

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Actavis 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).

Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 1 mg topotekan.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller 0,52 mg (0,0225 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Gult frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topotekan som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med recidiverande småcellig lungcancer (SCLC) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämpligt (se avsnitt 5.1).

Topotekan i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med cervixcancer som recidiverat efter strålbehandling och för patienter i sjukdomsstadium IVB. Patienter som tidigare exponerats för cisplatin behöver en behandlingsfri period för att kombinationsbehandlingen ska vara berättigad (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Användningen av topotekan ska begränsas till avdelningar som är specialiserade på administrering av cytostatika och ska endast ges under ledning av läkare som har erfarenhet av kemoterapibehandling (se avsnitt 6.6).

Dosering

Vid användning tillsammans med cisplatin ska hela förskrivarinformationen för cisplatin beaktas.

Före den första behandlingskuren med topotekan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och ett trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ och ett hemoglobinvärde på $\geq 90 \text{ g/l}$ (efter blodtransfusion om så erfordras).

Småcellig lungcancer

Initial dosering

Den rekommenderade topotekandosen är $1,5 \text{ mg/m}^2$ kroppsytta/dygn, given som intravenös infusion under 30 minuter en gång dagligen under fem på varandra följande dagar med tre veckors intervall mellan starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortsätta tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fortsatt dosering

Topotekan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytantalet $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivån $\geq 90 \text{ g/l}$ (efter blodtransfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotekan med andra läkemedel (t ex G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, eller som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten på grund av neutropeni ska dosen reduceras med $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ till $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ (eller därefter om så krävs ned till $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska prövningar avbröts topotekanbehandlingen om dosen reducerats till $1,0 \text{ mg/m}^2$ och ytterligare dosreducering var nödvändig för att hantera biverkningarna.

Cervixcancer

Initial dosering

Den rekommenderade dosen av topotekan är $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ givet som en 30 minuters intravenös infusion dagligen på dag 1, 2 och 3. Cisplatin ges som en intravenös infusion på dag 1 med dosen $50 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$, efter topotekadosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i sex omgångar eller till progredierande sjukdom.

Fortsatt dosering

Topotekan ska ej ges igen förrän neutrofilantalet är högre än eller lika med $1,5 \times 10^9/l$, trombocytantalet är högre än eller lika med $100 \times 10^9/l$, och hemoglobinnivån är högre än eller lika med 90 g/l (efter transfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotekan med andra läkemedel (t ex G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal mindre än $0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, eller får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten på grund av neutropeni, ska dosen reduceras med 20 % till $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ för de följande behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (småcellig lungcancer)

Det finns inte tillräckligt med data för att ge en rekommendation för patienter med kreatininclearance $< 20 \text{ ml/min}$. Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den rekommenderade monoterapidosen av topotekan till patienter med småcellig lungcancer och ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ under fem dagar i följd.

Kombinationsterapi (cervixcancer)

I kliniska studier har behandling med topotekan i kombination med cisplatin för behandling av cervixcancer bara inletts hos patienter med serumkreatinin mindre eller lika med $1,5 \text{ mg/dl}$. Om serumkreatinin överstiger $1,5 \text{ mg/dl}$ under kombinationsterapi med topotekan/cisplatin, rekommenderas att anvisningar om dosreduktion eller utsättning av cisplatin eftersöks i cisplatinets förskrivarinformation.

Om cisplatin sätts ut, så finns det otillräckliga data för fortsatt monoterapi med topotekan till patienter med cervixcancer.

Pediatrisk population

Erfarenheten från behandling av barn är begränsad, därför kan inte några rekommendationer angående behandling av barn med Topotecan Actavis inte ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Topotecan Actavis är avsett för intravenös infusion efter beredning och utspädning. Läkemedlet måste lösas upp och spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Beredning och utspädning av läkemedlet måste utföras av utbildad personal. Beredningen ska utföras på avsedd plats under aseptiska betingelser. Lämpliga skyddshandskar för engångsbruk, skyddsglasögon, skyddskläder och mask ska bäras. Försiktighetsåtgärder ska iakttas för att undvika att läkemedlet oavsiktligt kommer i kontakt med ögonen. Vid kontakt med ögonen, skölj med stora mängder vatten. Kontakta därefter läkare för en medicinsk bedömning. Vid hudkontakt, tvätta området grundligt med stora mängder vatten. Tvätta alltid händerna efter avlägsnande av skyddshandskar.

Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.

4.3 Kontraindikationer

Topotekan är kontraindicerat till patienter som

- tidigare reagerat med allvarliga överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- ammar (se avsnitt 4.6)
- redan innan första kuren påbörjas har en allvarlig biverkingsdepression med neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/l$ vid baseline och/eller trombocyttal $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

Den hematologiska toxiciteten är dosrelaterad och fullständig räkning av blodkroppar inklusive trombocyter ska göras regelbundet (se avsnitt 4.2).

Liksom för andra cytotoxiska läkemedel kan topotekan orsaka allvarlig myelosuppression. Myelosuppression utmynnar i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.8).

Topotekaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska prövningar med topotekan. Hos patienter med feber, neutropeni och symptom överensstämmande med buksmärta ska eventualiteten för neutropen kolit beaktas.

Topotekan har förknippats med rapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD), i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare interstitiell lungsjukdom, lungfibros, lungcancer, exponering av thorax för strålning och användning av lungtoxiska läkemedel och/eller kolonistimulerande faktorer. Patienter bör övervakas med avseende på pulmonära symtom som tyder på ILD (t ex hosta, feber, dyspné, och/eller syrebrist) och behandlingen med topotekan ska avbrytas om ny diagnos av interstitiell lungsjukdom bekräftas.

Topotekan som monoterapi och topotekan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av topotekan t ex när patienter som har en ökad risk för tumörblödning är aktuella för behandling.

Som förväntat har patienter med dålig allmänstatus (PS>1) en lägre response rate och en ökad frekvens av komplikationer såsom feber, infektion och sepsis (se avsnitt 4.8). Noggrann bedömning av

allmänstatus när behandling ges är viktigt för att säkerställa att patienten inte har försämrat sin allmänstatus till klass 3.

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotekan till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min) eller allvarligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund av cirros. Topotekan rekommenderas ej för användning till dessa patientgrupper.

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan $1,5 \text{ mg/m}^2$ intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Topotekan hämmar inte humana P450-enzymerna (se avsnitt 5.2). I en intravenös populationsstudie föreföll inte samtidig administrering av granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken för totala topotekan (aktiv och inaktiv form).

När topotekan kombineras med annan kemoterapi kan doserna av vardera läkemedlet behöva reduceras för att förbättra tolerabiliteten. Vid kombination med platinaföreningar ses dock en klart sekvensberoende interaktion beroende på om platinaföreningen ges på dag 1 eller 5 av topotekanbehandlingen. Om antingen cisplatin eller karboplatin ges på dag 1 av topotekanbehandlingen, måste en lägre dos ges av vardera läkemedlet för att förbättra tolerabiliteten, jämfört med de doser som kan ges om platinaföreningen ges på dag 5 av topotekanbehandlingen.

När topotekan ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ 5 dagar i följd) och cisplatin ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ dag 1) gavs till 13 patienter med ovarialcancer noterades en lätt ökning av AUC (12 %, $n=9$) och C_{max} (23 %, $n=11$) dag 5. Att denna ökning skulle ha någon klinisk relevans anses osannolikt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Liksom med all cytotoxisk kemoterapi måste effektiva preventivmetoder användas, även om partnern behandlas med topotekan.

Fertila kvinnor

Topotekan har visats förorsaka embryo-fetal mortalitet och missbildningar i pre-kliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom med andra cytotoxiska läkemedel kan topotekan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotekan.

Graviditet

Om topotekan administreras under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med topotekan måste patienten informeras om de skadliga effekterna på fostret.

Amning

Topotekan är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3). Även om det inte är känt om topotekan utsöndras i modersmjölk hos människa ska amning avslutas när behandling med topotekan påbörjas.

Fertilitet

Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har iakttagits i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor (se avsnitt 5.3). Liksom för andra cytotoxiska läkemedel är dock topotekan genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på effekterna och förmåga att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon eller använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I dos-finnande studier omfattande 523 patienter med recidiverande ovarialcancer och 631 patienter med recidiverande småcellig lungcancer fann man att den dosbegränsande toxiciteten för topotekan i monoterapi var hematologisk. Toxiciteten var förutsägbar och reversibel. Det fanns inga tecken på kumulativ hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet.

