglig på dag 1<br>kurintervall = 21 dager | Cisplatin<br>50 mg/m <sup>2</sup> daglig på dag 1 +<br>topotekan 0,75 mg/m <sup>2</sup> daglig i 3<br>påfølgende dager kurintervall =<br>21 dager |
| Overlevelse (måneder)                                                          | (n = 146)                                                                    | (n = 147)                                                                                                                                         |
| Median (95 % KI)                                                               | 6,5 (5,8, 8,8)                                                               | 9,4 (7,9, 11,9)                                                                                                                                   |
| Hazard ratio (95 % KI)                                                         | 0,76 (0,59-0,98)                                                             |                                                                                                                                                   |
| Log rank p-verdi                                                               | 0,033                                                                        |                                                                                                                                                   |
| 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, 17,9)                                                                                                                                 |
| Hazard 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)                                                                                                                                   |
| Hazard ratio (95 % KI)                                                         | 0,85 (0,59, 1,23)                                                            |                                                                                                                                                   |

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 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 % KI: 7, 12,6) versus 6,3 måneder (95 % KI: 4,9, 9,5) for cisplatinarmen, med en hazard ratio på 0,75 (0,49, 1,16).

### Pediatrisk populasjon

Selv om topotekan også er blitt undersøkt hos pediatriske pasienter, 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/m<sup>2</sup> administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter i 5 påfølgende dager, hver 3. uke i opp til ett år avhengig av terapirespons. Tumortyper som ble behandlet inkluderte Ewings sarkom/primitiv nevroektodermal tumor, neuroblastom, osteoblastom og rhabdomyosarkom. Antitumor aktivitet ble demonstrert, fortrinnsvis hos pasienter med neuroblastom. Topotekans toksisitet i 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 blodpladettransfusjon over henholdsvis 139 og 159 kurer (30,5 % og 34,9 %). Basert på den dosebegrensende toksisiteten av myelosuppresjon, var den maksimale tolererte dosen (MTD) satt til 2,0 mg/m<sup>2</sup>/dag med G-CSF og 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dag uten G-CSF, i en farmakokinetisk studie av 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/m<sup>2</sup>, 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 daglig 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 eliminasjonsmåte 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-desmetyltopotekan er blitt identifisert i urin.

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

*In vitro* data fra humane levermikrosomer tyder på at det dannes små mengder N-desmetylt 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 xantinoxidase.

I kombinasjon med cisplatin (cisplatin på dag 1, topotekan på dag 1-5), var topotekanclearance redusert på dag 5, sammenlignet med dag 1 (19,1 l/t/m<sup>2</sup> sammenlignet med 21,3 l/t/m<sup>2</sup> [n = 9]) (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 med 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 med 14 %. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon reduserte topotekan plasma-clearance til 34 % av verdien hos kontrollgruppens pasienter. 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).

#### Rehabiliteringsstudie

Farmakokinetikken av 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/m<sup>2</sup> til 2,4 mg/m<sup>2</sup> hos barn (i alderen 2 opptil 12 år, n = 18), ungdommer (i alderen 12 opptil 16 år, n = 9) og unge voksne (i alderen 16 til 21 år, n = 9) med refraktær solid tumor. Den andre studien undersøkte en dosevariasjon på 2,0 mg/m<sup>2</sup> til 5,2 mg/m<sup>2</sup> hos barn (n = 8), ungdommer (n = 3), og unge voksne (n = 3) med leukemi. Disse studiene viste ingen tilsynelatende forskjell i topotekans farmakokinetikk hos barn, ungdommer og unge voksne med solide tumorer eller leukemi, men disse data er utilstrekkelige for å kunne dra endelige konklusjoner.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for mammalieceller (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.

I reproduksjonstoksikologi-studier på rotter med topotekan er det ikke sett toksisitet på mannlig eller kvinnelig fertilitet, men det ble observert kvinnelig super-ovulasjon og økt preimplantasjonstap.

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Saltsyre (E507) (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### 6.3 Holdbarhet

*Hetteglass før åpning*  
3 år.

*Hetteglass etter første åpning*

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt demonstrert i 14 dager ved 20 °C - 25 °C etter oppbevaring i den ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal legemidlet oppbevares i maksimum 14 dager ved 20 °C - 25 °C når det er åpnet. Andre bruksoppbevaringslister og -forhold er brukerens ansvar.

*Fortynnet oppløsning*

Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringsbetingelsene og -betingelsene før bruk, som normalt ikke skal være lenger enn 24 timer ved 20 °C - 25 °C og i omgivelseslysforhold, brukers ansvar.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar i hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for åpnet og fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml konsentrat i klart hetteglass (type 1), sammen med grå butylgummipropp og aluminiumslukning med blått avtakbart lokk av polypropylen og med gul ringkrage på hetteglasset.  
Hver pakke inneholder 1 hetteglass.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

#### Generelle forholdsregler

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

dvs.:

- Personalet skal læres opp i å rekonstituere legemiddelet.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personale som rekonstituerer legemidlet skal bære beskyttelsesklær, inkl. maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkl. hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning. Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.

#### Fortynningsinstruksjoner

**Konsentrasjonen skal iakttas, hvis ikke, kan livstruende overdose forekomme.**

Topotecan Eagle-konsentrat har en klar, gul til oransje farge og inneholder 3 mg/ml topotecan, som er en høyere konsentrasjon enn det som finnes i andre topotecan-produkter til intravenøs infusjon.

Brukeren bes om å rapportere eventuelle medisinske feil.

