

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Topotecan Teva 1 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske  
Topotecan Teva 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Topotecan Teva 1 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske

1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske

1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).

Ett hetteglass á 4 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.

Klar, svak gul væske. pH = 2,0 - 2,6.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Topotekan som monoterapi er indisert til behandling av:

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

Topotekan i kombinasjon med cisplatin, er indisert 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 og 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 behandlingkuren 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).

#### Ovarial og småcellet lungekarsinom

##### *Innledende dosering*

Den anbefalte topotekandosen er 1,5 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate per dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i fem påfølgende dager med tre ukers intervall mellom oppstarten 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  $\geq 1 \times 10^9/1$ , blodplateantallet er  $\geq 100 \times 10^9/1$  og hemoglobinnivået er  $\geq 9\text{g/dl}$  (etter blodtransfusjon om nødvendig).

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

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall  $< 0,5 \times 10^9/1$ ) 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 mg/m<sup>2</sup>/dag til 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dag (eller deretter, om nødvendig, ned til 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dag).

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

#### Cervikalt karsinom

##### *Innledende dosering*

Anbefalt dosering med topotekan er 0,75 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/dag, administrert som en 30-minutters intravenøs infusjon i tre påfølgende dager (dag 1, 2 og 3). Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på 50 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/dag, og skal administreres etter topotekan. Denne kuren gjentas hver 21. dag i seks omganger eller inntil sykdommen progredierer.

##### *Påfølgende dosering*

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

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

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall  $< 0,5 \times 10^9/1$ ) 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 mg/m<sup>2</sup>/dag i de påfølgende behandlingssyklusene (eller deretter, om nødvendig, ned til 0,45 mg/m<sup>2</sup>/dag).

Dosene skal reduseres tilsvarende hvis blodplateantallet faller lavere enn  $25 \times 10^9/1$ .

#### 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 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/dag i fem påfølgende dager.

##### *Kombinasjonsbehandling (cervikalt karsinom)*

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

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

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

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

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

#### *Pediatrik populasjon*

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

#### Administrasjonsmåte

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

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

Som med andre cytotoksiske legemidler, er alvorlige tilfeller av myelosuppresjon som førte til sepsis rapportert hos 5 % av pasientene som ble behandlet med topotekan. Alvorlig sepsis kan potensielt føre til dødsfall (se pkt. 4.8).

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

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

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

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

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med intravenøs topotekan ved  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  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 til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

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

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

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

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

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

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

##### Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Prekliniske studier har vist at topotekan fører til embryoføtal letalitet og misdannelser (se pkt. 5.3). Som ved andre cytotoxiske legemidler, kan topotekan medføre skade på fosteret. Derfor bør kvinner i fertil alder rådes til å unngå graviditet under behandling med topotekan.

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

##### Graviditet

Dersom topotekan brukes under graviditet eller dersom pasienten blir gravid under behandling med topotekan, skal pasienten advares om de potensielle risikoene for 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

Ingen effekter på fertilitet har blitt observert i reproduksjonsstudier hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3). Topotekan er imidlertid, som andre cytotoxiske legemidler, gentoksisk og effekter på fertilitet kan ikke utelukkes, inkludert 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 cervikalkreft, var sikkerhetsprofilen for topotekan i kombinasjon med cisplatin, tilsvarende den som er sett ved topotekan som monoterapi. Den samlede hematologiske toksisiteten er lavere hos pasienter behandlet med topotekan i kombinasjon med cisplatin, sammenlignet med topotekan som monoterapi, men høyere enn ved cisplatin alene.

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

De integrerte sikkerhetsdata for topotekan som monoterapi er presentert nedenfor.