Biverkningsprofilen för topotekan givet i kombination med cisplatin i kliniska prövningar för cervixcancer överensstämmer med den som setts för topotekan i monoterapi. Den generella hematologiska toxiciteten är lägre hos patienter som behandlas med topotekan i kombination med cisplatin jämfört med topotekan i monoterapi, men högre än för enbart cisplatin.

Ytterligare biverkningar sågs när topotekan gavs i kombination med cisplatin. Dessa händelser sågs dock för cisplatin i monoterapi och kan inte tillskrivas topotekan. Förskrivarinformationen för cisplatin bör studeras för att få en fullständig lista över biverkningar associerade med användning av cisplatin.

Integrerade säkerhetsdata för topotekan i monoterapi presenteras nedan.

Tabell över biverkningar

Biverkningar är listade nedan i organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), inklusive enskilda rapporter samt inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mycket vanlig: infektioner

Vanlig: sepsis¹

¹Dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlas med topotekan (se avsnitt 4.4)

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanlig: febril neutropeni
neutropeni (se Magtarmkanalen nedan)
trombocytopeni
anemi
leukopeni

Vanlig: pancytopeni

Ingen känd: svår blödning (i samband med trombocytopeni)

frekvens:

Immunsystemet

Vanlig: överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag

Sällsynt: anafylaktisk reaktion
angioneurotiskt ödem
urtikaria

Metabolism och nutrition

Mycket vanlig: anorexi (vilken kan vara allvarlig)

Andningsvägar, bröstkor och mediastinum

Sällsynt: interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)

Magtarmkanalen

Mycket vanlig: illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga)
förstoppning
buksmärtor²
mukosit

²Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4).

Lever- och gallvägar

Vanlig: hyperbilirubinemi

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanlig: alopeci

Vanlig: klåda

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanlig: feber
asteni
trötthet

Vanlig: sjukdomskänsla

Mycket sällsynt: extravasation³

³Extravasation har rapporterats i mycket sällsynta fall. Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt speciell behandling.

Incidensen för de biverkningar som listas ovan kan vara högre hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

De frekvenser som härrör till hematologiska och icke-hematologiska biverkningar som listas nedan representerar de biverkningsrapporter som anses vara relaterade/möjligen relaterade till topotekanbehandling.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologiska

Neutropeni: Allvarlig, (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) sågs hos 55 % av patienterna under behandlingskur 1, varade $\geq$ sju dagar hos 20 % av patienterna och sågs totalt hos 77 % av patienterna (39 % av behandlingarna). I samband med allvarlig neutropeni inträffade feber eller infektion hos 16 % av patienterna under behandlingskur 1, och totalt hos 23 % av patienterna (6 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var nio dagar och mediandurationen var sju dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än sju dagar vid 11 % av behandlingarna. Bland de patienter som behandlades i kliniska prövningar (inkluderande både de med allvarlig neutropeni och de som inte utvecklade allvarlig neutropeni) fick 11 % (4 % av behandlingarna) feber och 26 % (9 % av behandlingarna) infektion. Dessutom utvecklade 5 % av alla patienter som behandlades (1 % av behandlingarna) sepsis (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni: Allvarlig (trombocyter mindre än $25 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (8 % av behandlingarna); måttlig (trombocyter mellan $25,0$ och $50,0 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (15 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och mediandurationen var fem dagar. Transfusion av trombocyter gavs vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande sequelae i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

Anemi: Måttlig till allvarlig ($Hb \leq 80$ g/l) hos 37 % av patienterna (14 % av behandlingarna). Transfusion av röda blodkroppar gavs till 52 % av patienterna (21 % av behandlingarna).

Icke-hematologiska

Ofta förekommande icke-hematologiska biverkningar var av gastrointestinal typ såsom illamående (52 %), kräkningar (32 %) och diarré (18 %), förstoppning (9 %) och mukosit (14 %). Incidensen av allvarligt (grad 3 eller 4) illamående, kräkning, diarré och mukosit var 4, 3, 2 respektive 1 %.

Lätta buksmärter rapporterades också hos 4 % av patienterna.

Trötthet sågs hos ungefär 25 % och asteni hos 16 % av patienterna vid topotekanbehandling. Incidensen av allvarlig (grad 3 eller 4) trötthet och asteni var 3 respektive 3 %.

Total eller uttalad alopeci sågs hos 30 % av patienterna och partiell alopeci hos 15 %.

Andra allvarliga händelser som inträffade hos patienterna och som rapporterades som relaterade eller möjligen relaterade till topotekanbehandling var anorexi (12 %), sjukdomskänsla (3 %) och hyperbilirubinemi (1 %).

Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. I kliniska prövningar har hudutslag rapporterats hos 4 % av patienterna och klåda hos 1,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan intravenöst (upp till 10 gånger av den rekommenderade dosen) och med topotekankapslar (upp till 5 gånger av den rekommenderade dosen). De tecken och symtom som observerats vid överdosering stämde överens med de kända biverkningar som associeras med topotekan (se avsnitt 4.8). De primära komplikationerna vid överdos förväntas vara benmärgssuppression och mukosit. Dessutom har förhöjda nivåer av leverenzymmer rapporterats vid överdosering med topotekan intravenöst.

Det finns ingen känd antidot vid överdos av topotekan. Ytterligare vård ska ges efter kliniskt behov eller enligt rekommendationer från giftinformationscentral, om sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX17.

Den antineoplastiska aktiviteten hos topotekan innefattar hämning av topoisomeras-I, ett enzym direkt inblandat i DNA-replikationen eftersom det eliminerar den vridningsspänning som bildas framför den rörliga replikationsgaffeln. Topotekan hämmar topoisomeras-I genom att stabilisera det kovalenta komplexet av enzym och spjälkad DNA-kedja som är en intermediär produkt i den katalytiska mekanismen. Det cellulära resultatet av topotekans hämning av topoisomeras-I är induktion av proteinassocierade enkelsträngsbrott i DNA.

Recidiverande SCLC

I en fas III-studie (studie 478) jämfördes oralt topotekan plus bästa stödjande vård Best Supportive Care (BSC) (n = 71) med enbart BSC (n = 70) till patienter som fått recidiv efter förstahandsterapi (mediantid till progression (TTP) från förstahandsterapi: 84 dagar för oralt topotekan + BSC, 90 dagar för BSC) och för vilka ytterligare behandling med intravenös kemoterapi inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöll oralt topotekan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöll enbart BSC (log rank p = 0,0104). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöll oralt topotekan plus BSC relativt gruppen som erhöll enbart BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med topotekan + BSC var 25,9 veckor (95 % CI: 18,3; 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % CI: 11,1; 18,6) för patienter som fått enbart BSC (p=0,0104).

Patienternas egna symtomrapporter med användning av en oblindad bedömning visade en bestående trend för symtomfördel för oralt topotekan + BSC.

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotekan jämfört med intravenöst topotekan till patienter som recidiverat ≥ 90 dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (se tabell 1). Oralt och intravenöst topotekan ledde till en liknande symtomlindring hos patienter med recidiverande känslig SCLC när patienternas egen rapportering på en oblindad symtombedömningsskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

Tabell 1. Sammanfattning av överlevnad, behandlingssvar och tid till progression hos SCLC-patienter behandlade med oralt topotekan eller intravenöst topotekan

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotekan (N = 52)	Intravenöst topotekan (N = 54)	Oralt topotekan (N = 153)	Intravenöst topotekan (N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Riskkvot (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Behandlingssvar (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Skillnad i behandlingssvar (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediantid till progression (veckor) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Riskkvot (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = Konfidensintervall.

I en annan randomiserad fas III-studie som jämförde i.v. topotekan med cyklofosamid, doxorubicin och vincristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var overall response rate 24,3 % för topotekan jämfört med 18,3 % för CAV-gruppen. Mediantid till progression var jämförbar mellan de två grupperna (13,3 veckor respektive 12,3 veckor). Medianöverlevnad för de två grupperna var 25,0 respektive 24,7 veckor. Riskkvoten för överlevnad för i.v. topotekan relativt CAV var 1,04 (95 % CI: 0,78-1,40).

Response rate för topotekan i det kombinerade programmet för småcellig lungcancer (n=480) för patienter med recidiverande sjukdom med känslighet för förstahandsterapi var 20,2 %. Medianöverlevnaden var 30,3 veckor (95 % CI: 27,6; 33,4).

I en patientpopulation med refraktär SCLC (de som inte svarat på förstahandsterapi) var response rate för topotekan 4,0 %.

