

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).
Hvert 4 ml hetteglass inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar, gul til gulgrønn oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Topotekan som monoterapi er indisert til behandling av:

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

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

Ovarial og småcellet lungekarsinom

Innledende dosering

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

Påfølgende dosering

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

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

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofiltall $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dager eller lenger, eller har alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon, eller som har fått behandlingen utsatt på grunn av 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 $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

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

Cervikalt karsinom

Innledende dosering

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

Påfølgende dosering

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Monoterapi (ovarial- og småcellet lungekarsinom)

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

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

Kombinasjonsbehandling (cervikalt karsinom)

I kliniske studier av topotekan i kombinasjon med cisplatin til behandling av livmorhalskreft ble behandlingen bare igangsatt hos pasienter med serumkreatinin $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Hvis serumkreatinin overskrider $1,5 \text{ mg/dl}$ i løpet av kombinasjonsbehandlingen med topotekan og cisplatin, anbefales det 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

dataene utilstrekkelig med hensyn til fortsatt behandling med topotekan som monoterapi hos pasienter med livmorhalskreft.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Et lite antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble gitt intravenøs topotekan 1,5 mg/m²/dag i fem dager hver tredje uke. En reduksjon i topotekanclearance ble observert. Det er imidlertid utilstrekkelige data tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Topotekan må rekonstitueres og ytterligere fortynnes før bruk (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene
- Amming (se pkt. 4.6)
- Alvorlig beinmargssuppresjon før oppstart av første kur, bekreftet med baseline nøytrofittall $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller blodplatetall på $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet er doserelatert, og fullstendig kontroll av alle blodceller, inkludert blodplater, skal gjøres regelmessig (se pkt. 4.2).

Som andre cytotoksiske legemidler, kan topotekan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon som fører til sepsis og dødsfall på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter behandlet med topotekan (se pkt. 4.8).

Topotekan-indusert nøytropeni kan forårsake nøytrophen kolitt. Det er rapportert om dødsfall på grunn av nøytrophen 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 nøytrophen kolitt vurderes.

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

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

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

Det mangler erfaring når det gjelder bruk av topotekan hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin

≥ 10 mg/dl) på grunn av cirrhose. Bruk av topotekan anbefales ikke til disse pasientgruppene (se pkt. 4.2).

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med topotekan intravenøst ved 1,5 mg/m²/dag 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 for denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Informasjon om hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt". Hvis en saltvannsoppløsning (9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning) brukes til fortynning av Topotecan Hospira før administrering, vil imidlertid natriumdosen bli høyere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Topotekan hemmer ikke humane P450-enzymene (se pkt. 5.2). En populasjonsstudie med intravenøs administrering viste at samtidig administrering av enten granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ikke hadde signifikant effekt på farmakokinetikken 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, som avhenger av om platinaderivatet er gitt på dag 1 eller 5 av topotekandoseringen. Hvis enten cisplatin eller karboplatin gis på dag 1 av topotekandoseringen, må det gis en lavere dose av hver av substansene for å forbedre toleransen, sammenlignet med dosen av hver substans som kan gis hvis platina er gitt på dag 5 av topotekandoseringen.

Ved administrering av topotekan (0,75 mg/m²/dag i 5 påfølgende dager) og cisplatin (60 mg/m²/dag på dag 1) til 13 pasienter med ovarialkreft, ble det registrert en liten økning i AUC (12 %, n = 9) og C_{max} (23 %, n = 11) på dag 5. Denne økningen er ikke ansett å ha klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/ Prevensjon hos menn og kvinner

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

Som med all cytotoksisk kjemoterapi, må pasienter som behandles med topotekan rådes til at de eller partneren må bruke sikker prevensjon.

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

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

I reproduksjonsstudier er det ikke sett toksiske effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3). Som med andre cytotoxiske legemidler, 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 bruk av maskiner hvis fatigue og asteni vedvarer.