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige	Infeksjon
Vanlige	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige	Febril nøydropeni, nøydropeni (se "Gastrointestinale sykdommer"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanlige	Pancytopeni
Ikke kjent	Alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert utslett
Sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige	Anoreksi (som kan være alvorlig)
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Sjeldne	Interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), forstoppelse, abdominale smerter <sup>2</sup> , mukositt
Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon

<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige	Hyperbilirubinemi
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige	Alopesi
Vanlige	Kløe
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige	Feber, asteni, fatigue
Vanlige	Sykdomsfølelse
Svært sjeldne	Ekstravasasjon <sup>3</sup>
Ikke kjent	Slimhinnebetennelse
<sup>1</sup> Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4) <sup>2</sup> Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4) <sup>3</sup> Reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi.	

Bivirkningene 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  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) 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 de pasienter som ble behandlet i kliniske studier (inkludert både de med alvorlig nøytropeni og de som ikke utviklet alvorlig nøytropeni) fikk 11 % (4 % av kurene) feber og 26 % (9 % av kurene) infeksjon. Dessuten utviklet 5 % av alle pasienter som ble behandlet (1 % av kurene) sepsis (se pkt. 4.4).

#### Trombocytopeni

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

#### Anemi

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

### Ikke-hematologiske

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

Lette magesmerter ble rapportert hos 4 % av pasientene.

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

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

Andre alvorlige hendelser som ble rapportert som relaterte eller mulig relaterte til topotekanbehandling var anoreksi (12 %), utmattelse (malaise) (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.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, andre antineoplastisk midler, ATC-kode: L01X X17.

#### Virkningsmekanisme

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

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Residiverende ovarialkreft*

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



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

Disse dataene skal tas med i vurderingen i forbindelse med 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 behandlingskurer, fullførte 91 % studien som planlagt eller fikk behandling til sykdommen progredierte. 3 % avbrøt studien som følge av bivirkninger.

### Residiverende SCLC

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

Selvrapporterte symptomer fra pasienter ved bruk av ublindert vurdering, viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan og BSC.

En fase II-studie (studie 065) og en fase III-studie (studie 396) ble utført for å vurdere effekten av oral topotekan versus intravenøs topotecan hos pasienter med residiv  $\geq$  90 dager etter fullført første trinn av kjemoterapibehandling (se tabell 1). Oral og intravenøs topotekan ble assosiert med lignende symptomlindring ved selvrapporterte symptomer hos pasienter med residiverende, sensitiv SCLC i en ublindert symptomskalavurdering for hver av de to studiene.

**Tabell 1. Sammendrag av overlevelse, responsrate og tid fram til progresjon hos SCLC behandlede pasienter 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> (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)
Hazard ratio (95 % KI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
<b>Responsrate (%)</b> (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)
<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> (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)
Hazard ratio (95 % KI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

n = totalt antall av 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. Hazard ratio for overlevelse etter intravenøs behandling med topotekan i forhold til behandling med CAV var 1,04 (95 % KI: 0,78 – 1,40).

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

I en pasientpopulasjon med refraktær SCLC (pasienter som ikke responderte på førstelinjebehandling), var topotekan responsraten 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) i 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**

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

Hos de pasientene (n = 39) som hadde tilbakefall innen 180 dager etter kjemoradioterapi med cisplatin, var median overlevelse i armen for topotekan og cisplatin 4,6 måneder (95 % KCI: 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).

#### Pediatrik populasjon

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

I en "open-label" studie hos barn (n = 108, alder: spedbarn til 16 år) med tilbakevendende eller progressiv, solid tumor, ble topotekan administrert med en startdose på 2,0 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter i 5 påfølgende dager, hver 3. uke i opptil ett år avhengig av terapierespons. Tumortyper som ble behandlet inkluderte Ewings sakrom/primitiv neuroektodermal tumor, nevroblastom, osteoblastom og rabdomyosarkom. Antitumor aktivitet ble demonstrert, fortrinnsvis hos pasienter med nevroblastom. Toksisiteten av topotekan hos pediatrike 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/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/daglig med G-CSF og 1,4 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate/daglig uten G-CSF, i en farmakokinetisk studie hos pediatrike pasienter med refraktær solid tumor (se pkt. 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

Eliminasjonen av topotekan er bare delvis undersøkt hos mennesker. En viktig eliminasjonsveie for topotekan er hydrolyse av laktoringen 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 < 10 % for både total topotekan og topotekanlaktone. En O-glukuronisert metabolitt av topotekan og N-desmetyl topotekan er blitt identifisert i urin.