Cervixcancer

I en randomiserad, jämförande fas III-prövning utförd av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179) jämfördes topotekan plus cisplatin (n=147) med enbart cisplatin (n=146) som behandling av histologiskt bekräftat persistent, recidiverande eller stadium IVB cervixcancer, där botande behandling med kirurgi och/eller strålning inte ansågs lämplig. Topotekan plus cisplatin visade en statistiskt signifikant vinst i totalöverlevnad jämfört med cisplatin som monoterapi efter korrigering för interimanalyser (Log-rank p=0,033).

Tabell 2. Studieresultat för studie GOG-0179

ITT population		
	cisplatin 50 mg/m ² d.1 q21 d.	cisplatin 50 mg/m ² d.1 + topotekan 0,75 mg/m ² dx3 q21
Överlevnad (månader)	(n = 146)	(n = 147)
Median (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riskkvot (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rank p-värde	0,033	
Patienter utan tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 46)	(n = 44)
Median (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riskkvot (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patienter med tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Riskkvot (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Hos patienter (n=39) med recidiv inom 180 dagar efter kemoradioterapi med cisplatin, var medianöverlevnaden 4,6 månader (95 % CI: 2,6; 6,1) för kombinationen topotekan plus cisplatin jämfört med 4,5 månader (95 % CI: 2,9; 9,6) för dem som fick enbart cisplatin, med en riskkvot på 1,15 (0,59; 2,23). Bland dem (n=102) med recidiv efter 180 dagar var medianöverlevnaden bland dem som fick topotekan plus cisplatin 9,9 månader (95 % CI: 7; 12,6) jämfört med 6,3 månader (95 % CI: 4,9; 9,5) för dem som enbart fick cisplatin, med en riskkvot på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrisk population

Topotekan har också utvärderats i den pediatrika populationen, där dock enbart begränsade effekt- och säkerhetsdata finns tillgängliga.

I en öppen prövning på barn (n=108, åldersintervall: spädbarn till 16 år) med recidiverande eller progredierande solida tumörer gavs topotekan med en startdos på 2,0 mg/m² givet som en 30 minuters infusion i 5 dagar vilket upprepades var 3:e vecka i upp till ett år beroende på behandlingssvar. Tumörtyperna som inkluderades var Ewings sarkom/primitiv neuroektodermal tumör, neuroblastom, osteoblastom och rabdomyosarkom. Antitumoral aktivitet kunde främst visas hos patienter med neuroblastom. Topotekans toxicitet hos pediatrika patienter med recidiverande och refraktära solida tumörer liknade den som historiskt setts hos vuxna patienter. I denna studie erhöll 46 patienter (43 %) G-CSF under 192 (42,1 %) behandlingar; 65 (60 %) fick transfusion med röda blodkroppar och 50 (46 %) fick trombocyter under 139 respektive 159 behandlingar (30,5 % och 34,5 %). Baserat på dosbegränsande toxicitet med myelosuppression låg den maximalt tolererbara dosen (MTD) vid 2,0 mg/m²/dygn med G-CSF och 1,4 mg/m²/dygn utan G-CSF i en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter med refraktära solida tumörer (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av topotekan med doser på 0,5 till 1,5 mg/m², givet som en 30 minuters infusion dagligen i fem dagar, visade topotekan hög plasmaclearance på 62 l/h (SD 22), vilket motsvarar cirka 2/3 av leverblodflödet. Topotekan hade också hög distributionsvolym, cirka 132 l, (SD 57) samt en relativt kort halveringstid på 2-3 timmar. En jämförelse av farmakokinetiska parametrar visade ingen förändring i farmakokinetiken under de 5 doseringsdagarna. Ytan under kurvan ökade ungefär i proportion till dosen. Det sker en liten eller ingen ackumulering av topotekan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av PK efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotekan till plasmaproteiner är låg (35 %) och distribuerades nästintill homogent mellan blodkroppar och plasma.

Topotekans elimination har endast delvis utretts hos människa. En viktig elimineringsväg för topotekan är hydrolys av laktonringen så att ett karboxylat med öppen ring bildas.

Metabolism utgör < 10 % av elimineringen av topotekan. En N-desmetylm metabolit, som visade motsvarande eller mindre aktivitet än modersubstansen i ett cellbaserat test, har återfunnits i urin, plasma och feces. Medelvärde för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans var mindre än 10 % för både totalt topotekan och topotekanlakton. En O-glukuronideringsmetabolit av topotekan och N-desmetyltopotekan har identifierats i urinen.

Efter 5 dagliga doser av topotekan kunde totalt 71 till 76 % av den administrerade i.v.-dosen återfinnas som läkemedelsrelaterat material. Cirka 51 % utsöndrades som totalt topotekan och 3 % utsöndrades som N-desmetyltopotekan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotekan utgjorde 18 % medan N-desmetyltopotekan eliminerades fekal till 1,7 %. Totalt utgjorde N-desmetylm metaboliten i medeltal mindre än 7 % (4-9 %) av totalt läkemedelsrelaterat material i urin och feces. Topotekan-O-glukuronid och N-desmetyltopotekan-O-glukuronid i urinen var mindre än 2,0 %.

In vitro-data med humana levermikrosomer tyder på att små mängder N-desmetylerat topotekan bildas. *In vitro* hämmar topotekan varken P450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A, eller de cytosoliska enzymerna dihydropyrimidin eller xantinoxidas.

Topotekans clearance var lägre på dag 5 jämfört med dag 1 (19,1 l/h/m² jämfört med 21,3 l/h/m² (n = 9)) när det gavs tillsammans med cisplatin (cisplatin dag 1, topotekan dag 1 till 5) (se avsnitt 4.5).

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) minskade till ungefär 67 % jämfört med en kontrollgrupp av patienter. Halveringstiden för topotekan ökade med ungefär 30 % men ingen tydlig förändring av distributionsvolymen sågs. Plasmaclearance för totala topotekan (aktiv och inaktiv form) hos patienter med nedsatt leverfunktion minskade bara med ungefär 10 % jämfört med kontrollgruppen.

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 41-60 ml/min) minskade till ungefär 67 % jämfört med kontrollgruppens patienter. Distributionsvolymen var något lägre och

därmed ökade halveringstiden med endast 14 %. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion reducerades plasmaclearance till 34 % av värdet hos kontrollpatienter. Den genomsnittliga halveringstiden ökade från 1,9 timmar till 4,9 timmar.

I en populationsstudie hade ett antal faktorer såsom ålder, vikt och ascites ingen signifikant effekt på clearance för totala topotekan (aktiv och inaktiv form).

Pediatric

Topotekans farmakokinetik utvärderades i två studier med topotekan givet som en 30-minuters infusion under 5 dagar. I ena studien studerades dosintervallet 1,4 mg/m² till 2,4 mg/m² hos barn (i åldrarna 2 till 12 år, n=18), ungdomar (i åldrarna 12 till 16 år, n=9) och unga vuxna (i åldrarna 16 till 21 år, n=9) med behandlingsresistenta solida tumörer. I den andra studien studerades dosintervallet 2,0 mg/m² till 5,2 mg/m² hos barn (n=8), ungdomar (n=3) och unga vuxna (n=3) med leukemi. I dessa studier sågs inga uppenbara skillnader mellan topotekans farmakokinetik hos barn, ungdomar och unga vuxna patienter med solida tumörer eller leukemi. Data är dock alltför begränsade för att kunna dra några definitiva slutsatser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Till följd av verkningsmekanismen är topotekan genotoxiskt för mammalieceller (lymfoceller hos möss och humana lymfocyter) *in vitro* samt benmärgsceller hos möss *in vivo*. Topotekan visades också orsaka embryo-fetal mortalitet givet till råttor och kanin.

I studier av reproduktivitetstoxicitet med topotekan hos råttor sågs ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet. Hos honor iaktogs dock superovulation och något ökad pre-implantationsförlust.

Den karcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Vinsyra (E334)
Natriumhydroxid
Saltsyra (E507)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska
3 år.

Beredda och utspädda lösningar

Koncentratets kemiska och fysikaliska stabilitet har visats för 24 timmar vid 25°C ± 2°C vid normala ljusbetingelser, och för 24 timmar vid 2°C till 8°C i skydd från ljus.

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos lösningen **efter spädning** av koncentratet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion har visats för 4 timmar vid 25°C ± 2°C vid normala ljusbetingelser. Koncentraten som testades förvarades i 12 timmar respektive 24 timmar vid 25°C ± 2°C efter beredning och späddes därefter ut.

Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållandena före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för färdigberedd och utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinliga injektionsflaskor (5 ml) av glas typ I med grå bromobutylpropp och aluminiumförlutning med avtagbar plastkapsyl. Varje injektionsflaska innehåller 1 mg topotekan. Varje injektionsflaska är omsluten av en skyddande film.

Topotecan Actavis tillhandahålls i kartonger som innehåller 1 injektionsflaska och 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Topotecan Actavis 1 mg, injektionsflaskor, ska beredas med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor. Det klara koncentratet är svagt gulfärgat och ger 1 mg topotekan per ml, då Topotecan Actavis innehåller 10 % överfyllnad. Ytterligare spädning av den beredda lösningen med lämplig volym av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller glukoslösning för infusion 50 mg/ml (5 %) krävs för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

Det normala tillvägagångssättet ska tillämpas för korrekt hantering och kassering av cytostatika, nämligen:

1. Beredning och utspädning av läkemedlet måste utföras av tränad personal.
2. Beredningen ska utföras på avsedd plats under aseptiska betingelser.
3. Lämpliga skyddshandskar för engångsbruk, skyddsglasögon, skyddskläder och mask ska bäras.
4. Försiktighetsåtgärder ska iakttagas för att undvika att läkemedlet oavsiktligt kommer i kontakt med ögonen. Vid kontakt med ögonen, skölj med stora mängder vatten. Kontakta därefter läkare för en medicinsk bedömning.
5. Vid hudkontakt, tvätta området grundligt med stora mängder vatten. Tvätta alltid händerna efter avlägsnande av skyddshandskar.
6. Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
7. Adekvat omlärdertagande och försiktighetsåtgärder ska iakttagas vid hantering av avfall (injektionsnålar, kanyler etc.) som används vid beredning och/eller spädning av cytostatika. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som riskerar avfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora kvantiteter vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 juli 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 6 juni 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Actavis 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 4 mg topotekan (som hydroklorid).
Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 1 mg topotekan.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller 2,07 mg (0,09 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Gult frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topotekan som monoterapi är indicerat för behandling av patienter med recidiverande småcellig lungcancer (SCLC) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämpligt (se avsnitt 5.1).

Topotekan i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med cervixcancer som recidiverat efter strålbehandling och för patienter i sjukdomsstadium IVB. Patienter som tidigare exponerats för cisplatin behöver en behandlingsfri period för att kombinationsbehandlingen ska vara berättigad (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Användningen av topotekan ska begränsas till avdelningar som är specialiserade på administrering av cytostatika och ska endast ges under ledning av läkare som har erfarenhet av kemoterapibehandling (se avsnitt 6.6).

Dosering

Vid användning tillsammans med cisplatin ska hela förskrivarinformationen för cisplatin beaktas.

Före den första behandlingskuren med topotekan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och ett trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ och ett hemoglobinvärde på $\geq 90 g/l$ (efter blodtransfusion om så erfordras).

Småcellig lungcancer

Initial dosering

Den rekommenderade topotekandosen är $1,5 mg/m^2$ kroppsytta/dygn, given som intravenös infusion under 30 minuter en gång dagligen under fem på varandra följande dagar med tre veckors intervall

mellan starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortsätta tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fortsatt dosering

Topotekan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytantalet $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivån ≥ 90 g/l (efter blodtransfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotekan med andra läkemedel (t ex G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, eller som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten på grund av neutropeni ska dosen reduceras med $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ till $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ (eller därefter om så krävs ned till $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska prövningar avbröts topotekanbehandlingen om dosen reducerats till $1,0 \text{ mg/m}^2$ och ytterligare dosreducering var nödvändig för att hantera biverkningarna.

Cervixcancer

Initial dosering

Den rekommenderade dosen av topotekan är $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ givet som en 30 minuters intravenös infusion dagligen på dag 1, 2 och 3. Cisplatin ges som en intravenös infusion på dag 1 med dosen $50 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$, efter topotekandosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i sex omgångar eller till progredierande sjukdom.

Fortsatt dosering

Topotekan ska ej ges igen förrän neutrofilantalet är högre än eller lika med $1,5 \times 10^9/l$, trombocytantalet är högre än eller lika med $100 \times 10^9/l$, och hemoglobinnivån är högre än eller lika med 90 g/l (efter transfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotekan med andra läkemedel (t ex G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal mindre än $0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, eller får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten på grund av neutropeni, ska dosen reduceras med 20 % till $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ för de följande behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (småcellig lungcancer)

Det finns inte tillräckligt med data för att ge en rekommendation för patienter med kreatininclearance < 20 ml/min. Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den rekommenderade monoterapidosen av topotekan till patienter med småcellig lungcancer och ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ under fem dagar i följd.

Kombinationsterapi (cervixcancer)

I kliniska studier har behandling med topotekan i kombination med cisplatin för behandling av cervixcancer bara inletts hos patienter med serumkreatinin mindre eller lika med 1,5 mg/dl. Om serumkreatinin överstiger 1,5 mg/dl under kombinationsterapi med topotekan/cisplatin, rekommenderas att anvisningar om dosreduktion eller utsättning av cisplatin eftersöks i cisplatinets förskrivarinformation.

Om cisplatin sätts ut, så finns det otillräckliga data för fortsatt monoterapi med topotekan till patienter med cervixcancer.

Pediatrik population

Erfarenheten från behandling av barn är begränsad, därför kan inte några rekommendationer angående behandling av barn med Topotecan Actavis inte ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringsätt

Topotecan Actavis är avsett för intravenös infusion efter beredning och utspädning. Läkemedlet måste lösas upp och spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Beredning och utspädning av läkemedlet måste utföras av utbildad personal. Beredningen ska utföras på avsedd plats under aseptiska betingelser. Lämpliga skyddshandskar för engångsbruk, skyddsglasögon, skyddskläder och mask ska bäras. Försiktighetsåtgärder ska iakttas för att undvika att läkemedlet oavsiktligt kommer i kontakt med ögonen. Vid kontakt med ögonen, skölj med stora mängder vatten. Kontakta därefter läkare för en medicinsk bedömning. Vid hudkontakt, tvätta området grundligt med stora mängder vatten. Tvätta alltid händerna efter avslagsnande av skyddshandskar.

Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.

4.3 Kontraindikationer

Topotekan är kontraindicerat till patienter som

- tidigare reagerat med allvarliga överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- ammar (se avsnitt 4.6)
- redan innan första kuren påbörjas har en allvarlig benmärgsdepression med neutrofilantal $<1,5 \times 10^9/l$ vid baseline och/eller trombocytantal $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

Den hematologiska toxiciteten är dosrelaterad och fullständig räkning av blodkroppar inklusive trombocyter ska göras regelbundet (se avsnitt 4.2).

Liksom för andra cytotoxiska läkemedel kan topotekan orsaka allvarlig myelosuppression. Myelosuppression utmärkande i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.8).

Topotekaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska prövningar med topotekan. Hos patienter med feber, neutropeni och symptom överensstämmande med buksmärta ska eventualiteten för neutropen kolit beaktas.

Topotekan har förknippats med rapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD), i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare interstitiell lungsjukdom, lungfibros, lungcancer, exponering av thorax för strålning och användning av lungtoxiska läkemedel och/eller kolonistimulerande faktorer. Patienter bör övervakas med avseende på pulmonära symptom som tyder på ILD (t ex hosta, feber, dyspné, och/eller syrebrist) och behandlingen med topotekan ska avbrytas om ny diagnos av interstitiell lungsjukdom bekräftas.

Topotekan som monoterapi och topotekan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av topotekan t ex när patienter som har en ökad risk för tumörblödning är aktuella för behandling.

Som förväntat har patienter med dålig allmänstatus (PS>1) en lägre response rate och en ökad frekvens av komplikationer såsom feber, infektion och sepsis (se avsnitt 4.8). Noggrann bedömning av allmänstatus när behandling ges är viktigt för att säkerställa att patienten inte har försämrat sin allmänstatus till klass 3.

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotekan till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min) eller allvarligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund av cirros. Topotekan rekommenderas ej för användning till dessa patientgrupper.

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m² intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Topotekan hämmar inte humana P450-enzym (se avsnitt 5.2). I en intravenös populationsstudie föreföll inte samtidig administrering av granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken för totala topotekan (aktiv och inaktiv form).