4.8 Bivirkninger

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

I kliniske studier av livmorhalskreft var bivirkningsprofilen for topotekan gitt i kombinasjon med cisplatin, tilsvarende den som er sett ved topotekan som monoterapi. Den samlede hematologiske toksisiteten er lavere hos pasienter behandlet med topotekan i kombinasjon med cisplatin, sammenlignet med topotekan som monoterapi, men høyere enn ved cisplatin alene.

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

De integrerte sikkerhetsdataene for topotekan som monoterapi er presentert nedenfor.

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Infeksjon
Vanlige	Sepsis ¹
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Febril nøyttropeni, nøyttropeni (se "Gastrointestinale sykdommer"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanlige	Pancytopeni
Ikke kjent	Alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett
Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Anoreksi (som kan være alvorlig)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Sjeldne	Interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)

Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), forstoppelse, abdominale smerter ² , mukositt
Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Alopesi
Vanlige	Kløe
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Feber, asteni, fatigue
Vanlige	Utmattelse
Svært sjeldne	Ekstravasasjon ³
Ikke kjent	Slimhinnebetennelse
¹ Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4). ² Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4). ³ Reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi.	

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 angitt nedenfor, er hentet fra bivirkningsrapporter som anses for å ha en sammenheng/mulig sammenheng med topotekanbehandling.

Hematologiske

Nøytropeni

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

Trombocytopeni

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

Anemi

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

Ikke-hematologiske

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

Lette abdominale smerter ble rapportert hos 4 % av pasientene.

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

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

Andre alvorlige hendelser som ble rapportert som relaterte eller mulig relaterte til topotekanbehandlingen var anoreksi (12 %), malaise (3 %) og hyperbilirubinemi (1 %).

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Overdoser har blitt rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs topotekan (opp til 10 ganger anbefalt dose) og topotekan kapsler (opp til 5 ganger anbefalt dose). Observerte tegn og symptomer som følge av overdose var forenlige med de kjente bivirkningene forbundet med topotekan (se pkt. 4.8). De primære komplikasjonene ved overdosering er beinmargssuppresjon og mukositt. I tillegg er det rapportert om forhøyede leverenzymer ved overdosering av intravenøs topotekan.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av topotekan. Videre behandling skal gis i henhold til klinisk indikasjon eller eventuelle anbefalinger fra den nasjonale Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, ATC-kode: L01C E01.

Virkningsmekanisme

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Residiverende ovarialkreft

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

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

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

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

Residiverende SCLC

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

Pasientenes egne rapporteringer av symptomer ved bruk av en ublindert vurdering viste en konsekvent trend til fordel for peroral topotekan og BSC.

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

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

	Studie 065		Studie 396	
	Peroral topotekan	Intravenøs topotekan	Peroral topotekan	Intravenøs Topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Median overlevelse (uker) (95 % KI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Hasardratio (95 % KI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Responsrate (%) (95 % KI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Forskjell i responsrate (95 % KI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Median tid til progresjon (uker) (95 % KI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)

	Studie 065		Studie 396	
	Peroral topotekan	Intravenøs topotekan	Peroral topotekan	Intravenøs Topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Hasardratio (95 % KI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = totalt antall behandlede pasienter.

KI = konfidensintervall.

En annen randomisert fase III-studie sammenlignet intravenøs (i.v.) topotekan med cyklofosamid, doksorubicin og vinkristin (CAV) hos pasienter med residiverende, sensitiv SCLC. Den samlede responsraten var 24,3 % for topotekan sammenlignet med 18,3 % for CAV-gruppen. Mediantid til progresjon var lik i de to gruppene (henholdsvis 13,3 uker og 12,3 uker). Median overlevelse i de to gruppene var henholdsvis 25,0 og 24,7 uker. Hasardratio for overlevelse etter intravenøs behandling med topotekan i forhold til behandling med CAV var 1,04 (95 % KI 0,78–1,40).

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

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

Cervikalt karsinom

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

Tabell 2. Resultater fra studie GOG-0179

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

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

Pediatrisk populasjon

Selv om topotekan også er blitt undersøkt hos pediatriske pasienter, foreligger det kun begrensede data om effekt og sikkerhet.