Følgende doseringstabeller skal brukes som referanse:

#### **Instruksjoner om tilberedning til intravenøs administrasjon for småcellt lungecancer.**

| Kropps-<br>overflate-<br>areal (m <sup>2</sup> ) | For anbefalt dose<br>"1,5 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"1,25 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"1,0 mg/m <sup>2</sup> " |                    |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)       | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)       | Total dose<br>(mg) |
| 1                                                | 0,50                                          | 1,50               | 0,42                                           | 1,26               | 0,33                                          | 0,99               |
| 1,1                                              | 0,55                                          | 1,65               | 0,44                                           | 1,38               | 0,37                                          | 1,11               |
| 1,2                                              | 0,60                                          | 1,80               | 0,46                                           | 1,50               | 0,40                                          | 1,20               |
| 1,3                                              | 0,65                                          | 1,95               | 0,54                                           | 1,62               | 0,43                                          | 1,29               |
| 1,4                                              | 0,70                                          | 2,10               | 0,58                                           | 1,74               | 0,47                                          | 1,41               |
| 1,5                                              | 0,75                                          | 2,25               | 0,63                                           | 1,89               | 0,50                                          | 1,50               |
| 1,6                                              | 0,80                                          | 2,40               | 0,67                                           | 2,01               | 0,53                                          | 1,59               |
| 1,7                                              | 0,85                                          | 2,55               | 0,71                                           | 2,13               | 0,57                                          | 1,71               |
| 1,8                                              | 0,90                                          | 2,70               | 0,75                                           | 2,25               | 0,60                                          | 1,80               |
| 1,9                                              | 0,95                                          | 2,85               | 0,79                                           | 2,37               | 0,63                                          | 1,89               |
| 2                                                | 1,00                                          | 3,00               | 0,83                                           | 2,49               | 0,67                                          | 2,01               |
| 2,1                                              | 1,05                                          | 3,15               | 0,88                                           | 2,64               | 0,70                                          | 2,10               |
| 2,2                                              | 1,10                                          | 3,30               | 0,92                                           | 2,76               | 0,73                                          | 2,19               |
| 2,3                                              | 1,15                                          | 3,45               | 0,96                                           | 2,88               | 0,77                                          | 2,31               |
| 2,4                                              | 1,20                                          | 3,60               | 1,00                                           | 3,00               | 0,80                                          | 2,40               |
| 2,5                                              | 1,25                                          | 3,75               | 1,04                                           | 3,12               | 0,83                                          | 2,49               |

**Instruksjoner om tilberedning til intravenøs administrasjon for cervikalcancer.**

| Kropps-<br>overflate-<br>areal (m <sup>2</sup> ) | For anbefalt dose<br>"0,75 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"0,60 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"0,45 mg/m <sup>2</sup> " |                    |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) |
| 1                                                | 0,25                                           | 0,75               | 0,20                                           | 0,60               | 0,15                                           | 0,45               |
| 1,1                                              | 0,28                                           | 0,84               | 0,22                                           | 0,66               | 0,17                                           | 0,51               |
| 1,2                                              | 0,30                                           | 0,90               | 0,24                                           | 0,72               | 0,18                                           | 0,54               |
| 1,3                                              | 0,33                                           | 0,99               | 0,26                                           | 0,78               | 0,20                                           | 0,60               |
| 1,4                                              | 0,35                                           | 1,05               | 0,28                                           | 0,84               | 0,21                                           | 0,63               |
| 1,5                                              | 0,38                                           | 1,14               | 0,30                                           | 0,90               | 0,23                                           | 0,69               |
| 1,6                                              | 0,40                                           | 1,20               | 0,32                                           | 0,96               | 0,24                                           | 0,72               |
| 1,7                                              | 0,43                                           | 1,29               | 0,34                                           | 1,02               | 0,26                                           | 0,78               |
| 1,8                                              | 0,45                                           | 1,35               | 0,36                                           | 1,08               | 0,27                                           | 0,81               |
| 1,9                                              | 0,48                                           | 1,44               | 0,38                                           | 1,14               | 0,29                                           | 0,87               |
| 2                                                | 0,50                                           | 1,50               | 0,40                                           | 1,20               | 0,30                                           | 0,90               |
| 2,1                                              | 0,53                                           | 1,59               | 0,42                                           | 1,26               | 0,32                                           | 0,96               |
| 2,2                                              | 0,55                                           | 1,65               | 0,44                                           | 1,32               | 0,33                                           | 0,99               |
| 2,3                                              | 0,58                                           | 1,74               | 0,46                                           | 1,38               | 0,35                                           | 1,05               |
| 2,4                                              | 0,60                                           | 1,80               | 0,48                                           | 1,44               | 0,36                                           | 1,08               |
| 2,5                                              | 0,63                                           | 1,89               | 0,50                                           | 1,50               | 0,38                                           | 1,14               |

Videre fortynning av Topotecan Eagle er nødvendig med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) oppløsning for injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 % w/v) oppløsning for injeksjon for å få endelig topotecan-konsentrasjon på mellom 25 µg/ml og 50 µg/ml i oppløsningen til infusjon i pasienten. Fortynningen skal utføres under strenge aseptiske forhold (f.eks. i LAF-benk).

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Bucks, SL7 1NT  
Storbritannia  
Tlf: +1 (201) 326-5324  
Faks: +1 (201) 391-2430

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/744/002

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

22 desember 2011

#### 10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

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

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

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

## **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**

### Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

### Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkningsplanen og andre oppfølgingsplaner, i henhold til godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (Periodic Safety Update Report, PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

### PSUR

PSUR-syklus for legemidlet bør følge halvårlig syklus inntil annet er godkjent av CHMP.

## **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Før legemidlet lanseres i hver medlemsstat, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen samtykke i innholdet og formatet i en sikkerhetsinformasjonskommunikasjon (Safety Information Communication) med den nasjonale, kompetente myndigheten, inkludert behovet og tidsplanen for eventuell sikkerhetskommunikasjonsinformasjon, i tillegg til en distribusjonsliste med denne informasjonen.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell som forventes å bruke og/eller forskrive Topotecan Eagle, har fått sikkerhetsinformasjonen før lanseringen.