När topotekan kombineras med annan kemoterapi kan doserna av vardera läkemedlet behöva reduceras för att förbättra tolerabiliteten. Vid kombination med platinaföreningar ses dock en klart sekvensberoende interaktion beroende på om platinaföreningen ges på dag 1 eller 5 av topotekanbehandlingen. Om antingen cisplatin eller karboplatin ges på dag 1 av topotekanbehandlingen, måste en lägre dos ges av vardera läkemedlet för att förbättra tolerabiliteten, jämfört med de doser som kan ges om platinaföreningen ges på dag 5 av topotekanbehandlingen.

När topotekan (0,75 mg/m²/dygn 5 dagar i följd) och cisplatin (60 mg/m²/dygn dag 1) gavs till 13 patienter med ovarialcancer noterades en lätt ökning av AUC (12 %, n=9) och C_{max} (23%, n=11) dag 5. Att denna ökning skulle ha någon klinisk relevans anses osannolikt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Liksom med all cytotoxisk kemoterapi måste effektiva preventivmetoder användas, även om partnern behandlas med topotekan.

Fertila kvinnor

Topotekan har visats förorsaka embryo-fetal mortalitet och missbildningar i pre-kliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom med andra cytotoxiska läkemedel kan topotekan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotekan.

Graviditet

Om topotekan administreras under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med topotekan måste patienten informeras om de skadliga effekterna på fostret.

Amning

Topotekan är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3). Även om det inte är känt om topotekan utsöndras i modersmjölk hos människa ska amning avslutas när behandling med topotekan påbörjas.

Fertilitet

Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har iakttagits i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor (se avsnitt 5.3). Liksom för andra cytotoxiska läkemedel är dock topotekan genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på effekterna och förmåga att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon eller använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I dos-finnande studier omfattande 523 patienter med recidiverande ovarialcancer och 631 patienter med recidiverande småcellig lungcancer fann man att den dosbegränsande toxiciteten för topotekan i monoterapi var hematologisk. Toxiciteten var förutsägbar och reversibel. Det fanns inga tecken på kumulativ hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet.

Biverkningsprofilen för topotekan givet i kombination med cisplatin i kliniska prövningar för cervixcancer överensstämmer med den som setts för topotekan i monoterapi. Den generella hematologiska toxiciteten är lägre hos patienter som behandlas med topotekan i kombination med cisplatin jämfört med topotekan i monoterapi, men högre än för enbart cisplatin.

Ytterligare biverkningar sågs när topotekan gavs i kombination med cisplatin. Dessa händelser sågs dock för cisplatin i monoterapi och kan inte tillskrivas topotekan. Förskrivarinformationen för cisplatin bör studeras för att få en fullständig lista över biverkningar associerade med användning av cisplatin.

Integrerade säkerhetsdata för topotekan i monoterapi presenteras nedan.

Tabell över biverkningar

Biverkningar är listade nedan i organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), inklusive enskilda rapporter samt inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mycket vanlig: infektioner

Vanlig: sepsis¹

¹Dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlas med topotekan (se avsnitt 4.4)

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanlig: febril neutropeni
neutropeni (se magtarmkanalen nedan)
trombocytopeni
anemi
leukopeni

Vanlig: pancytopeni

Ingen känd: svår blödning (i samband med trombocytopeni)

frekvens:

Immunsystemet

Vanlig: överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag

Sällsynt: anafylaktisk reaktion
angioneurotiskt ödem
urtikaria

Metabolism och nutrition

Mycket vanlig: anorexi (vilken kan vara allvarlig)

Andningsvägar, bröstkor och mediastinum

Sällsynt: interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)

Magtarmkanalen

Mycket vanlig: illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga)
förstoppning
buksmärta²
mukosit

²Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4).

Lever- och gallvägar

Vanlig: hyperbilirubinemi

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanlig: alopeci

Vanlig: klåda

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanlig: feber
asteni
trötthet

Vanlig: sjukdomskänsla

Mycket sällsynt: extravasation³

³Extravasation har rapporterats i mycket sällsynta fall. Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt speciell behandling.

Incidensen för de biverkningar som listas ovan kan vara högre hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

De frekvenser som härrör till hematologiska och icke-hematologiska biverkningar som listas nedan representerar de biverkningsrapporter som anses vara relaterade/möjligen relaterade till topotekanbehandling.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologiska

Neutropeni: Allvarlig, (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) sågs hos 55 % av patienterna under behandlingskur 1, varade $\geq$ sju dagar hos 20 % av patienterna och sågs totalt hos 77 % av patienterna (39 % av behandlingarna). I samband med allvarlig neutropeni inträffade feber eller infektion hos 16 % av patienterna under behandlingskur 1, och totalt hos 23 % av patienterna (6 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var nio dagar och mediandurationen var sju dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än sju dagar vid 11 % av behandlingarna. Bland de patienter som behandlades i kliniska prövningar (inkluderande både de med allvarlig neutropeni och de som inte utvecklade allvarlig neutropeni) fick 11 % (4 % av behandlingarna) feber och 26 % (9 % av behandlingarna) infektion. Dessutom utvecklade 5 % av alla patienter som behandlades (1 % av behandlingarna) sepsis (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni: Allvarlig (trombocyter mindre än $25 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (8 % av behandlingarna); måttlig (trombocyter mellan $25,0$ och $50,0 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (15 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och mediandurationen var fem dagar. Transfusion av trombocyter gavs vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande sequelae i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

Anemi: Måttlig till allvarlig ($Hb \leq 80$ g/l) hos 37 % av patienterna (14 % av behandlingarna). Transfusion av röda blodkroppar gavs till 52 % av patienterna (21 % av behandlingarna).

Icke-hematologiska

Ofta förekommande icke-hematologiska biverkningar var av gastrointestinal typ såsom illamående (52 %), kräkningar (32 %) och diarré (18 %), förstoppning (9 %) och mukosit (14 %). Incidensen av allvarligt (grad 3 eller 4) illamående, kräkning, diarré och mukosit var 4, 3, 2 respektive 1 %.

Lätta buksmärtor rapporterades också hos 4 % av patienterna.

Trötthet sågs hos ungefär 25 % och asteni hos 16 % av patienterna vid topotekanbehandling. Incidensen av allvarlig (grad 3 eller 4) trötthet och asteni var 3 respektive 3 %.

Total eller uttalad alopeci sågs hos 30 % av patienterna och partiell alopeci hos 15 %.

Andra allvarliga händelser som inträffade hos patienterna och som rapporterades som relaterade eller möjligen relaterade till topotekanbehandling var anorexi (12 %), sjukdomskänsla (3 %) och hyperbilirubinemi (1 %).

Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. I kliniska prövningar har hudutslag rapporterats hos 4 % av patienterna och klåda hos 1,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan intravenöst (upp till 10 gånger av den rekommenderade dosen) och med topotekankapslar (upp till 5 gånger av den rekommenderade dosen). De tecken och symtom som observerats vid överdosering stämde överens med de kända biverkningar som associeras med topotekan (se avsnitt 4.8). De primära komplikationerna vid överdos förväntas vara benmärgssuppression och mukosit. Dessutom har förhöjda nivåer av leverenzymmer rapporterats vid överdosering med topotekan intravenöst.

Det finns ingen känd antidot vid överdos av topotekan. Ytterligare vård ska ges efter kliniskt behov eller enligt rekommendationer från giftinformationscentral, om sådan finns.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX17.

Den antineoplastiska aktiviteten hos topotekan innefattar hämning av topoisomeras-I, ett enzym direkt inblandat i DNA-replikationen eftersom det eliminerar den vridningsspänning som bildas framför den rörliga replikationsgaffeln. Topotekan hämmar topoisomeras-I genom att stabilisera det kovalenta komplexet av enzym och spjälkad DNA-kedja som är en intermediär produkt i den katalytiska mekanismen. Det cellulära resultatet av topotekans hämning av topoisomeras-I är induktion av proteinassocierade enkelsträngsbrott i DNA.

Recidiverande SCLC

I en fas III-studie (studie 478) jämfördes oralt topotekan plus bästa stödjande vård Best Supportive Care (BSC) (n = 71) med enbart BSC (n = 70) till patienter som fått recidiv efter förstahandsterapi (mediantid till progression (TTP) från förstahandsterapi: 84 dagar för oralt topotekan + BSC, 90 dagar för BSC) och för vilka ytterligare behandling med intravenös kemoterapi inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöll oralt topotekan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöll enbart BSC (log rank p = 0,0004). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöll oralt topotekan plus BSC relativt gruppen som erhöll enbart BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med topotekan + BSC var 25,9 veckor (95 % CI: 18,3; 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % CI: 11,1; 18,6) för patienter som fått enbart BSC (p=0,0104).