I en "open-label" studie hos barn (n = 108, alder: spedbarn til 16 år) med tilbakevendende eller progressiv, solid tumor ble topotekan administrert med en startdose på 2,0 mg/m² gitt som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter i 5 påfølgende dager, hver 3. uke opptil ett år avhengig av behandlingsrespons. Tumortyper som ble behandlet, inkluderte Ewings sarkom/primitiv nevroektodermal tumor, nevroblastom, osteoblastom og rhabdomyosarkom. Antitumoraktivitet ble demonstrert, fortrinnsvis hos pasienter med nevroblastom. Topotekans toksisitet hos pediatriske pasienter med tilbakefallende og refraktær solid tumor var tilsvarende den som histologisk sett er rapportert hos voksne pasienter. I denne studien fikk 46 (43 %) pasienter G-CSF over 192 (42,1 %) kurer; 65 (60 %) pasienter fikk transfusjon av røde blodceller og 50 (46 %) pasienter fikk blodplattetransfusjon over henholdsvis 139 og 159 kurer (30,5 % og 34,9 %). Basert på den dosebegrensende toksisiteten av myelosuppresjon, var den maksimale tolererte dosen (MTD) 2,0 mg/m²/dag med G-CSF og 1,4 mg/m²/dag uten G-CSF i en farmakokinetisk studie hos pediatriske pasienter med refraktær solid tumor (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs administrering av topotekan med doser fra 0,5 til 1,5 mg/m² gitt som en 30-minutters infusjon daglig i 5 dager, viste topotekan høy plasmaclearance 62 l/t (SD 22), som tilsvarer ca. 2/3 av blodflow til lever. Topotekan hadde også stort distribusjonsvolum, ca. 132 l, (SD 57) og relativt 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 lite eller ingen 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 blodceller og plasma var stort sett homogen.

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

Totalt ble 71–76 % av den administrerte intravenøse dosen gjenfunnet som topotekanrelatert materiale etter 5 daglige doser av topotekan. Omtrent 51 % ble utskilt som total topotekan, og 3 % ble utskilt som N-desmetyltopotekan i urinen. Fekal eliminasjon av total topotekan utgjorde 18 %, mens 1,7 % av N-desmetyltopotekan ble eliminert fekal. Til sammen utgjorde N-desmetylmetylmetabolitten i gjennomsnitt mindre enn 7 % (mellom 4–9 %) av det totale topotekanrelaterte materialet 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-demetyleret topotekan. *In vitro* hemmer topotekan verken de humane P450-enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A, eller de humane cytosoliske enzymene dihydropyrimidin eller xantinoksidase.

I kombinasjon med cisplatin (cisplatin på dag 1, topotekan på dag 1–5) var clearance av topotekan redusert på dag 5 sammenlignet med dag 1 (19,1 l/t/m² sammenlignet med 21,3 l/t/m² [n = 9]) (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Alder/vekt

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

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til topotekan gitt som en infusjon i løpet av 30 minutter i 5 dager, ble undersøkt i to studier. En studie undersøkte en dosevariasjon på 1,4 til 2,4 mg/m² hos barn (i alderen 2–12 år, n=18), ungdommer (i alderen 12–16 år, n = 9) og unge voksne (i alderen 16–21 år, n = 9) med refraktær solid tumor. Den andre studien undersøkte en dosevariasjon på 2,0 til 5,2 mg/m² hos barn (n = 8), ungdommer (n = 3) og unge voksne (n = 3) med leukemi. Disse studiene viste ingen tilsynelatende forskjell i farmakokinetikken til topotekan hos barn, ungdommer og unge voksne med solide tumorer eller leukemi, men disse dataene er utilstrekkelige med hensyn til å kunne trekke endelige konklusjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Vinsyre (E 334)

Saltsyre (E 507) (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år

Etter første åpning

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C under normale lysforhold og ved 2–8 °C når preparatet er beskyttet mot lys. Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold, og dette bør vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstitueringen/fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml leveres i gjennomsiktige hetteglass (type I) med en klorbutylgummipropp og aluminiumsforsegling med avtagbart plastlokk.

Hvert hetteglass inneholder 4 ml konsentrat.

Topotecan Hospira fås i pakningsstørrelser med 1 og 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Topotecan Hospira leveres som et sterilt konsentrat som inneholder 4 mg topotecan i 4 ml oppløsning (1 mg/ml).