Sikkerhetsinformasjonskommunikasjonen skal inneholde følgende:

- Risikoen for medisineringsfeil på grunn av høyre konsentrasjon enn fortynningskonsentrasjonen av det opprinnelige, med potensielle livstruende konsekvenser.
- Henvisning til hetteglasskragen som en visuell påminnelse om denne forskjellen og instruksjonen om at den overhodet ikke skal fjernes.
- Forventet virkning av overdose (for eksempel benmargssuppresjon).
- Oppmuntring til å rapportere faktiske medisineringsfeil og eventuelle sikkerhetstilfeller som kan være en konsekvens av medisineringsfeil.
- Et skjema til rapportering av medisineringsfeil.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

### VEDLEGG III

#### MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

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

**YTRE EMBALLASJE 1 ml hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske  
topotekan

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

Én ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 3 mg topotekan (som hydroklorid).  
Hvert hetteglass inneholder 3 mg topotekan (som hydroklorid) i 1 ml konsentrat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Saltsyre (E507)  
Vann til injeksjonsvæsker

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

Konsentrat til infusjonsvæske  
1 hetteglass

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

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk. Skal fortynnes før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

CYTOSTATICUM  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**Vær oppmerksom på at konsentrasjon eller livstruende overdose kan forekomme.**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Les vedlegget om holdbarhet for det fortynnede legemidlet.

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

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 bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

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

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Bucks, SL7 1NT  
Storbritannia

#### **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/744/001

#### **13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

#### **14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTOLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

#### **15. BRUKSANVISNING**

#### **16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fratt fra krav om blindeskript

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

**HETTEGLASS 1 ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske

Topotekan

i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Skal fortynnes før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

1 ml

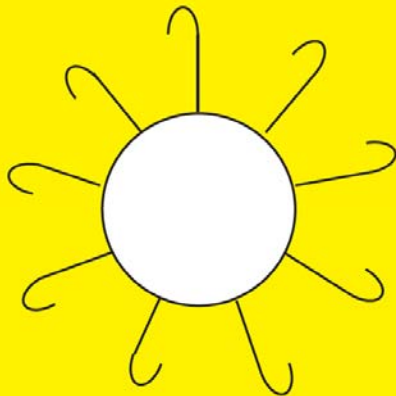
**6. ANNET**

Cytostaticum

Vær oppmerksom på at konsentrasjon eller livstruende overdose kan forekomme.

**Forsiktig:**  
vær oppmerksom på konsentrasjonen

**3 mg/ml**



**3 mg/ml**

**Forsiktig:**  
vær oppmerksom på konsentrasjonen

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

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

**YTRE EMBALLASJE 5 ml multidose hetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske  
topotekan

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

Én ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 3 mg topotekan (som hydroklorid)  
Hvert hetteglass inneholder 15 mg topotekan (som hydroklorid) i 5 ml konsentrat

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Saltsyre (E507)  
Vann til injeksjonsvæsker

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

Konsentrat til infusjonsvæske  
(3 mg/ml)  
1 hetteglass

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

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk. Skal fortynnes før bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

CYTOSTATICUM  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**Vær oppmerksom på at konsentrasjon eller livstruende overdose kan forekomme.**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Hetteglass med multidose: når det er åpnet skal det oppbevares i maksimum 14 dager ved 20 °C - 25 °C.

Åpnet den: DD/MM/ÅÅ

Les vedlegget om holdbarhet for det fortynnede legemidlet.

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

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 bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

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

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Buck, SL7 1NT  
Storbritannia

#### 12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/744/002

#### 13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

#### 14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

#### 15. BRUKSANVISNING

#### 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER****HETTEGLASS 5 ml****1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml konsentrat til oppløsning for infusjon  
Topotekan  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Skal fortynnes før bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Hetteglass med multidose: når det er åpnet skal det oppbevares i maksimum 14 dager ved 20 °C - 25 °C.  
Åpnet den: DD/MM/ÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

5 ml  
3 mg/ml

**6. ANNET**

Cytostaticum

Vær oppmerksom på at konsentrasjon eller livstruende overdose kan forekomme.



Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Topotecan Eagle 3 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske topotekan

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.**

- 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 på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

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

1. Hva Topotecan Eagle er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Topotecan Eagle
3. Hvordan du bruker Topotecan Eagle
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Topotecan Eagle
6. Ytterligere informasjon

#### 1. Hva Topotecan Eagle er og hva det brukes mot

Navnet på legemidlet ditt er Topotecan Eagle 3 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske (kalt Topotecan Eagle i dette pakningsvedlegget).

Topotecan Eagle hjelper til med å bryte ned svulster. Det er en form for kjemoterapi.

Topotecan Eagle brukes til å behandle:

- småcellet svulster i lungene som har kommet tilbake etter cellegiftbehandling.
- fremskreden livmorhalskreft, hvis operasjon eller stråleterapi ikke er mulig. I dette tilfellet brukes det samtidig med et annet legemiddel kalt cisplatin.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Topotecan Eagle

**Bruk ikke Topotecan Eagle:**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor topotekan eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet oppført i pkt. 6.
- hvis du ammer. Du bør slutte ammingen før du starter behandling med Topotecan Eagle.
- dersom blodnivåene dine er for lave. Legen din vil kontrollere dette.

Topotecan Eagle skal ikke brukes hvis noe av ovennevnte gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med legen din eller sykepleieren før du bruker dette legemidlet.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker legemidlet ditt:

- hvis du har nyreproblemer. Topotecan Eagle dosen må da kanskje justeres. Dette legemidlet anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer,
- hvis du har leverproblemer. Topotecan Eagle dosen må da kanskje justeres. Dette legemidlet anbefales ikke hvis du har alvorlige leverproblemer,
- hvis du har lungeproblemer, eller hvis du har hatt lungeproblemer før på grunn av bruk av andre legemidler eller stråling. Dette fordi det er mer sannsynlig at du får alvorlige lungeproblemer (interstitiell lungesykdom) ved bruk av Topotecan Eagle,

- hvis du har uvanlige blåmerker eller blødning,
- hvis du føler deg svært syk.