Patienternas egna symtomrapporter med användning av en oblandad bedömning visade en bestående trend för symtomfördel för oralt topotekan + BSC.

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotekan jämfört med intravenöst topotekan till patienter som recidiverat ≥ 90 dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (se tabell 1). Oralt och intravenöst topotekan ledde till en liknande symtomlindring hos patienter med recidiverande känslig SCLC när patienternas egen rapportering på en oblandad symtombedömningsskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

Tabell 1. Sammanfattning av överlevnad, behandlingssvar och tid till progression hos SCLC-patienter behandlade med oralt topotekan eller intravenöst topotekan

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Riskkvot (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Behandlingssvar (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Skillnad i behandlingssvar (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediantid till progression (veckor) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Riskkvot (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = Konfidensintervall.

I en annan randomiserad fas III-studie som jämförde i.v. topotekan med cyklofosamid, doxorubicin och vincristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var overall response rate 24,3 % för topotekan jämfört med 18,3 % för CAV-gruppen. Mediantid till progression var jämförbar mellan de två grupperna (13,3 veckor respektive 12,3 veckor). Medianöverlevnad för de två grupperna var 25,0 respektive 24,7 veckor. Riskkvoten för överlevnad för i.v. topotekan relativt CAV var 1,04 (95 % CI: 0,78-1,40).

Response rate för topotekan i det kombinerade programmet för småcellig lungcancer (n=480) för patienter med recidiverande sjukdom med känslighet för förstahandsterapi var 20,2 %. Medianöverlevnaden var 30,3 veckor (95 % CI: 27,6; 33,4).

I en patientpopulation med refraktär SCLC (de som inte svarat på förstahandsterapi) var response rate för topotekan 4,0 %.

Cervixcancer

I en randomiserad, jämförande fas III-prövning utförd av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179) jämfördes topotekan plus cisplatin (n=147) med enbart cisplatin (n=146) som behandling av histologiskt bekräftat persistent, recidiverande eller stadium IVB cervixcancer, där botande behandling med kirurgi och/eller strålning inte ansågs lämplig. Topotekan plus cisplatin visade en statistiskt signifikant vinst i totalöverlevnad jämfört med cisplatin som monoterapi efter korrigering för interimanalyser (Log-rank p=0,033).

Tabell 2. Studieresultat för studie GOG-0179

ITT population		
	cisplatin 50 mg/m ² d.1 q21 d.	cisplatin 50 mg/m ² d.1 + topotekan 0,75 mg/ m ² dx3 q21
Överlevnad (månader)	(n = 146)	(n = 147)
Median (95 % CI)	9,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riskkvot (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rank p-värde	0,033	
Patienter utan tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 46)	(n = 44)
Median (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riskkvot (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patienter med tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	cisplatin	topotekan/cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Riskkvot (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Hos patienter (n=39) med recidiv inom 180 dagar efter kemoradioterapi med cisplatin, var medianöverlevnaden 4,6 månader (95 % CI: 2,6; 6,1) för kombinationen topotekan plus cisplatin jämfört med 4,5 månader (95 % CI: 2,9; 9,6) för dem som fick enbart cisplatin, med en riskkvot på 1,15 (0,59; 2,23). Bland dem (n=102) med recidiv efter 180 dagar var medianöverlevnaden bland dem som fick topotekan plus cisplatin 9,9 månader (95 % CI: 7; 12,6) jämfört med 6,3 månader (95 % CI: 4,9; 9,5) för dem som enbart fick cisplatin, med en riskkvot på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrisk population

Topotekan har också utvärderats i den pediatrika populationen, där dock enbart begränsade effekt- och säkerhetsdata finns tillgängliga.

I en öppen prövning på barn (n=108, åldersintervall: spädbarn till 16 år) med recidiverande eller progredierande solida tumörer gavs topotekan med en startdos på 2,0 mg/m² givet som en 30 minuters infusion i 5 dagar vilket upprepades var 3:e vecka i upp till ett år beroende på behandlingssvar. Tumörtyperna som inkluderades var Ewings sarkom/primitiv neuroektodermal tumör, neuroblastom, osteoblastom och rabdomyosarkom. Antitumoral aktivitet kunde främst visas hos patienter med neuroblastom. Topotekans toxicitet hos pediatrika patienter med recidiverande och refraktära solida tumörer liknade den som historiskt setts hos vuxna patienter. I denna studie erhöll 46 patienter (43 %) G-CSF under 192 (42,1 %) behandlingar; 65 (60 %) fick transfusion med röda blodkroppar och 50 (46 %) fick trombocyter under 139 respektive 159 behandlingar (30,5 % och 34,5 %). Baserat på dosbegränsande toxicitet med myelosuppression låg den maximalt tolererbara dosen (MTD) vid 2,0 mg/m²/dygn med G-CSF och 1,4 mg/m²/dygn utan G-CSF i en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter med refraktära solida tumörer (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av topotekan med doser på 0,5 till 1,5 mg/m², givet som en 30 minuters infusion dagligen i fem dagar, visade topotekan hög plasmaclearance på 62 l/h (SD 22), vilket motsvarar cirka 2/3 av leverblodflödet. Topotekan hade också hög distributionsvolym, cirka 132 l, (SD 57) samt en relativt kort halveringstid på 2-3 timmar. En jämförelse av farmakokinetiska parametrar visade ingen förändring i farmakokinetiken under de 5 doseringsdagarna. Ytan under kurvan ökade ungefär i proportion till dosen. Det sker en liten eller ingen ackumulering av topotekan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av PK efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotekan till plasma proteiner är låg (35 %) och distribuerades nästintill homogent mellan blodkroppar och plasma.

Topotekans elimination har endast delvis utretts hos människa. En viktig elimineringsväg för topotekan är hydrolys av laktonringen så att ett karboxylat med öppen ring bildas.

Metabolism utgör < 10 % av elimineringen av topotekan. En N-desmetylm metabolit, som visade motsvarande eller mindre aktivitet än modersubstansen i ett cellbaserat test, har återfunnits i urin, plasma och feces. Medelvärde för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans var mindre än 10 % för både totalt topotekan och topotekanlakton. En O-glukuronideringsmetabolit av topotekan och N-desmetyltopotekan har identifierats i urinen.

Efter 5 dagliga doser av topotekan kunde totalt 71 till 76 % av den administrerade i.v.-dosen återfinnas som läkemedelsrelaterat material. Cirka 51 % utsöndrades som totalt topotekan och 3 % utsöndrades som N-desmetyltopotekan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotekan utgjorde 18 % medan N-desmetyltopotekan eliminerades fekal till 1,7 %. Totalt utgjorde N-desmetylm metaboliten i medeltal mindre än 7 % (4-9 %) av totalt läkemedelsrelaterat material i urin och feces. Topotekan-O-glukuronid och N-desmetyltopotekan-O-glukuronid i urinen var mindre än 2,0 %.

In vitro-data med humana levermikrosomer tyder på att små mängder N-desmetylerat topotekan bildas. *In vitro* hämmar topotekan varken P450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A, eller de cytosoliska enzymerna dihydropyrimidin eller xantinoxidase.

Topotekans clearance var lägre på dag 5 jämfört med dag 1 (19,1 l/h/m² jämfört med 21,3 l/h/m² (n = 9)) när det gavs tillsammans med cisplatin (cisplatin dag 1, topotekan dag 1 till 5) (se avsnitt 4.5).

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) minskade till ungefär 67 % jämfört med en kontrollgrupp av patienter. Halveringstiden för topotekan ökade med ungefär 30 % men ingen tydlig förändring av distributionsvolymen sågs. Plasmaclearance för totala topotekan (aktiv och inaktiv form) hos patienter med nedsatt leverfunktion minskade bara med ungefär 10 % jämfört med kontrollgruppen.

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 41-60 ml/min) minskade till ungefär 67 % jämfört med kontrollgruppens patienter. Distributionsvolymen var något lägre och därmed ökade halveringstiden med endast 14 %. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion reducerades plasmaclearance till 34 % av värdet hos kontrollpatienter. Den genomsnittliga halveringstiden ökade från 1,9 timmar till 4,9 timmar.

I en populationsstudie hade ett antal faktorer såsom ålder, vikt och ascites ingen signifikant effekt på clearance för totala topotekan (aktiv och inaktiv form).