### Eliminasjon

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

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

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

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt leverfunksjon

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

Plasmaclearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 41-60 ml/min) ble redusert til ca. 67 % sammenlignet med kontrollgruppen. Distribusjonsvolumet ble redusert noe og halveringstiden økte kun med 14 %. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon reduserte topotekan plasmaclearance 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 hadde en rekke faktorer inkludert alder, vekt og ascites ingen signifikant effekt på clearance av totalt topotekan (aktiv og inaktiv form).

#### Pediatrik populasjon

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for mammalske celler (lymfoceller 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 reproduksjonstoksikologistudier med topotekan viste ingen effekter på fertilitet hos hann eller hunnrotter. Hos hunner ble det imidlertid observert super-ovulering og svak økning i pre-implantasjonstap.

Det karsinogene potensialet til topotekan har ikke blitt studert.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Vinsyre (E334)  
Saltsyre (E507) (til justering av pH)  
Natriumhydroksid (E524) (til justering av pH)  
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 det åpnes*  
30 måneder.

#### *Fortynnet oppløsning*

Ut i fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar, og skal vanligvis ikke være lenger enn 12 timer hvis det oppbevares under 25°C eller 24 timer ved 2°C - 8°C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 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)

Fargeløs, type I hetteglass med brombutyl gummipropp, aluminiumsforsegling og avtagbart plastlokk av polypropylen, inneholdende 1 ml eller 4 ml konsentrat.

Topotecan Teva finnes i kartonger med 1 hetteglass og 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Generelle forsiktighetsregler

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

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

### Fortynningsinstruksjoner

Oppløsningen er svakt gul og inneholder 1 mg topotekan per ml. Ytterligere fortynning av passende volum av oppløsningen med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske er nødvendig for å få en endelig topotekan-konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml i infusjonsvæsken.

### Destruksjon

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

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

### Topotecan Teva 1 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske

EU/1/09/552/001 - 1 hetteglass

EU/1/09/552/002 - 5 hetteglass

### Topotecan Teva 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske

EU/1/09/552/003 - 1 hetteglass

EU/1/09/552/004 - 5 hetteglass

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2009

Dato for siste fornyelse: 19. juni 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **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 tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **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)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

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

## **A. MERKING**

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

Topotecan Teva 1 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske  
topotekan

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

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

vinsyre (E334), saltsyre (E507) (til justering av pH), natriumhydroksid (E524) (til justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker.

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

Konsentrat til infusjonsvæske

1 hetteglass á 1 ml (1 mg topotekan)

5 hetteglass á 1 ml (1 mg topotekan)

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

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk etter fortynning.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

CYTOSTATIKUM, spesielle instruksjoner vedrørende håndtering (se pakningsvedlegget).

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Les pakningsvedlegget for holdbarheten etter fortynning av legemidlet.

**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**

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/552/001 - 1 hetteglass  
EU/1/09/552/002 - 5 hetteglass

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING**

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**

**Hetteglass etikett**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Topotecan Teva 1 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske  
topotekan  
i.v. bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

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

1 ml

**6. ANNET**

Cytostatikum

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

Topotecan Teva 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske  
topotekan

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

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

vinsyre (E334), saltsyre (E507) (til justering av pH), natriumhydroksid (E524) (til justering av pH) og vann til injeksjonsvæsker.