Hvis noe av ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din eller sykepleier før du bruker Topotecan Eagle.

### **Andre legemidler og Topotecan Eagle**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også urtemidler eller legemidler du har skaffet uten resept. Grunnen til dette er at Topotecan Eagle kan innvirke på virkningsmåten til andre legemidler. Noen andre legemidler kan også innvirke på virkningsmåten til Topotecan Eagle.

### **Graviditet og amming**

- Topotecan Eagle bør ikke brukes under graviditet, med mindre det er klart nødvendig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Kvinner som kan bli gravide skal bruke befruktningshindrende midler for å hindre at de blir gravide under behandlingen.
- Menn som bruker Topotecan Eagle som ønsker å bli forelder skal be legen om råd om familieplanlegging.
- Du bør ikke amme mens du bruker Topotecan Eagle.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Topotecan Eagle kan gjøre at du føler deg trøtt eller svak. Hvis dette forekommer, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Topotecan Eagle**

### **Hvor mye vil du få**

Din dose av Topotecan Eagle er avhengig av:

- hvilken sykdom du behandles for
- din kroppsstørrelse (målt i "kvadratmeter" eller "m<sup>2</sup>")
- resultater av blodprøver tatt før behandlingen
- hvor godt din kropp reagerer på legemidlet.

### **Småcellet lungekreft**

- Den vanlige dosen er 1,5 mg av legemidlet for hver kvadratmeter av din kropp.
- Det gis én gang om dagen i 5 dager.
- Denne behandlingssyklusen gjentas vanligvis hver 3. uke.

### **Livmorhalskreft**

- Den vanlige dosen er 0,75 mg av legemidlet for hver kvadratmeter av din kropp.
- Det gis én gang om dagen i 3 dager.
- Denne behandlingssyklusen gjentas vanligvis hver 3. uke.

For livmorhalskreft blir Topotecan Eagle brukt med et annet legemiddel, kalt cisplatin. For ytterligere informasjon om cisplatin, les pakningsvedlegget.

Erfaring med Topotecan Eagle hos barn er begrenset. Dette betyr at behandling ikke anbefales.

Hvis du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet, spør legen din eller sykepleier.

### **Hvordan Topotecan Eagle tilberedes**

Topotecan Eagle leveres som et konsentrat til infusjonsvæske. Konsentrasjonen av topotekan er høyere (3 mg/ml) enn i andre topotekan-produkter. Konsentratet skal fortynnes før administrasjon.

## Hvordan Topotecan Eagle gis

Topotecan Eagle gis vanligvis av en lege eller sykepleier:

- som drypp (infusjon) i omtrent 30 minutter
- vanligvis i armen.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Topotecan Eagle forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Sannsynligheten for at disse bivirkningene vil forekomme, er som følger:

- svært vanlig forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere
- vanlig forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere
- uvanlig forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere
- sjelden forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere
- svært sjelden forekommer hos mindre enn 1 av 10 000 brukere
- ikke kjent frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelig data.

### Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger. Det er mulig at du trenger umiddelbar medisinsk behandling:

- **Infeksjoner** (svært vanlig) – fordi Topotecan Eagle kan redusere din evne til å bekjempe infeksjoner. Symptomene er:
  - feber
  - plutselig svekking av din generelle helse
  - sår hals eller følelse av brenning når du later vannet
  - alvorlige magesmerter, feber og mulig diaré (sjelden med blod) - dette kan være et tegn på betennelse i tarmen (nøytropen kolitt).
- **Betennelse i lungene** (sjelden), for eksempel med disse tegnene:
  - pustebesvær
  - hoste
  - feber.

Det er mest sannsynlig at du får alvorlige lungeproblemer (interstitiell lungesykdom) hvis du allerede har lungeproblemer, eller har hatt lungeproblemer før på grunn av bruk av andre legemidler eller stråling.

### Andre bivirkninger kan omfatte:

Svært vanlige

- generell følelse av å være svak og trøtt. Dette kan være tegn på fall i antallet røde blodceller (anemi). I noen tilfeller kan du trenge blodoverføring.
- oftere blåmerker eller blødning, av og til alvorlig. Dette forårsakes av fall i antallet blodkoagulasjonsceller (blodplater).
- normalt lavt antall hvite blodceller (nøytropeni) som kan oppstå sammen med feber og tegn på infeksjon (febril nøytropeni).
- vekttap og nedsatt appetitt, følelse av trøtthet eller svakhet
- kvalmefølelse, diaré, magesmerter, forstoppelse
- betennelse og sår i munn, hals, tunge eller gummer (mukositt)
- høy kroppstemperatur (feber)
- infeksjoner
- hårtap.

Vanlige

- milde allergiske reaksjoner (inkludert utslett)
- gul hud (gulsott), forårsaket av leverproblemer
- kløe (pruritus)
- alvorlig infeksjon (sepsis)

- følelse av uvelhet (utilpasshet)

#### Sjeldne

- alvorlig allergiske (anafylaktiske) reaksjoner som fører til opphovning av lepper, ansikt eller hals, som forårsaker pustevanskeligheter, hudutslett eller elveblest, anafylaktisk sjokk (en alvorlig reduksjon i blodtrykk, blekhet, agitasjon, svak puls, redusert bevissthet)
- plutselig hevelse i hud eller slimhinner (for eksempel hals eller tunge), forårsaket av væskeansamling (angioødem)
- kløende utslett (eller elveblest).

#### Svært sjelden

- Mild smerte og betennelse på injeksjonsstedet på grunn av utilsiktet administrasjon av medisinen i omliggende vev (ekstravasasjon), for eksempel lekkasje.