Parenterale preparater må undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Topotecan Hospira er en gul/gulgrønn oppløsning. Hvis det oppdages partikler, skal preparatet ikke administreres.

Ytterligere fortynning med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning er nødvendig for å oppnå en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml før preparatet administreres til pasienten.

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

- Personalet skal læres opp i å klargjøre og administrere legemidlet.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personalet som håndterer dette legemidlet skal bruke beskyttelsesklær, inkludert maske, beskyttelsesbriller og hansker.

- Alt materiell som brukes til administrering eller rengjøring, inkludert hansker, skal plasseres i spesielle avfallsposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning. Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann. Ved vedvarende irritasjon skal lege oppsøkes.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. juni 2010
Dato for siste fornyelse: 28. mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
topotekan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).
Hvert 4 ml hetteglass inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: vinsyre (E 334), vann til injeksjonsvæsker og saltsyre (E 507) eller natriumhydroksid (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
4 mg/4 ml
1 hetteglass
5 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk.
Fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:
Skal brukes umiddelbart etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

ADVARSEL: Cytostatikum. Spesielle instruksjoner for håndtering og destruering gjelder (se pakningsvedlegget).

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml sterilt konsentrat
topotekan
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 mg/4 ml

6. ANNET

Pfizer Europe MA EEIG

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning topotekan

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Topotecan Hospira er og hva det brukes mot

Topotecan Hospira hjelper til med å bryte ned svulster. Legemidlet vil bli gitt på sykehuset av en lege eller sykepleier som infusjon i en vene.

Topotecan Hospira brukes til å behandle:

- **eggstokkreft eller småcellet lungekreft** som har kommet tilbake etter cellegiftbehandling.
- **fremskreden livmorhalskreft**, hvis operasjon eller strålebehandling ikke er mulig. Ved behandling av livmorhalskreft gis Topotecan Hospira sammen med et annet legemiddel kalt *cisplatin*.

Legen din vil avgjøre sammen med deg om behandlingen med Topotecan Hospira vil være bedre enn videre behandling med cellegiftbehandlingen du fikk i første omgang.

2. Hva du må vite før du bruker Topotecan Hospira

Bruk ikke Topotecan Hospira:

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

Informér legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet:

- om du har nyre- eller leverproblemer. Dosen din av Topotecan Hospira må da kanskje justeres.
- om du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Se avsnittet “Graviditet og amming”.
- om du planlegger å bli far til et barn. Se avsnittet “Graviditet og amming”.

Informér legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Andre legemidler og Topotecan Hospira

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også plantebaserte legemidler eller reseptfrie legemidler.

Du må huske å informere legen din dersom du begynner å bruke andre legemidler under behandling med Topotecan Hospira.

Graviditet og amming

Topotekan anbefales ikke under graviditet. Det kan skade et barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandlingen. Du må bruke effektive prevensjonsmidler mens du blir behandlet med topotekan og i 6 måneder etter at behandlingen er fullført. Snakk med legen din. Du skal ikke prøve å bli gravid før legen sier det er trygt å gjøre det.

Menn anbefales å bruke effektive prevensjonsmidler og ikke bli far til et barn mens de mottar topotekan og i 3 måneder etter at behandlingen er fullført. Mannlige pasienter som ønsker å bli far til et barn bør snakke med legen sin om familieplanlegging før behandling. Hvis partneren din blir gravid under behandlingen din, må du informere legen din øyeblikkelig.

Du skal **ikke** amme hvis du behandles med topotekan. Du skal ikke begynne å amme igjen før legen sier det er trygt å gjøre det.

Kjøring og bruk av maskiner

Topotekan kan gi tretthetsfølelse. Hvis du føler deg trett eller kraftløs, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Topotecan Hospira inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt». Hvis legen bruker en saltvannsoppløsning til å fortynne Topotecan Hospira, vil natriumdosen du får bli høyere.