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

konsentrat til infusjonsvæske

1 hetteglass á 4 ml (4 mg topotekan)

5 hetteglass á 4 ml (4 mg topotekan)

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

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk etter fortyning.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

CYTOSTATIKUM, spesielle instruksjoner vedrørende håndtering (se pakningsvedlegget).

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Les pakningsvedlegget for holdbarheten etter fortyning av legemidlet.

**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**

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/552/003 - 1 hetteglass  
EU/1/09/552/004 - 5 hetteglass

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

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**

**Hetteglass etikett**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Topotecan Teva 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske  
topotekan  
i.v. bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

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

4 ml

**6. ANNET**

Cytostatikum

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Topotecan Teva 1 mg/1 ml konsentrat til infusjonsvæske topotekan

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

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

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

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

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

Topotecan Teva hjelper til med å drepe kreftceller.

Topotecan Teva brukes til å behandle:

- **eggstokkreft eller småcellet lungekreft** som har kommet tilbake etter cellegiftbehandling.
- **fremskreden livmorhalskreft** hvis operasjon eller stråleterapi ikke er mulig. Topotecan Teva gis sammen med et annet legemiddel som heter cisplatin ved behandling av livmorhalskreft.

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

**Bruk ikke Topotecan Teva**

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

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

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Topotecan Teva:

- dersom du har nyreproblemer. Dosen med Topotecan Teva må da kanskje justeres. Bruk av Topotecan Teva anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon;
- dersom du har leverproblemer. Dosen med Topotecan Teva må da kanskje justeres. Bruk av Topotecan Teva anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon;
- dersom du har lungeproblemer eller dersom du har fått strålebehandling tidligere eller legemidler som påvirket lungene dine (se også pkt. 4 "Mulige bivirkninger");
- dersom du lett får blåmerker eller blødninger (se også pkt. 4 "Mulige bivirkninger");
- dersom du føler deg svært dårlig.

**Andre legemidler og Topotecan Teva**

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

**Graviditet og amming**

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

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet mens de får denne behandlingen.

Mannlige pasienter som kan ha et ønske om å gjøre en kvinne gravid, bør snakke med legen sin om familieplanlegging eller behandling.

Du skal ikke amme hvis du behandles med Topotecan Teva.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Topotecan Teva kan gi deg en følelse av tretthet eller svakhet.

Hvis du opplever dette, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Topotecan Teva inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

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

Dosen din med Topotecan Teva, vil være avhengig av:

- hvilken sykdom du behandles for
- ditt kroppsoverflateareal ( $m^2$ )
- resultater av blodprøver tatt før og under behandlingen
- hvor godt du tåler behandlingen

### Eggstokkreft og småcellet lungekreft

Den vanlige dosen er 1,5 mg per  $m^2$  av kroppsoverflatearealet én gang daglig i 5 dager. Denne behandlingssyklusen vil vanligvis gjentas hver tredje uke.

### Livmorhalskreft

Den vanlige dosen er 0,75 mg per  $m^2$  av kroppsoverflatearealet én gang daglig i 3 dager. Denne behandlingssyklusen vil vanligvis gjentas hver tredje uke.

Ved livmorhalskreft, vil det bli brukt sammen med et annet legemiddel mot kreft som inneholder cisplatin. Vennligst les det tilhørende pakningsvedlegget for ytterligere informasjon om cisplatin.

Det er begrenset erfaring med bruk hos barn og behandling anbefales derfor ikke.

### **Hvordan Topotecan Teva tilberedes**

Topotecan Teva leveres som konsentrat til infusjonsvæske. Konsentratet må fortynnes før bruk.

### **Hvordan Topotecan Teva gis**

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

### **Alvorlige bivirkninger**

**Du må informere legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av følgende, alvorlige bivirkninger. De kan kreve innleggelse på sykehus og kan også være livstruende.