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

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

## 5. Hvordan du oppbevarer Topotecan Eagle

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

#### Fortynnet oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og -betingelsene før bruk, som normalt ikke skal være lenger enn 24 timer ved 20 °C - 25 °C og i omgivelseslysforhold, brukers ansvar.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler, eller hvis oppløsningen er uklar.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **Sammensetning av Topotecan Eagle**

- Virkestoffet er topotekan.
- 1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 3 mg topotekan (som hydroklorid). Hvert hetteglass med 1 ml enkel dose inneholder 3 mg topotekan
- Andre innholdsstoffer er: saltsyre (E507) (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

#### **Hvordan Topotecan Eagle ser ut og innholdet i pakningen**

- Topotecan Eagle er en klar, gul til oransje væske i et fargeløst hetteglass med en butylpropp, aluminiumforsegling og en blå påkneppingshette med gul hetteglassringkrage.
- Topotecan Eagle leveres i esker som inneholder 1 hetteglass.

**Innhaver av markedsføringstillatelsen**

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Bucks, SL7 1NT  
Storbritannia

**Tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

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

---

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

### **Instruksjon om fortynning, oppbevaring og destruksjon av Topotecan Eagle**

#### **Generelle forholdsregler**

Konsentrasjonen av topotekan i Topotecan Eagle er forskjellig fra andre topotekan-produkter og det må påses at passende fortynning brukes til å oppnå tiltenkt dose, som bør kontrolleres før den administreres i pasienten.

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

- Personalet skal være opplært i å rekonstituere legemidlet.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personell som håndterer dette legemidlet under rekonstitueringen skal bære beskyttelsesklær inklusive maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkl. hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning.
- Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.

#### **Fortynningsinstruksjoner**

|                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Konsentrasjonen skal iakttas, hvis ikke, kan livstruende overdoser forekomme.</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|

Topotecan Eagle-konsentrat har en klar, gul til oransje farge og inneholder 3 mg/ml topotekan, som er en høyere konsentrasjon enn det som finnes i andre topotekan-produkter til intravenøs infusjon.

Brukeren bes om å rapportere eventuelle medisinske feil.

Følgende doseringstabeller skal brukes som referanse.

**Instruksjoner om tilberedning til intravenøs administrasjon for småcellet lungecancer.**

| Kropps-<br>overflate-<br>areal (m <sup>2</sup> ) | For anbefalt dose<br>"1,5 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"1,25 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"1,0 mg/m <sup>2</sup> " |                    |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)       | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)       | Total dose<br>(mg) |
| 1                                                | 0,50                                          | 1,50               | 0,42                                           | 1,26               | 0,33                                          | 0,99               |
| 1,1                                              | 0,55                                          | 1,65               | 0,46                                           | 1,38               | 0,37                                          | 1,11               |
| 1,2                                              | 0,60                                          | 1,80               | 0,50                                           | 1,50               | 0,40                                          | 1,20               |
| 1,3                                              | 0,65                                          | 1,95               | 0,54                                           | 1,62               | 0,43                                          | 1,29               |
| 1,4                                              | 0,70                                          | 2,10               | 0,58                                           | 1,74               | 0,47                                          | 1,41               |
| 1,5                                              | 0,75                                          | 2,25               | 0,63                                           | 1,89               | 0,50                                          | 1,50               |
| 1,6                                              | 0,80                                          | 2,40               | 0,67                                           | 2,01               | 0,53                                          | 1,59               |
| 1,7                                              | 0,85                                          | 2,55               | 0,71                                           | 2,13               | 0,57                                          | 1,71               |
| 1,8                                              | 0,90                                          | 2,70               | 0,75                                           | 2,25               | 0,60                                          | 1,80               |
| 1,9                                              | 0,95                                          | 2,85               | 0,79                                           | 2,37               | 0,63                                          | 1,89               |
| 2                                                | 1,00                                          | 3,00               | 0,83                                           | 2,49               | 0,66                                          | 2,01               |
| 2,1                                              | 1,05                                          | 3,15               | 0,88                                           | 2,64               | 0,70                                          | 2,10               |
| 2,2                                              | 1,10                                          | 3,30               | 0,92                                           | 2,76               | 0,73                                          | 2,19               |
| 2,3                                              | 1,15                                          | 3,45               | 0,96                                           | 2,88               | 0,77                                          | 2,31               |
| 2,4                                              | 1,20                                          | 3,60               | 1,00                                           | 3,00               | 0,80                                          | 2,40               |
| 2,5                                              | 1,25                                          | 3,75               | 1,04                                           | 3,12               | 0,83                                          | 2,49               |

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

# Instruksjoner om tilberedning til intravenøs administrasjon for cervikalcancer.

| Kropps-<br>overflate-<br>areal (m <sup>2</sup> ) | For anbefalt dose<br>"0,75 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"0,60 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"0,45 mg/m <sup>2</sup> " |                    |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) |
| 1                                                | 0,25                                           | 0,75               | 0,20                                           | 0,60               | 0,15                                           | 0,45               |
| 1,1                                              | 0,28                                           | 0,84               | 0,22                                           | 0,66               | 0,17                                           | 0,51               |
| 1,2                                              | 0,30                                           | 0,90               | 0,24                                           | 0,72               | 0,18                                           | 0,54               |
| 1,3                                              | 0,33                                           | 0,99               | 0,26                                           | 0,78               | 0,20                                           | 0,60               |
| 1,4                                              | 0,35                                           | 1,05               | 0,28                                           | 0,84               | 0,21                                           | 0,63               |
| 1,5                                              | 0,38                                           | 1,14               | 0,30                                           | 0,90               | 0,23                                           | 0,69               |
| 1,6                                              | 0,40                                           | 1,20               | 0,32                                           | 0,96               | 0,24                                           | 0,72               |
| 1,7                                              | 0,43                                           | 1,29               | 0,34                                           | 1,02               | 0,26                                           | 0,78               |
| 1,8                                              | 0,45                                           | 1,35               | 0,36                                           | 1,08               | 0,27                                           | 0,81               |
| 1,9                                              | 0,48                                           | 1,44               | 0,38                                           | 1,14               | 0,29                                           | 0,87               |
| 2                                                | 0,50                                           | 1,50               | 0,40                                           | 1,20               | 0,30                                           | 0,90               |
| 2,1                                              | 0,53                                           | 1,59               | 0,42                                           | 1,26               | 0,32                                           | 0,96               |
| 2,2                                              | 0,55                                           | 1,65               | 0,44                                           | 1,32               | 0,33                                           | 0,99               |
| 2,3                                              | 0,58                                           | 1,74               | 0,46                                           | 1,38               | 0,35                                           | 1,05               |
| 2,4                                              | 0,60                                           | 1,80               | 0,48                                           | 1,44               | 0,36                                           | 1,08               |
| 2,5                                              | 0,63                                           | 1,89               | 0,50                                           | 1,50               | 0,38                                           | 1,14               |

Videre fortynning av Topotecan Eagle er nødvendig med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) oppløsning for injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 % w/v) oppløsning for injeksjon for å få endelig topotecan-konsentrasjon på mellom 25 µg/ml og 50 µg/ml i oppløsningen til infusjon i pasienten. Fortynningen skal utføres under strenge aseptiske forhold (f.eks. i LAF-benk).

## Oppbevaring av fortynnet oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringsbetingelsene og -betingelsene før bruk, som normalt ikke skal være lenger enn 24 timer ved 20 °C - 25 °C og i omgivelseslysforhold, brukers ansvar.

## Destruksjon

Topotecan Eagle 5 mg/1 ml er bare til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Topotecan Eagle 15 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske** topotekan

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.**

- 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 på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

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

1. Hva Topotecan Eagle er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Topotecan Eagle
3. Hvordan du bruker Topotecan Eagle
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Topotecan Eagle
6. Ytterligere informasjon

#### **1. Hva Topotecan Eagle er og hva det brukes mot**

Navnet på legemidlet ditt er Topotecan Eagle 15 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske (kalt Topotecan Eagle i dette pakningsvedlegget).

Topotecan Eagle hjelper til med å bryte ned svulster. Det er en form for kjemoterapi.

Topotecan Eagle brukes til å behandle:

- småcellet svulster i lungene som har kommet tilbake etter cellegiftbehandling.
- fremskreden livmorhalskreft, hvis operasjon eller stråleterapi ikke er mulig. I dette tilfellet brukes det samtidig med et annet legemiddel kalt cisplatin.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Topotecan Eagle**

**Bruk ikke Topotecan Eagle:**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor topotekan eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet oppført i pkt. 6.
- hvis du ammer. Du bør slutte ammingen før du starter behandling med Topotecan Eagle.
- dersom blodnivåene dine er for lave. Legen din vil kontrollere dette.

Topotecan Eagle skal ikke brukes hvis noe av ovennevnte gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med legen din eller sykepleieren før du bruker dette legemidlet.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker legemidlet ditt:

- hvis du har nyreproblemer. Topotecan Eagle dosen må da kanskje justeres. Dette legemidlet anbefales ikke hvis du har alvorlige nyreproblemer,
- hvis du har leverproblemer. Topotecan Eagle dosen må da kanskje justeres. Dette legemidlet anbefales ikke hvis du har alvorlige leverproblemer,
- hvis du har lungeproblemer, eller hvis du har hatt lungeproblemer før på grunn av bruk av andre legemidler eller stråling. Dette fordi det er mer sannsynlig at du får alvorlige lungeproblemer (interstitiell lungesykdom) ved bruk av Topotecan Eagle,

- hvis du har uvanlige blåmerker eller blødning,
- hvis du føler deg svært syk.

Hvis noe av ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din eller sykepleier før du bruker Topotecan Eagle.

### **Andre legemidler og Topotecan Eagle**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også urtemidler eller legemidler du har skaffet uten resept. Grunnen til dette er at Topotecan Eagle kan innvirke på virkningsmåten til andre legemidler. Noen andre legemidler kan også innvirke på virkningsmåten til Topotecan Eagle.

### **Graviditet og amming**

- Topotecan Eagle bør ikke brukes under graviditet, med mindre det er klart nødvendig. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Kvinner som kan bli gravide skal bruke befruktningshindrende midler for å hindre at de blir gravide under behandlingen.
- Menn som bruker Topotecan Eagle som ønsker å bli forelder skal be legen om råd om familieplanlegging.
- Du bør ikke amme mens du bruker Topotecan Eagle.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Topotecan Eagle kan gjøre at du føler deg trøtt eller svak. Hvis dette forekommer, skal du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Topotecan Eagle**

### **Hvor mye vil du få**

Din dose av Topotecan Eagle er avhengig av:

- hvilken sykdom du behandles for
- din kroppsstørrelse (målt i "kvadratmeter" eller "m<sup>2</sup>")
- resultater av blodprøver tatt før behandlingen
- hvor godt din kropp reagerer på legemidlet.

### **Småcellet lungekreft**

- Den vanlige dosen er 1,5 mg av legemidlet for hver kvadratmeter av din kropp.
- Det gis én gang om dagen i 5 dager.
- Denne behandlingssyklusen gjentas vanligvis hver 3. uke.

### **Livmorhalskreft**

- Den vanlige dosen er 0,75 mg av legemidlet for hver kvadratmeter av din kropp.
- Det gis én gang om dagen i 3 dager.
- Denne behandlingssyklusen gjentas vanligvis hver 3. uke.

For livmorhalskreft blir Topotecan Eagle brukt med et annet legemiddel, kalt cisplatin. For ytterligere informasjon om cisplatin, les pakningsvedlegget.

Erfaring med Topotecan Eagle hos barn er begrenset. Dette betyr at behandling ikke anbefales.

Hvis du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet, spør legen din eller sykepleier.

### **Hvordan Topotecan Eagle tilberedes**

Topotecan Eagle leveres som et konsentrat til infusjonsvæske. Konsentrasjonen av topotekan er høyere (3 mg/ml) enn i andre topotekan-produkter. Konsentratet skal fortynnes før administrasjon.

## Hvordan Topotecan Eagle gis

Topotecan Eagle gis vanligvis av en lege eller sykepleier:

- som drypp (infusjon) i omtrent 30 minutter
- vanligvis i armen.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Topotecan Eagle forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Sannsynligheten for at disse bivirkningene vil forekomme, er som følger:

- svært vanlig forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere
- vanlig forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere
- uvanlig forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere
- sjelden forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere
- svært sjelden forekommer hos mindre enn 1 av 10 000 brukere
- ikke kjent frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelig data.

### Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger. Det er mulig at du trenger umiddelbar medisinsk behandling:

- **Infeksjoner** (svært vanlig) – fordi Topotecan Eagle kan redusere din evne til å bekjempe infeksjoner. Symptomene er:
  - feber
  - plutselig svekking av din generelle helse
  - sår hals eller følelse av brenning når du later vannet
  - alvorlige magesmerter, feber og mulig diaré (sjelden med blod) - dette kan være et tegn på betennelse i tarmen (nøytropen kolitt).
- **Betennelse i lungene** (sjelden), for eksempel med disse tegnene:
  - pustebesvær
  - hoste
  - feber.

Det er mest sannsynlig at du får alvorlige lungeproblemer (interstitiell lungesykdom) hvis du allerede har lungeproblemer, eller har hatt lungeproblemer før på grunn av bruk av andre legemidler eller stråling.

### Andre bivirkninger kan omfatte:

Svært vanlige

- generell følelse av å være svak og trøtt. Dette kan være tegn på fall i antallet røde blodceller (anemi). I noen tilfeller kan du trenge blodoverføring.
- oftere blåmerker eller blødning, av og til alvorlig. Dette forårsakes av fall i antallet blodkoagulasjonsceller (blodplater).
- normalt lavt antall hvite blodceller (nøytropeni) som kan oppstå sammen med feber og tegn på infeksjon (febril nøytropeni).
- vekttap og nedsatt appetitt, følelse av trøtthet eller svakhet
- kvalmefølelse, diaré, magesmerter, forstoppelse
- betennelse og sår i munn, hals, tunge eller gummer (mukositt)
- høy kroppstemperatur (feber)
- infeksjoner
- hårtap.

Vanlige

- milde allergiske reaksjoner (inkludert utslett)
- gul hud (gulsott), forårsaket av leverproblemer
- kløe (pruritus)
- alvorlig infeksjon (sepsis)

- følelse av uvelhet (utilpasshet)

#### Sjeldne

- alvorlig allergiske (anafylaktiske) reaksjoner som fører til opphovning av lepper, ansikt eller hals, som forårsaker pustevanskeligheter, hudutslett eller elveblest, anafylaktisk sjokk (en alvorlig reduksjon i blodtrykk, blekhet, agitasjon, svak puls, redusert bevissthet)
- plutselig hevelse i hud eller slimhinner (for eksempel hals eller tunge), forårsaket av væskeansamling (angioødem)
- kløende utslett (eller elveblest).

#### Svært sjelden

- Mild smerte og betennelse på injeksjonsstedet på grunn av utilsiktet administrasjon av medisinen i omliggende vev (ekstravasasjon), for eksempel lekkasje.

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

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

## 5. Hvordan du oppbevarer Topotecan Eagle

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

#### Hetteglass etter første åpning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt demonstrert i 14 dager ved 20 °C - 25 °C etter oppbevaring i den ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal legemidlet oppbevares i maksimum 14 dager ved 20 °C - 25 °C når det er åpnet. Andre bruksoppbevaringstider og -forhold er brukerens ansvar.

#### Fortynnet oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene før bruk, som normalt ikke skal være lenger enn 24 timer ved 20 °C - 25 °C og i omgivelseslysforhold, brukers ansvar.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler, eller hvis oppløsningen er uklar.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Topotecan Eagle

- Virkestoffet er topotekan.
- 1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 3 mg topotekan (som hydroklorid). Hvert 5 ml multidose-hetteglass inneholder 15 mg topotekan.
- Andre innholdsstoffer er: saltsyre (E507) (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

**Hvordan Topotecan Eagle ser ut og innholdet i pakningen**

- Topotecan Eagle er en klar, gul til oransje væske i et fargeløst hetteglass med en butylpropp, aluminiumforsegling og en blå påkneppingshette med gul hetteglassringkrage.
- Topotecan Eagle leveres i esker som inneholder 1 hetteglass.

**Innhaver av markedsføringstillatelsen**

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Bucks, SL7 1NT  
Storbritannia

**Tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget 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/>.

---

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

### **Instruksjon om fortynning, oppbevaring og destruksjon av Topotecan Eagle**

#### **Generelle forholdsregler**

Konsentrasjonen av topotekan i Topotecan Eagle er forskjellig fra andre topotekan-produkter og det må påses at passende fortynning brukes til å oppnå tiltenkt dose, som bør kontrolleres før den administreres i pasienten.

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

- Personalet skal være opplært i å rekonstituere legemidlet.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personell som håndterer dette legemidlet under rekonstitueringen skal bære beskyttelsesklær inklusive maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkl. hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning.
- Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann.

#### **Fortynningsinstruksjoner**

|                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Konsentrasjonen skal iakttas, hvis ikke, kan livstruende overdoser forekomme.</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|

Topotecan Eagle-konsentrat har en klar, gul til oransje farge og inneholder 3 mg/ml topotekan, som er en høyere konsentrasjon enn det som finnes i andre topotekan-produkter til intravenøs infusjon.

Brukeren bes om å rapportere eventuelle medisinske feil.

Følgende doseringstabeller skal brukes som referanse.

**Instruksjoner om tilberedning til intravenøs administrasjon for småcellet lungecancer.**

| Kropps-<br>overflate-<br>areal (m <sup>2</sup> ) | For anbefalt dose<br>"1,5 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"1,25 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"1,0 mg/m <sup>2</sup> " |                    |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)       | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)       | Total dose<br>(mg) |
| 1                                                | 0,50                                          | 1,50               | 0,42                                           | 1,26               | 0,33                                          | 0,99               |
| 1,1                                              | 0,55                                          | 1,65               | 0,46                                           | 1,38               | 0,37                                          | 1,11               |
| 1,2                                              | 0,60                                          | 1,80               | 0,50                                           | 1,50               | 0,40                                          | 1,20               |
| 1,3                                              | 0,65                                          | 1,95               | 0,54                                           | 1,62               | 0,43                                          | 1,29               |
| 1,4                                              | 0,70                                          | 2,10               | 0,58                                           | 1,74               | 0,47                                          | 1,41               |
| 1,5                                              | 0,75                                          | 2,25               | 0,63                                           | 1,89               | 0,50                                          | 1,50               |
| 1,6                                              | 0,80                                          | 2,40               | 0,67                                           | 2,01               | 0,53                                          | 1,59               |
| 1,7                                              | 0,85                                          | 2,55               | 0,71                                           | 2,13               | 0,57                                          | 1,71               |
| 1,8                                              | 0,90                                          | 2,70               | 0,75                                           | 2,25               | 0,60                                          | 1,80               |
| 1,9                                              | 0,95                                          | 2,85               | 0,79                                           | 2,37               | 0,63                                          | 1,89               |
| 2                                                | 1,00                                          | 3,00               | 0,83                                           | 2,49               | 0,67                                          | 2,01               |
| 2,1                                              | 1,05                                          | 3,15               | 0,88                                           | 2,64               | 0,70                                          | 2,10               |
| 2,2                                              | 1,10                                          | 3,30               | 0,92                                           | 2,76               | 0,73                                          | 2,19               |
| 2,3                                              | 1,15                                          | 3,45               | 0,96                                           | 2,88               | 0,77                                          | 2,31               |
| 2,4                                              | 1,20                                          | 3,60               | 1,00                                           | 3,00               | 0,80                                          | 2,40               |
| 2,5                                              | 1,25                                          | 3,75               | 1,04                                           | 3,12               | 0,83                                          | 2,49               |

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

### Instruksjoner om tilberedning til intravenøs administrasjon for cervikalcancer.

| Kropps-<br>overflate-<br>areal (m <sup>2</sup> ) | For anbefalt dose<br>"0,75 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"0,60 mg/m <sup>2</sup> " |                    | For redusert dose<br>"0,45 mg/m <sup>2</sup> " |                    |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------|--------------------|
|                                                  | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) | Nødvendig<br>oppløsnings-<br>volum (ml)        | Total dose<br>(mg) |
| 1                                                | 0,25                                           | 0,75               | 0,20                                           | 0,60               | 0,15                                           | 0,45               |
| 1,1                                              | 0,28                                           | 0,84               | 0,22                                           | 0,66               | 0,17                                           | 0,51               |
| 1,2                                              | 0,30                                           | 0,90               | 0,24                                           | 0,72               | 0,18                                           | 0,54               |
| 1,3                                              | 0,33                                           | 0,99               | 0,26                                           | 0,78               | 0,20                                           | 0,60               |
| 1,4                                              | 0,35                                           | 1,05               | 0,28                                           | 0,84               | 0,21                                           | 0,63               |
| 1,5                                              | 0,38                                           | 1,14               | 0,30                                           | 0,90               | 0,23                                           | 0,69               |
| 1,6                                              | 0,40                                           | 1,20               | 0,32                                           | 0,96               | 0,24                                           | 0,72               |
| 1,7                                              | 0,43                                           | 1,29               | 0,34                                           | 1,02               | 0,26                                           | 0,78               |
| 1,8                                              | 0,45                                           | 1,35               | 0,36                                           | 1,08               | 0,27                                           | 0,81               |
| 1,9                                              | 0,48                                           | 1,44               | 0,38                                           | 1,14               | 0,29                                           | 0,87               |
| 2                                                | 0,50                                           | 1,50               | 0,40                                           | 1,20               | 0,30                                           | 0,90               |
| 2,1                                              | 0,53                                           | 1,59               | 0,42                                           | 1,26               | 0,32                                           | 0,96               |
| 2,2                                              | 0,55                                           | 1,65               | 0,44                                           | 1,32               | 0,33                                           | 0,99               |
| 2,3                                              | 0,58                                           | 1,74               | 0,46                                           | 1,38               | 0,35                                           | 1,05               |
| 2,4                                              | 0,60                                           | 1,80               | 0,48                                           | 1,44               | 0,36                                           | 1,08               |
| 2,5                                              | 0,63                                           | 1,89               | 0,50                                           | 1,50               | 0,38                                           | 1,14               |

Videre fortynning av Topotecan Eagle er nødvendig med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) oppløsning for injeksjon eller glukose 50 mg/ml (5 % w/v) oppløsning for injeksjon for å få endelig topotecan-konsentrasjon på mellom 25 µg/ml og 50 µg/ml i oppløsningen til infusjon i pasienten. Fortynningen skal utføres under strenge aseptiske forhold (f.eks. i LAF-benk).

### Oppbevaring av fortynnet oppløsning

Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringsbetingelsene og -betingelsene før bruk, som normalt ikke skal være lenger enn 24 timer ved 20 °C - 25 °C og i omgivelseslysforhold, brukers ansvar.

### Hetteglass etter første åpning

Kjemisk og fysisk brukstabilitet har blitt demonstrert i 14 dager ved 20 °C - 25 °C etter oppbevaring i den ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal legemidlet oppbevares i maksimum 14 dager ved 20 °C - 25 °C når det er åpnet. Andre bruksoppbevaringstider og -forhold er brukerens ansvar.

### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.