Pediatric

Topotekans farmakokinetik utvärderades i två studier med topotekan givet som en 30-minuters infusion under 5 dagar. I ena studien studerades dosintervallet 1,4 mg/m² till 2,4 mg/m² hos barn (i åldrarna 2 till 12 år, n=18), ungdomar (i åldrarna 12 till 16 år, n=9) och unga vuxna (i åldrarna 16 till 21 år, n=9) med behandlingsresistenta solida tumörer. I den andra studien studerades dosintervallet 2,0 mg/m² till 5,2 mg/m² hos barn (n=8), ungdomar (n=3) och unga vuxna (n=3) med leukemi. I dessa studier sågs inga uppenbara skillnader mellan topotekans farmakokinetik hos barn, ungdomar och unga vuxna patienter med solida tumörer eller leukemi. Data är dock alltför begränsade för att kunna dra några definitiva slutsatser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Till följd av verkningsmekanismen är topotekan genotoxiskt för mammaceller (lymfoceller hos möss och humana lymfocyter) *in vitro* samt benmärgsceller hos möss *in vivo*. Topotekan visades också orsaka embryo-fetal mortalitet givet till råttor och kanin.

I studier av reproduktivitetstoxicitet med topotekan hos råttor sågs ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet. Hos honor iakttogs dock superovulation och något ökad pre-implantationsförlust.

Den karcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Vinsyra (E334)
Natriumhydroxid
Saltsyra (E507)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska
3 år.

Beredda och utspädda lösningar

Koncentratets kemiska och fysikaliska stabilitet har visats för 24 timmar vid 25°C ± 2°C vid normala ljusbetingelser, och för 24 timmar vid 2°C till 8°C i skydd från ljus.

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos lösningen **efter spädning** av koncentratet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion har visats för 4 timmar vid 25°C ± 2°C vid normala ljusbetingelser. Koncentraten som testades förvarades i 12 timmar respektive 24 timmar vid 25°C ± 2°C efter beredning och späddes därefter ut.

Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållandena före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för färdigberedd och utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinliga injektionsflaskor (8 ml) av glas (typ I) med grå bromobutylpropp och aluminiumförslutning med avtagbar plastkapsyl. Varje injektionsflaska innehåller 4 mg topotekan. Varje injektionsflaska är omsluten av en skyddande film.

Topotecan Actavis tillhandahålls i kartonger som innehåller 1 injektionsflaska och 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Topotecan Actavis 4 mg, injektionsflaskor, ska beredas med 4 ml vatten för injektionsvätskor. Det klara koncentratet är svagt gulfärgat och ger 1 mg topotekan per ml. Ytterligare spädning av den beredda lösningen med lämplig volym av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller glukoslösning för infusion 50 mg/ml (5 %) krävs för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml.

Det normala tillvägagångssättet ska tillämpas för korrekt hantering och kassering av cytostatika, nämligen:

1. Beredning och utspädning av läkemedlet måste utföras av tränad personal.
2. Beredningen ska utföras på avsedd plats under aseptiska betingelser.
3. Lämpliga skyddshandskar för engångsbruk, skyddsglasögon, skyddskläder och mask ska bäras.
4. Försiktighetsåtgärder ska iakttas för att undvika att läkemedlet oavsiktligt kommer i kontakt med ögonen. Vid kontakt med ögonen, skölj med stora mängder vatten. Kontakta därefter läkare för en medicinsk bedömning.
5. Vid hudkontakt, tvätta området grundligt med stora mängder vatten. Tvätta alltid händerna efter avlägsnande av skyddshandskar.
6. Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
7. Adekvat omhändertagande och försiktighetsåtgärder ska iakttas vid hantering av avfall (injektionssprutor, kanyler etc.) som används vid beredning och/eller spädning av cytostatika. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora kvantiteter vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 juli 2009

Datum för den första förnyelsen: 6 juni 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EC och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDET**

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Topotecan Actavis 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid). Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 1 mg topotekan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller mannitol (E421), vinsyra (E334), saltsyra (E507) och natriumhydroxid. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSSFÖRLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 x 1 mg injektionsflaska
5 x 1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning som infusion, efter beredning och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum, särskilda anvisningar för hantering (se bipacksedel).
Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjordur
Island

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

<Braille krävs ej>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Injektionsflaska****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Topotecan Actavis 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 mg

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Topotecan Actavis 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 4 mg topotekan (som hydroklorid).
Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 1 mg topotekan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller mannitol (E421), vinsyra (E334), saltsyra (E507) och natriumhydroxid. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSSFÖRLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
1 x 4 mg injektionsflaska
5 x 4 mg injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning som infusion, efter beredning och spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum, särskilda anvisningar för hantering (se bipacksedel).
Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjordur
Island

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

EXP

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

<Braille krävs ej>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Injektionsflaska****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Topotecan Actavis 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

4 mg

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Topotecan Actavis 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
Topotecan Actavis 4 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Topotecan Actavis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Topotecan Actavis
3. Hur du använder Topotecan Actavis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Topotecan Actavis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Topotecan Actavis är och vad det används för

Topotecan Actavis innehåller den aktiva substansen topotekan som hjälper till att förstöra tumörer.

Topotecan Actavis används för att behandla:

- småcellig lungcancer som har återkommit efter kemoterapi.
- långt framskriden livmoderhalscancer där behandling med kirurgi eller strålbehandling inte är möjlig. För behandling av livmoderhalscancer ges Topotecan Actavis i kombination med läkemedel som innehåller cisplatin.

2. Vad du behöver veta innan du använder Topotecan Actavis

Använd inte Topotecan Actavis

- om du är allergisk mot topotekan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du ammar. Du ska sluta amma innan behandling påbörjas med Topotecan Actavis;
- om dina blodvärden är för låga.

Berätta för din läkare om du tror att något av detta stämmer in på dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Topotecan Actavis:

- om du har några njurproblem. Din dos av Topotecan Actavis måste då kanske justeras. Topotecan Actavis ska inte användas vid allvarligt nedsatt njurfunktion;
- om du har leverproblem. Topotecan Actavis ska inte användas vid allvarlig nedsatt leverfunktion;
- om du har lunginflammation med tecken som hosta, feber och andningssvårigheter, se även avsnitt 4 "Eventuella biverkningar".

Topotecan Actavis kan orsaka en minskning av antalet koagulerande celler (blodplättar). Detta kan leda till större blödningar från relativt små sår såsom små skärsår. I sällsynta fall kan detta leda till allvarliga blödningar (hemorragi). Tala med din läkare för att få råd om hur du kan minimera blödningsrisken.

Förekomsten av biverkningar är mer vanlig hos patienter med nedsatt allmäntillstånd. Läkaren kommer att göra en generell hälsoundersökning under behandlingen. Informera din läkare om du får feber, infektion eller mår dåligt.

Användning för barn och ungdomar

Behandling av barn och ungdomar rekommenderas ej, då erfarenheten är begränsad.

Andra läkemedel och Topotecan Actavis

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Topotecan Actavis ska inte användas av gravida kvinnor, om det inte är klart nödvändigt. Om du är gravid eller misstänker att du är gravid, tala med din läkare omedelbart.

Effektiva preventivmedel ska användas under behandling för att undvika graviditet/faderskap. Rådfråga din läkare.

Patienter som är oroliga över sin fertilitet ska fråga sin läkare om rådgivning angående fertilitet och familjeplaneringsalternativ innan behandling påbörjas.

Du får inte amma om du behandlas med Topotecan Actavis.

Körförmåga och användning av maskiner

Topotecan Actavis kan göra att man känner sig trött eller svag. Om du upplever dessa symtom, kör inte bil och använd inte maskiner.

Topotecan Actavis innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Topotecan Actavis

Den dos av Topotecan Actavis du får baseras på:

- vilken sjukdom som behandlas
- storleken av din kroppsytta (m^2)
- resultaten från de blodprover som tagits innan och under behandling
- hur väl du tolererar behandling

Vuxna

Småcellig lungcancer

Vanlig dos är 1,5 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag i 5 dagar. Vanligtvis upprepas detta behandlingsschema var tredje vecka.

Cervixcancer (livmoderhalscancer)

Vanlig dos är 0,75 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag i 3 dagar. Vanligtvis upprepas detta behandlingsschema var tredje vecka.

Vid behandling av livmoderhalscancer kombineras Topotecan Actavis med ett annat läkemedel mot cancer som innehåller cisplatin. För ytterligare information om cisplatin, hänvisas till motsvarande bipacksedel.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Din läkare kan behöva minska din dos baserat på din njurfunktion.