3. Hvordan du bruker Topotecan Hospira

Den dosen av topotekan som du behandles med, vil bli beregnet av legen din basert på:

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

Vanlig dosering

- **Eggstokkreft og småcellet lungekreft:** 1,5 mg per kvadratmeter av kroppsoverflatearealet per dag. Du vil få behandling én gang om dagen i 5 dager. Behandlingskuren vil vanligvis bli gjentatt hver 3. uke.
- **Livmorhalskreft:** 0,75 mg per kvadratmeter av kroppsoverflatearealet per dag. Du vil få behandling én gang om dagen i 3 dager. Behandlingskuren vil vanligvis bli gjentatt hver 3. uke.
Ved behandling av livmorhalskreft gis Topotecan Hospira sammen med et annet legemiddel kalt cisplatin. Legen din vil informere deg om riktig dose av cisplatin.

Behandlingsplanen kan variere, avhengig av resultatene av dine regelmessige blodprøver.

Hvordan topotekan gis

En lege eller sykepleier vil gi deg topotekan som en infusjon i armen din som vil vare ca. 30 minutter.

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger: informer legen din om disse

Disse **svært vanlige** bivirkningene kan forekomme hos **flere enn 1 av 10 personer** som behandles med Topotecan Hospira:

- **Infeksjonssymptomer:** Topotecan kan redusere antall hvite blodceller og nedsette din motstandsdyktighet mot infeksjon. Dette kan være livstruende. Symptomer på dette inkluderer:
 - feber
 - alvorlig nedsatt allmenntilstand
 - lokale symptomer som sår hals eller problemer med urinveiene (f.eks. brennende følelse når du urinerer, som kan være urinveisinfeksjon)
- Sjeldne tilfeller av smerter i magen, feber og muligens diaré (sjelden med blod) kan være tegn på betennelse i tarmen (*kolitt*)

Disse **sjeldne** bivirkningene kan forekomme hos **opptil 1 av 1000 personer** som behandles med Topotecan Hospira:

- **Lungebetennelse** (*interstitiell lungesykdom*). Du har størst risiko dersom du allerede har en lungesykdom, har fått strålebehandling av lungene eller tidligere har tatt medisiner som har forårsaket skade på lungene. Symptomer på dette inkluderer:
 - pustebesvær
 - hoste
 - feber

Kontakt legen din omgående dersom du får noen symptomer på disse tilstandene da det kan være nødvendig med sykehusinnleggelse.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere enn 1 av 10 personer** som behandles med Topotecan Hospira.

- Generell følelse av svakhet eller tretthet (forbigående *blodmangel*). I noen tilfeller kan du trenge blodoverføring.
- Ofte blåmerker eller blødninger, på grunn av redusert antall celler som leverer seg i blodet. Dette kan føre til alvorlige blødninger fra mindre skader som små sår. I sjeldne tilfeller kan det føre til større alvorlige blødninger (*hemoragi*). Snakk med legen din for å få råd om hvordan du kan begrense blødningsrisikoen
- Vekttap og nedsatt appetitt (*anoreksi*), tretthet (*fatigue*), kraftløshet
- Kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, forstoppelse
- Betennelse og sår i munnen, tungen eller tannkjøttet
- Feber
- Hårtap

Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 10 personer** som behandles med Topotecan Hospira.

- Allergiske eller *overfølsomhetsreaksjoner* (inkludert utslett)
- Gulhet i huden
- Føle seg uvel
- Kløe

Sjeldne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **opptil 1 av 1000 personer** som behandles med Topotecan Hospira.

- Alvorlige allergiske eller *anafylaktiske* reaksjoner
- Opphovning på grunn av væskeansamling (*angioødem*)
- Milde smerter og betennelse på injeksjonsstedet
- Kløende utslett (eller *elveblest*)

Bivirkninger som kan forekomme hos et ukjent antall personer

Hyppigheten av noen bivirkninger er ikke kjent (hendelser fra spontane rapporter eller hyppigheten kan ikke fastsettes ut ifra tilgjengelige data):

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

Hvis du får behandling for livmorhalskreft kan du oppleve ytterligere bivirkninger, på grunn av det andre legemidlet (*cisplatin*) som gis sammen med Topotecan Hospira. Disse bivirkningene er beskrevet i pakningsvedlegget for cisplatin.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Topotecan Hospira

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Topotecan Hospira etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet er kun beregnet til engangsbruk. Etter åpning må preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, kan Topotecan Hospira brukes i opptil 24 timer hvis det oppbevares i kjøleskap (beskyttet mot lys) eller ved romtemperatur (i normalt dagslys).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Topotecan Hospira

Virkestoffet i Topotecan Hospira er topotekan (som hydroklorid). 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid). Hvert 4 ml hetteglass inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid).

Andre innholdsstoffer er: vinsyre (E 334), vann til injeksjonsvæsker og saltsyre (E 507) eller natriumhydroksid (til å justere oppløsningens pH-verdi).

Hvordan Topotecan Hospira ser ut og innholdet i pakningen

Topotecan Hospira er et gjennomsiktig, gult til gulgrønt konsentrat til infusjonsvæske som leveres i gjennomsiktige hetteglass med 4 ml konsentrat. Topotecan Hospira fås i to pakningsstørrelser som inneholder enten 1 eller 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Tilvirker

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent**Andre informasjonskilder**

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

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell**Oppbevaring, bruk, håndtering og destruksjon av Topotecan Hospira****Oppbevaring**

Uåpnet hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk

Se preparatomtalen for fullstendig informasjon.

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske må fortynnes til en endelig konsentrasjon på 25-50 mikrogram/ml før det administreres til pasienten. Godkjente fortynningsvæsker for konsentratet er natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Bruk aseptisk teknikk ved en eventuell ytterligere fortynning av infusjonsvæskan.

Parenterale preparater må undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Topotecan Hospira er en gul/gulgrønn oppløsning.

Før den første behandlingskuren med topotekan, må pasientene ha baseline nøytrofilitall på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et blodplatetall på $\geq 100 \times 10^9/l$ og et hemoglobinnivå på $\geq 9 \text{ g/dl}$ (etter blodtransfusjon hvis nødvendig). Nøytropeni og trombocytopeni må behandles. Se preparatomtalen for ytterligere informasjon.

Dosering: Ovarial og småcellet lungekarsinom

Startdose: 1,5 mg/m²/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i 5 påfølgende dager med 3 ukers intervall mellom starten av hver behandlingskur.

Påfølgende dosering: Topotekan skal ikke gis igjen før nøytrofilitallet er $\geq 1 \times 10^9/l$, blodplatetallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemoglobinnivået er $\geq 9 \text{ g/dl}$ (etter blodtransfusjon om nødvendig).

Dosering: Cervikalt karsinom

Startdose: 0,75 mg/m²/dag administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i 3 påfølgende dager. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1 med en dosering på

50 mg/m²/dag og skal administreres etter topotekandosen. Denne kuren gjentas hver 21. dag i 6 omganger eller inntil sykdommen progredierer.

Påfølgende dosering: Topotekan skal ikke gis igjen med mindre nøytrofiltallet er $\geq 1,5 \times 10^9/l$, blodplatetallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig).

Dosering: Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Begrensede data tyder på at dosen skal reduseres hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Se preparatomtalen for fullstendig informasjon.

Dosering: Pediatrisk populasjon

Det foreligger kun begrensede data. Anbefales ikke til bruk hos barn.

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C under normale lysforhold og ved 2 °C – 8 °C når produktet er beskyttet mot lys. Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold, og dette bør vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstitueringen/fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Håndtering og destruksjon

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

- Personalet skal være opplært i klargjøring, administrering og destruksjon av cytostatika.
- Gravid personale skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personalet som håndterer dette legemidlet, skal bruke adekvate beskyttelsesklær, inkludert maske, beskyttelsesbriller og hansker.
- Alt materiell som brukes til klargjøring, administrering og rengjøring, inkludert hansker, skal plasseres i spesielle avfallssposer som høyrisikomateriell for høytemperaturforbrenning. Væskesøl skylles vekk med store mengder vann.
- Eventuell kontakt med hud eller øyne skal øyeblikkelig behandles med store mengder vann. Ved vedvarende irritasjon skal lege oppsøkes.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.