- **Infeksjoner** (svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)) med følgende tegn:

- feber
- alvorlig nedsatt allmenntilstand
- lokale symptomer som sår hals eller brennende følelse når du urinerer
- kraftige magesmerter, feber og muligens diaré (sjelden med blod) kan være tegn på betennelse i tarmen (nøytropenisk kolitt).

Topotecan Teva kan redusere evnen din til å bekjempe infeksjoner.

- **Lungebetennelse** (sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer) med følgende tegn:

- pustebesvær
- hoste
- feber.

Risikoen for å utvikle denne alvorlige sykdommen (interstitiell lungesykdom) er større dersom du har lungeproblemer eller dersom du tidligere har fått strålebehandling eller legemidler som påvirket lungene dine (se også pkt. 2 ”Hva du må vite før du bruker Topotecan Teva”)

Andre bivirkninger med Topotecan Teva omfatter:

**Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)**

- Generell følelse av å være svak og trøtt som kan være symptomer på en reduksjon i antallet røde blodceller (anemi). I noen tilfeller kan du trenge blodoverføring.
- Uvanlige blåmerker eller blødninger, noen ganger alvorlige, på grunn av reduksjon av antall celler som leverer seg i blodet (blodplater).
- Unormalt lavt antall av hvite blodceller (levkopeni, nøytropeni) som kan ledsages av feber og tegn på infeksjoner (febril nøytropeni).
- Vekttap og nedsatt appetitt (*anoreksi*), tretthet, kraftløshet.
- Følelse av å være uvel (kvalm), oppkast; diaré, magesmerter, forstoppelse.
- Betennelse og sår i munnen, halsen, tungen eller tannkjøttet (mukositt)
- Feber.
- Hårtap

**Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Reduksjon i antall av alle blodceller (pancytopeni)
- Allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert utslett)
- Gulhet i huden (gulsott) forårsaket av unormal leverfunksjon
- Kløe (pruritus)
- Alvorlig infeksjon (sepsis).
- Uvelhetsfølelse (utilpasshet)

**Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)**

- Alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaksjoner som forårsaker hevelse i lepper, ansikt eller nakke som fører til alvorlige pusteproblemer, hudutslett eller elveblest, anafylaktisk sjokk (et kraftig blodtrykksfall, blekhet, rastløshet, svak puls, nedsatt bevissthet).
- Plutselig hevelser i huden og slimhinnene (f.eks. hals eller tunge) på grunn av væskeansamling (angioødem)
- Kløende utslett (eller elveblest).

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

- Lekkasje av blod inn i vev (ekstravasasjon).

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

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

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

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

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Topotecan Teva**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### *Fortynnet oppløsning*

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 12 timer hvis det oppbevares under 25 °C eller 24 timer ved 2 - 8°C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Bruk ikke Topotecan Teva hvis du oppdager synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

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

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

### **Sammensetning av Topotecan Teva**

- Virkestoff er topotekanhydroklorid. Ett hetteglass med 1 ml konsentrat inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er: vinsyre (E334), saltsyre (E507), natriumhydroksid (E524) og vann til injeksjonsvæsker.

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

Topotecan Teva er en klar, svakt gul væske i et fargeløst hetteglass med brombutyl gummipropp, aluminiumsforsegling og avtagbart plastlokk.

Hvert hetteglass inneholder 1 ml av konsentrat til infusjonsvæske. Topotecan Teva finnes i kartonger med 1 hetteglass eller 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

## Tilvirker

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740  
L-Irlanda

### **Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

### **Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

### **Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

### **Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**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/>.



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

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

### **Fortynningsinstruksjoner**

Oppløsningen er svakt gul og inneholder 1 mg topotekan pr. ml. Ytterligere fortynning av det passende volumet av oppløsningen med enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glukose infusjonsvæske er nødvendig for å få en endelig topotekan-konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml i infusjonsvæsken.

### **Oppbevaring av den fortynnete oppløsningen**

Ut i fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 12 timer hvis det oppbevares under 25 °C eller 24 timer ved 2 - 8°C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **Håndtering og destruksjon**

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

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

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Topotecan Teva 4 mg/4 ml konsentrat til infusjonsvæske** topotekan

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

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

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

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

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

Topotecan Teva hjelper til med å drepe kreftceller.

Topotecan Teva brukes til å behandle:

- eggstokkreft eller småcellet lungekreft som har kommet tilbake etter cellegiftbehandling.
- fremskreden livmorhalskreft hvis operasjon eller stråleterapi ikke er mulig. Topotecan Teva gis sammen med et annet legemiddel som heter cisplatin ved behandling av livmorhalskreft.

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

**Bruk ikke Topotecan Teva**

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

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

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Topotecan Teva:

- dersom du har nyreproblemer. Dosen med Topotecan Teva må da kanskje justeres. Bruk av Topotecan Teva anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon;
- dersom du har leverproblemer. Dosen med Topotecan Teva må da kanskje justeres. Bruk av Topotecan Teva anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon;
- dersom du har lungeproblemer eller dersom du har fått strålebehandling tidligere eller legemidler som påvirket lungene dine (se også pkt. 4 "Mulige bivirkninger");
- dersom du lett får blåmerker eller blødninger (se også pkt. 4 "Mulige bivirkninger");
- dersom du føler deg svært dårlig.

**Andre legemidler og Topotecan Teva**

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

### **Graviditet og amming**

Topotecan Teva skal ikke brukes hos gravide kvinner med mindre det er helt nødvendig. Informer legen din umiddelbart dersom du er eller tror at du kan være gravid.

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjons for å unngå graviditet mens de får denne behandlingen.

Mannlige pasienter som kan ha et ønske om å gjøre en kvinne gravid, bør snakke med legen sin om familieplanlegging eller behandling.

Du skal ikke amme hvis du behandles med Topotecan Teva.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Topotecan Teva kan gi deg en følelse av tretthet eller svakhet.

Hvis du opplever dette, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Topotecan Teva inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

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

Dosen din med Topotecan Teva, vil være avhengig av:

- hvilken sykdom du behandles for
- ditt kroppsoverflateareal ( $m^2$ )
- resultater av blodprøver tatt før og under behandlingen
- hvor godt du tåler behandlingen

### Eggstokkreft og småcellet lungekreft

Den vanlige dosen er 1,5 mg per  $m^2$  av kroppsoverflatearealet én gang daglig i 5 dager. Denne behandlingssyklusen vil vanligvis gjentas hver tredje uke.

### Livmorhalskreft

Den vanlige dosen er 0,75 mg per  $m^2$  av kroppsoverflatearealet én gang daglig i 3 dager. Denne behandlingssyklusen vil vanligvis gjentas hver tredje uke.

Ved livmorhalskreft, vil det bli brukt sammen med et annet legemiddel mot kreft som inneholder cisplatin. Vennligst les det tilhørende pakningsvedlegget for ytterligere informasjon om cisplatin.

Det er begrenset erfaring med bruk hos barn og behandling anbefales derfor ikke.

### **Hvordan Topotecan Teva tilberedes**

Topotecan Teva leveres som konsentrat til infusjonsvæske. Konsentratet må fortynnes før bruk.

### **Hvordan Topotecan Teva gis**

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

### **Alvorlige bivirkninger**

**Du må informere legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av følgende, alvorlige bivirkninger. De kan kreve innleggelse på sykehus og kan også være livstruende.

- **Infeksjoner** (svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)) med følgende tegn:
  - feber
  - alvorlig nedsatt allmenntilstand
  - lokale symptomer som sår hals eller brennende følelse når du urinerer
  - kraftige magesmerter, feber og muligens diaré (sjelden med blod) kan være tegn på betennelse i tarmen (nøytropenisk kolitt).

Topotecan Teva kan redusere evnen din til å bekjempe infeksjoner.

- **Lungebetennelse** (sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)) med følgende tegn:
  - pustebesvær
  - hoste
  - feber.

Risikoen for å utvikle denne alvorlige sykdommen (interstitiell lungesykdom) er større dersom du har lungeproblemer eller dersom du tidligere har fått strålebehandling eller legemidler som påvirket lungene dine (se også pkt. 2 ”Hva du må vite før du bruker Topotecan Teva”)

Andre bivirkninger med Topotecan Teva omfatter:

**Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)**

- Generell følelse av å være svak og trøtt som kan være symptomer på en reduksjon i antallet røde blodceller (anemi). I noen tilfeller kan du trenge blodoverføring.
- Uvanlige blåmerker eller blødninger, noen ganger alvorlige, på grunn av reduksjon av antall celler som leverer seg i blodet (blodplater).
- Unormalt lavt antall av hvite blodceller (levkopeni, nøytropeni) som kan ledsages av feber og tegn på infeksjoner (febril nøytropeni).
- Vekttap og nedsatt appetitt (*anoreksi*), tretthet, kraftløshet.
- Følelse av å være uvel (kvalm), oppkast; diaré, magesmerter, forstoppelse.
- Betennelse og sår i munnen, halsen, tungen eller tannkjøttet (mukositt)
- Feber.
- Hårtap

**Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Reduksjon i antall av alle blodceller (pancytopeni)
- Allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert utslett)
- Gulhet huden (gulsott) forårsaket av unormal leverfunksjon
- Kløe (pruritus)
- Alvorlig infeksjon (sepsis).
- Uvelhetsfølelse (utilpasshet)

**Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)**

- Alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaksjoner som forårsaker hevelse i lepper, ansikt eller nakke som fører til alvorlige pusteproblemer, hudutslett eller elveblest, anafylaktisk sjokk (et kraftig blodtrykksfall, blekhet, rastløshet, svak puls, nedsatt bevissthet).
- Plutselig hevelser i huden og slimhinnene (f.eks. hals eller tunge) på grunn av væskeansamling (angioødem)
- Kløende utslett (eller elveblest).

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

- Lekkasje av blod inn i vev (ekstravasasjon).

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

- Alvorlige magesmerter, kvalme, oppkast av blod, svart eller blodig avføring (mulige symptomer på gastrointestinal perforasjon).

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

Kontakt legen din dersom noen av disse bivirkningene blir plagsomme.

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

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Topotecan Teva**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### *Fortynnet oppløsning*

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 12 timer hvis det oppbevares under 25 °C eller 24 timer ved 2 - 8°C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Bruk ikke Topotecan Teva hvis du oppdager synlige partikler eller hvis oppløsningen er uklar.

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

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

### **Sammensetning av Topotecan Teva**

- Virkestoff er topotekanhydroklorid. Ett hetteglass med 4 ml konsentrat inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer er: vinsyre (E334), saltsyre (E507), natriumhydroksid (E524) og vann til injeksjonsvæsker

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

Topotecan Teva er en klar, svakt gul væske i et fargeløst hetteglass med brombutyl gummipropp, aluminiumsforsegling og avtagbart plastlokk.

Hvert hetteglass inneholder 4 ml av konsentrat til infusjonsvæske. Topotecan Teva finnes i kartonger med 1 hetteglass eller 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

## Tilvirker

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740  
L-Irlanda

### **Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

### **Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

### **Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

### **Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**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/>.

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

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

### **Fortynningsinstruksjoner**

Oppløsningen er svakt gul og inneholder 1 mg topotekan pr. ml. Ytterligere fortynning av det passende volumet av oppløsningen med enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glukose infusjonsvæske er nødvendig for å få en endelig topotekan-konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml i infusjonsvæsken.

### **Oppbevaring av den fortynnete oppløsningen**

Ut i fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal vanligvis ikke være lenger enn 12 timer hvis det oppbevares under 25 °C eller 24 timer ved 2 - 8°C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### **Håndtering og destruksjon**

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

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