Hur Topotecan Actavis färdigställs

Topotecan Actavis tillhandahålls som pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Innan administrering måste pulvret lösas upp, och koncentratet som bildas spädas ytterligare.

Hur Topotecan Actavis ges

En läkare eller sköterska kommer att ge dig den färdigberedda och utspädda Topotecan Actavis-lösningen som infusion (dropp), vanligen i armen, under cirka 30 minuter.

Om du får för stor mängd av Topotecan Actavis

Eftersom detta läkemedel administreras av läkare eller sjuksköterska är det osannolikt att du får för stor mängd. I händelse av en överdos kommer din läkare att övervaka dig för biverkningar. Tala med läkare eller sjuksköterska om du är orolig över den mängd läkemedel du får.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Informera din läkare **omedelbart** om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar. Dessa kan kräva behandling på sjukhus och kan även vara livshotande.

- **Infektioner** (mycket vanliga; kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare), med symtom såsom:
 - feber
 - kraftig försämring av ditt allmäntillstånd
 - lokala symtom, som ont i halsen eller brännande känsla vid uriner
 - svår buksmärta, feber och eventuell diarré (i sällsynta fall blodig) kan vara tecken på inflammation i tarmarna (neutropen kolit)

Topotecan Actavis kan minska din motståndskraft mot infektioner.

- **Lunginflammation** (sällsynt; kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare), med symtom såsom:
 - andningssvårigheter
 - hosta
 - feber

Du löper större risk att drabbas av detta allvarliga tillstånd (interstitiell lungsjukdom) om du har existerande lungsjukdom, eller om du fått strålbehandling av dina lungor eller om du tidigare har tagit andra läkemedel som orsakat skador på lungorna, se även avsnitt 2 "Var särskilt försiktig med Topotecan Actavis". Detta tillstånd kan vara dödligt.

- **Allvarliga allergiska (anafylaktiska) reaktioner** (sällsynt; kan förekomma hos upp till 1 användare av 1 000), med symtom såsom:
 - svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals, andningssvårigheter, lågt blodtryck, yrsel och kliande hudutslag

Andra biverkningar för Topotecan Actavis inkluderar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Känsla av allmän svaghet och trötthet, vilket kan vara symtom på ett minskat antal röda blodkroppar (anemi (blodbrist)). I vissa fall kan du behöva en blodtransfusion.
- Minskning av antalet tillgängliga vita blodkroppar (leukocyter) i blodet. Avvikande antal neutrofila granulocyter (en typ av vita blodkroppar) i blodet, med eller utan feber.
- Lättare att få blåmärken och blödningar, emellanåt allvarliga blödningar, beroende på en minskning av antalet koagulerande celler i blodet (blodplättar).
- Viktminskning och aptitlöshet (anorexi), trötthet, svaghet.
- Illamående, kräkning, diarré, magsmärta, förstoppning.
- Inflammation i munslemhinnan och matspjälkningskanal.
- Feber.

- Infektioner.
- Håravfall.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Allergiska (överkänslighets-) reaktioner (inkluderande hudutslag).
- Onormalt höga bilirubinvärden, en nedbrytningsprodukt från levern, som bildas när röda blodkroppar bryts ner. Symtomen kan inkludera gulaktig hud (gulsot).
- Minskning av alla antalet blodkroppar (pancytopeni).
- Allmän känsla av obehag.
- Allvarlig blodförgiftning, som kan vara dödligt.
- Hudklåda.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Svullnad på grund av vätskeansamling (angioödem) t ex runt ögonen och läppar samt händer, fötter och hals. Kan i allvarliga fall orsaka andningssvårigheter.
- Kliande hudutslag (eller nässelfeber).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- Mild smärta och inflammation på injektionsstället på grund av oavsiktlig administrering av läkemedlet till omgivande vävnad (extravasation) t ex genom läckage.

Om du behandlas för livmoderhalscancer kan du få biverkningar av det andra läkemedlet (cisplatin) som du får tillsammans med Topotecan Actavis.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Topotecan Actavis ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaring efter beredning och utspädning

Koncentratets kemiska och fysikaliska stabilitet har visats för 24 timmar vid $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ vid normala ljusbetingelser, och för 24 timmar vid 2°C till 8°C i skydd från ljus.

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos lösningen efter spädning av koncentratet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion har visats för 4 timmar vid $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ vid normala ljusbetingelser. Koncentraten som testades förvarades i 12 timmar respektive 24 timmar vid $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ efter beredning och späddes därefter ut.

Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållandena före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C till 8°C , såvida inte beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är toptekan. Varje injektionsflaska innehåller 1 mg eller 4 mg topotekan (som hydroklorid). Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 1 mg topotekan.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), vinsyra (E334), saltsyra (E507) och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Topotekan Actavis tillhandahålls som genomskinliga injektionsflaskor av glas typ I med grå bromobutylpropp och aluminiumförslutning med avtagbar plastkapsyl.

Förpackningsstorlekar:

1 x 1 mg injektionsflaska; 5 x 1 ml injektionsflaska

1 x 4 mg injektionsflaska; 5 x 4 mg injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
Hafnarfjörður
Island

Tillverkare

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Specifar ABEE

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

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

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH

Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.

Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France

Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.

Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited

Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.

Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.

Tel: +39 0296392601

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd

Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67067873

Tel: +43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.

Kontakt w Polsce:

Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda

Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL

Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.

Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.

Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB

Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited

Tel: +44 1271 385257

Denna bipacksedel ändrades senast den {MM/ÅÅÅÅ}.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

--

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Topotecan Actavis

ANVISNINGAR FÖR ANVÄNDNING

Särskilda anvisningar för hantering och destruktion av cytostatika

1. Beredning och utspädning av läkemedlet måste utföras av tränad personal.
2. Beredningen ska utföras på avsedd plats under aseptiska betingelser.
3. Lämpliga skyddshandskar för engångsbruk, skyddsglasögon, skyddskläder och mask ska bäras.
4. Försiktighetsåtgärder ska iakttas för att undvika att läkemedlet oavsiktligt kommer i kontakt med ögonen. Vid kontakt med ögonen, skölj med stora mängder vatten. Kontakta därefter läkare för en medicinsk bedömning.
5. Vid hudkontakt, tvätta området grundligt med stora mängder vatten. Tvätta alltid händerna efter avlägsnande av skyddshandskar.
6. Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
7. Adekvat omhändertagande och försiktighetsåtgärder ska iakttas vid hantering av avfall (injektionssprutor, kanyler etc) som används vid beredning och/eller spädning av cytostatika. Överblivna läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Innan administrering: Beredning och spädning

Topotecan Actavis pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, måste beredas med lämplig volym av vatten till injektionsvätskor innan infusion, enligt nedan:

- Topotecan Actavis 1 mg ska lösas upp i 1,1 ml vatten för injektionsvätskor (då den innehåller en överfyllnadsgrad på 10 %)
- Topotecan Actavis 4 mg ska lösas upp i 4 ml vatten för injektionsvätskor

Efter beredning fås ett koncentrat som innehåller 1 mg topotekan per ml. Detta koncentrat (1 mg/ml) måste spädas ytterligare innan användning.

Volymen av det beredda koncentratet motsvarande den beräknade individuella dosen ska spädas ytterligare med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller glukoslösning för infusion 50 mg/ml (5 %) till en slutlig koncentration på mellan 25 och 50 mikrogram/ml i infusionsvätskan, lösningen, exempelvis:

	Volym till 25 mikrogram/ml lösning	Volym till 50 mikrogram/ml lösning
1 ml av 1 mg/ml topotekanlösning	tillsätt 39 ml som ger 40 ml	tillsätt 19 ml som ger 20 ml
4 ml av 1 mg/ml topotekanlösning	tillsätt 156 ml som ger 160 ml	tillsätt 76 ml som ger 80 ml

Förvaring efter beredning och spädning

Koncentratets kemiska och fysikaliska stabilitet har visats för 24 timmar vid 25°C ± 2°C vid normala ljusbetingelser, och för 24 timmar vid 2°C till 8°C i skydd från ljus.

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos lösningen **efter spädning** av koncentratet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för infusion har visats för 4 timmar vid 25°C ± 2°C vid normala ljusbetingelser. Koncentraten som testades förvarades i 12 timmar respektive 24 timmar vid 25°C ± 2°C efter beredning och späddes därefter ut.

Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora kvantiteter vatten.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning