

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUME

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Eagle 3 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 3 mg topotecan (som hydroklorid).

Varje endos-injektionsflaska om 1 ml innehåller 3 mg topotecan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, ljusgul till orange lösning, $\text{pH} \leq 1,2$.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topotecan 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).

Topotecan i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med cervixcancer som recidiverat efter strålbehandling eller 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 administreringsätt

Dosering

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

Före den första behandlingskuren med topotecan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, ett trombocyttantal på $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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 $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocyntalet $\geq 100 \times 10^9/l$ 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, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten p g a 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 trombocyntalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska prövningar avbröt man topotekanbehandlingen om dosen reducerats till $1,0 \text{ mg/m}^2$ och ytterligare reduktion av dosen 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 $1,5 \times 10^9/l$, trombocyntalet 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 p g a 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 trombocyntalet faller under $25 \times 10^9/l$.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (smacellig 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 ovarial- eller smacellig lungcancer som har 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 några rekommendationer angående behandling av barn med topotekan inte ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

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).

Koncentrationen av topotekan i 1 ml-flaskan är högre (3 mg/ml) än i andra topotekanprodukter. Det är viktigt att Topotecan Eagle späds ut före användning (se avsnitt 6.6).

Koncentrationen måste observeras med tanke på risken för livshotande överdosering.

Topotecan Eagle innehåller en högre koncentration (3 mg/ml) än andra topotekanprodukter för intravenös infusion (vanligen 1 mg/ml). Topotecan Eagle måste spädas till en slutlig koncentration på 25–50 µg/ml (se avsnitt 6.6 för anvisningar om spädning).

4.3 Kontraindikationer

Topotecan Eagle är kontraindicerat till patienter som

- tidigare reagerat med allvarliga överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- 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 trombocyttantal $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

Topotecan Eagle måste spädas före användning. Koncentrationen av topotekan i Topotecan Eagle skiljer sig från koncentrationen i andra topotekanprodukter (se avsnitt 6.6 för ytterligare anvisningar om spädning).

Koncentrationen måste observeras med tanke på risken för livshotande överdosering.

Topotecan Eagle innehåller en högre koncentration (3 mg/ml) än andra topotekanprodukter för intravenös infusion (vanligen 1 mg/ml). Topotecan Eagle måste spädas till en slutlig koncentration på 25–50 µg/ml (se avsnitt 6.6 för anvisningar om spädning).

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

Liksom för andra cytotoxiska läkemedel kan topotekan orsaka allvarlig myelosuppression.

Myelosuppression utmynnande 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 ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av torax 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 ILD bekräftas.

Topotekan som monoterapi och topotekan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av topotekan, tex 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 cirrhos. 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Topotekan hämmar inte humana P450-enzymen (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 carboplatin ges på dag 1 av topotekanbehandlingen, måste 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 ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ i 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 prekliniska 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 används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med topotekan måste patienten varnas för de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Topotekan är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Även om det inte är känt om topotekan utsöndras i modersmjölk 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 har utförts. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon och använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

I dosfinnande 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.

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: febril neutropeni, neutropeni (se Magtarmkanalen), trombocytopeni, anemi, leukopeni

Vanliga: pancytopeni

Ingen känd frekvens: svår blödning (i samband med trombocytopeni)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), förstoppning, buksmärta¹, mukositis

¹Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: alopeci

Vanliga: klåda

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: anorexi (vilken kan vara allvarlig)

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: infektioner

Vanliga: sepsis²

²dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: feber, asteni, trötthet

Vanliga: sjukdomskänsla

Mycket sällsynta: extravasation³

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

Immunsystemet

Vanliga: överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag.

Sällsynta: anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria

Lever- och gallvägar

Vanliga: hyperbilirubinemi

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 till eller möjligen relaterade till behandling med topotekan.

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 medianturationen var sju dagar. Allvarlig neutropeni varade 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 medianturationen 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, kräkningar, 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.

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot vid överdos av topotekan. De primära komplikationerna vid överdos förväntas vara benmärgssuppression och mukositis.

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 bildning 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 (median tid till progression [TTP] från förstahandsterapi: 84 dagar för oralt topotekan + BSC, 90 dagar för BSC) och för vilka ytterligare behandling med kemoterapi intravenöst 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 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)
Hazard ratio (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)	12,6 (13,3, 18,9)
Hazard ratio (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 intravenöst topotekan med cyklofosfamid, Adriamycin (doxorubicin) och vincristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var total 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). Mediantid för överlevnad för de två grupperna var 25,0 respektive 24,7 veckor. "Hazard ratio" 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 eller strålning inte ansågs möjlig. Topotekan plus cisplatin visade en statistiskt signifikant vinst i totalöverlevnad jämfört med cisplatin som monoterapi efter korrigering för interimspanalys (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)
Hazard ratio (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)
Hazard ratio (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)
Hazard ratio (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 ett hazard ratio 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 ett hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrik 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 rhabdomyosarkom. 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 (43 %) patienter 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 34,9 %). 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 upprepade 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 distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

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-desmetylmetsabolit, 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 metsabolit och modersubstans var mindre än 10 % för både totalt topotekan och topotekanlakton. En O-glukuronideringsmetsabolit av topotekan och N-desmetyltopotekan har identifierats i urinen.

Efter 5 dagliga doser av topotekan kunde totalt 71 till 76 % av den administrerade intravenösa 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-desmetylmetsaboliten 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).

Pediatrisk population

Topotekans farmakokinetik utvärderades i 2 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 (lymfomceller hos möss och humana lymfocyter) *in vitro* samt benmärgsceller hos möss *in vivo*. Topotekan visades också orsaka embryo-fetal mortalitet givet till råtta 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 carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
18 månader.

Utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden efter öppnandet och före användning, vilket normalt inte bör överskrida 24 timmar vid 20–25 °C i normal rumsbelysning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml koncentrat i klar injektionsflaska av glas (typ I) med grå butylgummipropp och aluminiumförlutning med blått snäpplock av polypropylen och gul ring runt flaskhalsen. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

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

- Personalen ska vara tränad att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.

- 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.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.

Anvisningar för spädning

Koncentrationen måste observeras med tanke på risken för livshotande överdosering.

Topotecan Eagle-koncentratet är klart gult till orange och innehåller 3 mg topotecan per ml, vilket är en högre koncentration än i andra topotecanprodukter för intravenös infusion.

Användaren måste rapportera alla eventuella medicineringsfel.

Följande doseringstabell ska användas som referens:

Beredningsanvisningar för intravenös administrering vid småcellig lungcancer

Kroppsyta (m ²)	För rekommenderad dos '1,5 mg/m ² '		För reducerad dos '1,25 mg/m ² '		För reducerad dos '1,0 mg/m ² '	
	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Beregningsanvisningar för intravenös administrering vid cervixcancer

Kroppsyta (m ²)	För rekommenderad dos '0,75 mg/m ² '		För reducerad dos '0,60 mg/m ² '		För reducerad dos '0,45 mg/m ² '	
	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Ytterligare spädning av Topotecan Eagle krävs med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % vikt/volym) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 % vikt/volym) injektionsvätska för att nå den slutliga topotekankoncentrationen på 20–50 µg/ml i infusionslösningen till patienten. Spädning ska ske under strikt aseptiska förhållanden (t.ex. i LAF-bänk).

Destruktion

Topotecan Eagle 3 mg/ml är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/744/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 22/12/2011

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 3 mg topotekan (som hydroklorid).

Varje injektionsflaska om 5 ml innehåller 15 mg topotekan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, ljusgul till orange lösning, $\text{pH} \leq 1.2$.

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 eller 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 administreringsätt

Dosering

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

Före den första behandlingskuren med topotekan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, ett trombocyttantal på $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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 $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$, trombocyttantalet $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten p g a 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 avbröt man topotekanbehandlingen om dosen reducerats till $1,0 \text{ mg/m}^2$ och ytterligare reduktion av dosen 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 p g a 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 ovarial- eller småcellig lungcancer som har ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ under fem dagar i följd.

Kombinationsterapi (cervixcancer)

Kliniska studier har behandling med topotekan i kombination med cisplatin för behandling av cervixcancer bara inletts hos patienter med serumkreatinin mindre än 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 cisplatin 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 några rekommendationer angående behandling av barn med topotekan inte ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

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).

Koncentrationen av topotekan i 5 ml-flaskan är högre (3 mg/ml) än i andra topotekan produkter. Det är viktigt att Topotecan Eagle späds ut före användning (se avsnitt 6.6).

Koncentrationen måste observeras med tanke på risken för livshotande överdosering.

Topotecan Eagle innehåller en högre doskoncentration (3 mg/ml) än andra topotekanprodukter för intravenös infusion (vanligen 1 mg/ml). Topotecan Eagle måste spädas till en slutlig koncentration på 25–50 µg/ml (se avsnitt 6.6 för anvisningar om spädning).

4.3 Kontraindikationer

Topotecan Eagle är kontraindicerat till patienter som

- tidigare reagerat med allvarliga överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- 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 trombocyttal $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

Topotecan Eagle måste spädas före användning. Koncentrationen av topotekan i Topotecan Eagle skiljer sig från koncentrationen i andra topotekan produkter (se avsnitt 6.6 för ytterligare anvisningar om spädning).

Koncentrationen måste observeras med tanke på risken för livshotande överdosering.

Topotecan Eagle innehåller en högre doskoncentration (3 mg/ml) än andra topotekanprodukter för intravenös infusion (vanligen 1 mg/ml). Topotecan Eagle måste spädas till en slutlig koncentration på 25–50 µg/ml (se avsnitt 6.6 för anvisningar om spädning).

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

Liksom för andra cytotoxiska läkemedel kan topotekan orsaka allvarlig myelosuppression.

Myelosuppression utmynnande i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.8).

Topotecaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska prövningar med topotekan. Hos patienter med feber, neutropeni och symtom 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 ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av torax 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 ILD bekräftas.

Topotekan som monoterapi och topotekan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av topotekan, tex 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 $\geq$ 10 mg/dl) på grund av cirrhos. 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.

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 carboplatin 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 alla 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 används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med topotekan måste patienten varnas för de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Topotekan är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Även om det inte är känt om topotekan utsöndras i modersmjölk 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 har utförts. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon och använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

I dosfinnande 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.

Biverkningar är listade nedan efter organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), inklusive enskilda rapporter samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: fibrin neutropeni, neutropeni (se Magtarmkanalen), trombocytopeni, anemi, leukopeni

Vanliga: pancytopeni

Ingen känd frekvens: svår blödning (i samband med trombocytopeni)

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), förstoppning, buksmärta¹ och mukositis.

¹Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: alopeci

Vanliga: klåda

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: anorexi (vilken kan vara allvarlig)

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: infektioner

Vanliga: Sepsis²

²dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: feber, asteni, trötthet

Vanliga: sjukdomskänsla

Mycket sällsynta: extravasation³

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

Immunsystemet

Vanliga: överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag

Sällsynta: anafylaktisk reaktion, angioneurotiskt ödem, urticaria

Lever- och gallvägar

Vanliga: hyperbilirubinemi

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 till eller möjligen relaterade till behandling med topotekan.

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 medianturationen 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 medianturationen var fem dagar. Transfusion av trombocyter gavs vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande sequelae i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på inre blödning, 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, kräkningar, 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.

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot vid överdos av topotekan. De primära komplikationerna vid överdos förväntas vara benmärgssuppression och stomatit.

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 bildning 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 kemoterapi intravenöst 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 23,9 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 eller intravenöst topotekan

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt <u>topotekan</u>	Intravenöst <u>topotekan</u>	Oralt <u>topotekan</u>	Intravenöst <u>topotekan</u>
	(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)
Hazard ratio (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)	14,1 (11,3, 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,85, 1,73)	

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = Konfidensintervall.

I en annan randomiserad fas III-studie som jämförde intravenöst topotekan med cyklofosfamid, Adriamycin (doxorubicin) och vincristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var total response rate 24,3 % för topotekan jämfört med 18,3 % för CAV-gruppen. Mediantid till progression var jämförbar mellan de två grupperna (13,1 veckor respektive 12,3 veckor). Mediantid för överlevnad för de två grupperna var 25,0 respektive 24,7 veckor. "Hazard ratio" 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 eller strålning inte ansågs möjlig. Topotekan plus cisplatin visade en statistiskt signifikant vinst i totalöverlevnad jämfört med cisplatin som monoterapi efter korrigering för interimanalys (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)
Hazard ratio (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)
Hazard ratio (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)
Hazard ratio (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 ett hazard ratio 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 ett hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrik 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 (43 %) patienter 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 34,9 %). Baserat på den begränsande 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 distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

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. Medelvärdet 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 intravenösa 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-glucuronid och N-desmetyltopotekan-O-glucuronid 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).

Pediatrisk population

Topotekans farmakokinetik utvärderades i 2 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 råtta 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 carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra (E507) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska
3 år.

Öppnad injektionsflaska
Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har visats i 14 dagar i 20–25 °C vid förvaring i ytterkartongen skyddat från ljus.
Av mikrobiologiska skäl ska produkten efter öppnandet förvaras i längst 14 dagar i 20–25 °C. Användaren ansvarar för andra förvaringsfaktorer och förvaringsförhållanden.

Utslädd lösning
Av mikrobiologiska skäl bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden efter öppnandet och före användning, vilket normalt inte bör överskrida 24 timmar vid 20–25 °C i normal rumsbelysning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml koncentrat i klar injektionsflaska av glas (typ I) med grå butylgummipropp och aluminiumförlutning med gult snäpplock av polypropylen och gul ring runt flaskhalsen. Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

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

- Personalen ska vara tränad att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
- 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.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.

Anvisningar för spädning

Koncentrationen måste observeras med tanke på risken för livshotande överdosering.

Topotecan Eagle-koncentratet är klart gult till orange och innehåller 3 mg topotecan per ml, vilket är en högre koncentration än i andra topotecanprodukter för intravenös infusion.

Användaren måste rapportera alla eventuella medicineringsfel.

Följande doseringstabell ska användas som referens:

Beredningsanvisningar för intravenös administrering vid småcellig lungcancer

Kroppsyta (m ²)	För rekommenderad dos '1,5 mg/m ² '		För reducerad dos '1,5 mg/m ² '		För reducerad dos '1,0 mg/m ² '	
	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Beredningsanvisningar för intravenös administrering vid cervixcancer

Kroppsyta (m ²)	För rekommenderad dos '0,75 mg/m ² '		För reducerad dos '0,60 mg/m ² '		För reducerad dos '0,45 mg/m ² '	
	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Ytterligare spädning av Topotecan Eagle krävs med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % vikt/volym) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 % vikt/volym) injektionsvätska för att nå den slutliga topotekankoncentrationen på 20–50 µg/ml i infusionslösningen till patienten. Spädning ska ske under strikt aseptiska förhållanden (ex. i LAF-bänk).

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/744/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 22/12/2011

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. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Storbritannien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING 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

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet, i modul 1.8.1. i godkännandet för försäljning finns och fungerar före och under tiden produkten finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen, som överenskommit i riskhanteringsplanen (Risk management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMPs riktlinje för riskhanteringsplaner för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten

PSUR

Cykeln för PSUR för läkemedlet ska följa halvårscykel tills Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om annat.

VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Innan produkten lanseras i en medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med nationell behörig myndighet besluta om innehåll och form för ett säkerhetsmeddelande samt behov av och tidpunkt för eventuell efterföljande säkerhetsinformation, liksom en distributionslista för denna information.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska se till att all sjukvårdspersonal som förväntas använda och/eller förskriva Topotecan Eagle vid lanseringen tillställs ett säkerhetsmeddelande.

Säkerhetsmeddelandet ska innehålla följande uppgifter:

- Risken för medicineringsfel på grund av den högre koncentrationen i detta preparat jämfört med koncentrationen i spädd originalprodukt, med potentiellt livshotande konsekvenser.
- Hänvisning till ringen runt flaskhalsen som en visuell påminnelse om denna skillnad och en instruktion om att denna aldrig får avlägsnas.
- Förväntade effekter av överdosering (t.ex. benmärgssuppression).
- Uppmaning att rapportera inträffade medicineringsfel och alla säkerhetsrelaterade händelser som skulle kunna kopplas till ett medicineringsfel.
- Blankett för rapportering av medicineringsfel.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BILAGSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG 1 ml injektionsflaska****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Topotecan Eagle 3 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan

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

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 3 mg topotekan (som hydroklorid)
Varje injektionsflaska innehåller 3 mg topotekan (som hydroklorid) i 1 ml koncentrat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Saltsyra (E507)
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning. Måste spädas för användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

CYTOSTATIKUM

Läs bipacksedeln före användning.

Observera koncentrationen för att undvika livshotande överdosering.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Läs bipacksedeln för information om förvaringstid för utspädd produkt.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/744/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

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 ml****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Topotecan Eagle 3 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
Topotecan
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Ska spädas före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYMER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

Observera koncentrationen för att undvika livshotande överdosering.



Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG 5 ml injektionsflaska, flerdos****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan

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

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 3 mg topotekan (som hydroklorid)
Varje injektionsflaska innehåller 15 mg topotekan (som hydroklorid) i 5 ml koncentrat

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Saltsyra (E507)
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
(3 mg/ml)
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning. Måste spädas före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**POSTATIKUM**

Läs bipacksedeln före användning.

Observera koncentrationen för att undvika livshotande överdosering.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Flerdosflaska: förvaras efter öppnandet i längst 14 dagar vid 20–25 °C.

Öppnad den: DD/MM/ÅÅ

Läs bipacksedeln för information om förvaringstid för utspädd produkt.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/744/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**INJEKTIONSFLASKA 5 ml****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
Topotekan
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Ska spädas före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

Flerdosflaska: förvaras efter öppnandet i längst 14 dagar vid 20–25 °C
Öppnad den: DD/MM/ÅÅ

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

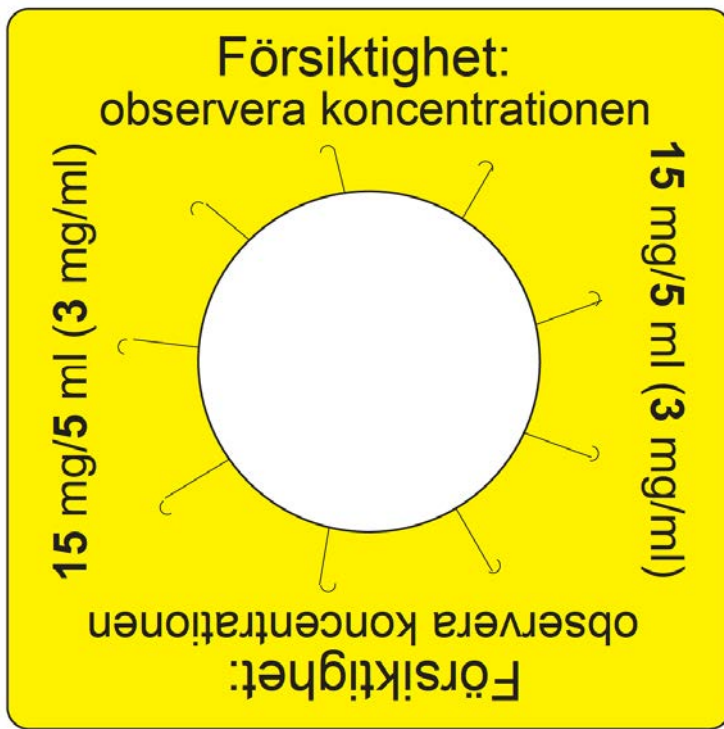
5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml
3 mg/ml

6. ÖVRIGT

Cytostatikum

Observera koncentrationen för att undvika livshotande överdosering.



Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Topotecan Eagle 3 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning topotecan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. VAD TOPOTECAN EAGLE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Topotecan Eagle används för att behandla:

- småcellig lungcancer som har återkommit efter kemoterapi
- långt framskriden livmoderhalscancer om behandling med kirurgi eller strålbehandling inte är möjlig. I sådana fall används det i kombination med ett annat läkemedel som heter cisplatin.

2. VAD DU BEHÖVER VETA INNAN DU FÅR TOPOTECAN EAGLE

Du ska inte få Topotecan Eagle:

- om du är allergisk (överkänslig) mot topotecan eller mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar. Du ska sluta amma innan du påbörjar behandling med Topotecan Eagle.
- om dina blodvärden är för låga. Din läkare kommer att kontrollera detta.

Använd inte Topotecan Eagle om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker, tala med din läkare eller sjuksköterska innan du börjar använda detta läkemedel.

Var särskilt försiktig med Topotecan Eagle

Tala med din läkare eller sjuksköterska innan behandlingen inleds om

- du har några njurproblem. Din dos av Topotecan Eagle måste då kanske justeras. Detta läkemedel rekommenderas inte om du har allvarliga njurproblem.
- du har några leverproblem. Din dos av Topotecan Eagle måste då kanske justeras. Detta läkemedel rekommenderas inte om du har allvarliga leverproblem.
- om du har några lungproblem, eller om du har haft lungproblem tidigare efter att ha använt andra läkemedel eller fått strålbehandling. Det finns då en risk att du lättare får allvarliga lungproblem (interstitiell lungsjukdom) när du använder Topotecan Eagle.
- om du får blåmärken eller blöder ovanligt lätt.
- om du känner dig mycket sjuk.

Tala med din läkare eller sjuksköterska innan du börjar använda Topotecan Eagle om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du känner dig osäker).

Andra läkemedel och Topotecan Eagle

Tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel. Topotecan Eagle kan nämligen påverka hur vissa andra läkemedel verkar. På samma sätt kan andra läkemedel påverka hur Topotecan Eagle verkar.

Graviditet och amning

- Topotecan Eagle ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Berätta omedelbart för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Kvinnor som kan bli gravida ska använda preventivmedel så att de inte blir gravida under behandlingen.
- Män som får Topotecan Eagle och som vill skaffa barn ska fråga sin läkare till råds om familjeplanering.
- Amma inte när du behandlas med Topotecan Eagle.

Körförmåga och användning av maskiner

Topotecan Eagle kan göra att du känner dig trött och svag. Om det händer ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER TOPOTECAN EAGLE

Hur stor dos du får

Dosen Topotecan Eagle som du får beror på

- vilken sjukdom som behandlas
- din kroppsytta (uppmätt i kvadratmeter)
- resultaten från blodprover som tas före och under behandlingen
- hur väl din kropp svarar på behandlingen.

Småcellig lungcancer

- Den vanliga dosen är 1,5 mg topotekan per kvadratmeter kroppsytta.
- Läkemedlet ges en gång per dag i 5 dagar.
- En sådan behandlingsomgång upprepas i normala fall var tredje vecka.

Livmoderhalscancer

- Den vanliga dosen är 0,75 mg topotekan per kvadratmeter kroppsytta.
- Läkemedlet ges en gång per dag i 3 dagar.
- En sådan behandlingsomgång upprepas i normala fall var tredje vecka.

Vid behandling av livmoderhalscancer kombineras Topotecan Eagle med ett annat läkemedel som heter cisplatin. Mer information om cisplatin finns i det läkemedlets bipacksedel.

När det gäller användning av Topotecan Eagle till barn finns det endast begränsade erfarenheter. Det innebär att behandling av barn inte rekommenderas.

Kontakta din läkare eller sjuksköterska om du har fler frågor om hur detta läkemedel används.

Hur Topotecan Eagle bereds

Topotecan Eagle är ett koncentrat till infusionslösning. Koncentrationen av topotecan är högre (3 mg/ml) än i andra topotecanprodukter. Koncentratet måste därför spädas innan det ges.

Hur Topotecan Eagle ges

Topotecan Eagle ges normalt av en läkare eller sjuksköterska

- som dropp (infusion) under omkring 30 minuter
- vanligen i din arm.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

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

Hur sannolikt det är att dessa biverkningar inträffar anges av följande frekvenser:

- | | |
|-----------------------|---|
| - mycket vanliga | förekommer hos fler än 1 användare av 10 |
| - vanliga | förekommer hos 1 till 10 användare av 100 |
| - mindre vanliga | förekommer hos 1 till 10 användare av 1 000 |
| - sällsynta | förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000 |
| - mycket sällsynta | förekommer hos färre än 1 användare av 10 000 |
| - ingen känd frekvens | kan inte beräknas från tillgängliga data. |

Allvarliga biverkningar

Berätta omedelbart för din läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar. Du kan behöva omedelbar läkarvård:

- **Infektioner** (mycket vanliga) - Topotecan Eagle kan minska din motståndskraft mot infektioner. Symtomen omfattar:
 - feber
 - kraftig försämring av ditt allmäntillstånd
 - ont i halsen eller svårigheter att urinera
 - svåra magsmärtor, feber och eventuellt diarré (i sällsynta fall blodblandad) – detta kan vara tecken på tarminflammation (neutropen kolit).
- **Lunginflammation** (sällsynt) med symtom som:
 - andningssvårigheter
 - hosta
 - feber.

Sannolikheten att du får allvarliga lungproblem (interstitiell lungsjukdom) är större om du redan har problem med lungorna eller om du har haft tidigare i samband med annan läkemedelsanvändning eller strålbehandling.

Andra biverkningar kan vara:

Mycket vanliga

- Känsla av allmän svaghet och trötthet. Detta kan vara ett tecken på för lågt antal röda blodkroppar (anemi). Det kan hända att du behöver blodtransfusion.
- Blåmärken eller blodringar, ibland svåra sådana. Detta orsakas av att antalet blodplättar sjunker (blodkroppar som medverkar i koagulationen).
- Onormalt lågt antal vita blodkroppar (neutropeni), eventuellt med feber och tecken på infektion (febril neutropeni).
- Viktnedgång och aptitförlust, trötthets- och svaghetskänsla.
- Illamående eller kräkningar, diarré, magsmärtor, förstoppning.
- Inflammation och sår i munhåla, svalg, tunga eller tandkött (mukosit).
- Hög kroppstemperatur (feber).
- Infektioner.
- Håravfall.

Vanliga

- lätta allergiska reaktioner (även hudutslag)
- gulfärgad hud (gulsot) orsakad av leverproblem
- klåda (pruritus)
- svår infektion (sepsis)
- sjukdomskänsla.

Sällsynta

- svåra allergiska (anafylaktiska) reaktioner som orsakar svullnad av läppar, ansikte eller hals och leder till andningssvårigheter, hudutslag eller nässelfeber, anafylaktisk chock (kraftigt blodtrycksfall, blekhet, rastlöshet, svag puls, sänkt medvetandenivå)
- plötslig svullnad av hud och slemhinnor (t.ex. svalg och tunga) orsakad av vätskeansamlingar (angioödem)
- kliande utslag (eller nässelfeber).

Mycket sällsynta

- Lindrig smärta och inflammation på injektionsstället på grund av att läkemedlet oavsiktligt avgetts i omgivande vävnader (extravasering) t.ex. genom läckage.

Kontakta din läkare eller sjuksköterska om någon biverkning blir allvarlig eller om du märker biverkningar som inte nämns i denna information.

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

5. HUR TOPOTECAN EAGLE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dag. respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänslig.

Utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden efter öppnandet och före användning, vilket normalt inte bör överskrida 24 timmar vid 20–25 °C och i normal rumsbelysning.

Använd inte Topotecan Eagle om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Din läkare ska kassera läkemedel som inte längre behövs. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är topotekan.
- En ml koncentrat för infusionslösning innehåller 3 mg topotekan (som hydroklorid)
- Varje 1 ml-injektionsflaska för engångsbruk innehåller 3 mg topotekan.
- Övriga innehållsämnen är saltsyra (E507) (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Topotecan Eagle är en klar, gul till orange vätska i en färglös glasflaska med propp av butylgummi, aluminiumförsegling, blått snäpplock och gul ring runt flaskhalsen.
- Topotecan Eagle levereras i kartonger innehållande 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för spädning, förvaring och destruktion av Topotecan Eagle

Allmänna försiktighetsåtgärder

Topotekankoncentrationen i Topotecan Eagle är högre än i andra topotekanprodukter och försiktighet ska iakttas för att säkerställa korrekt spädning till den avsedda dosen. Korrekt dos ska kontrolleras innan läkemedlet ges till patienten.

Det normala tillvägagångssättet ska tillämpas för korrekt hantering och kassering av läkemedel mot tumörer, nämligen:

- Personalen ska vara tränad att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
- 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.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.

Spädningsanvisningar

Koncentrationen måste observeras med tanke på risken för livshotande överdosering.

Topotecan Eagle-koncentratet är klart, gult till orange. Injektionsflaskan innehåller 3 mg topotekan per ml, vilket är en högre koncentration än i andra topotekanprodukter för intravenös infusion.

Användaren måste rapportera alla eventuella medicineringsfel.

Följande doseringstabeller ska användas som referens:

Beregningsanvisningar för intravenös administrering vid småcellig lungcancer

Kroppsyta (m ²)	För rekommenderad dos '1,5 mg/m ² '		För reducerad dos '1,25 mg/m ² '		För reducerad dos '1,0 mg/m ² '	
	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Beredningsanvisningar för intravenös administrering vid cervixcancer

Kroppsyta (m ²)	För rekommenderad dos '0,75 mg/m ² '		För reducerad dos '0,60 mg/m ² '		För reducerad dos '0,45 mg/m ² '	
	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Ytterligare spädnings av Topotecan Eagle krävs med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % vikt/volym) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 % vikt/volym) injektionsvätska för att nå den slutliga topotekankoncentrationen på 20–50 µg/ml i infusionslösningen till patienten. Spädning ska ske under strikt aseptiska förhållanden (t.ex. i LAF-bänk).

Förvaring av utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden efter öppnandet och före användning, vilket normalt inte bör överskrida 24 timmar vid 20–25 °C och i normal rumsbelysning.

Destruktion

Topotecan Eagle 5 mg/ml är enbart avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning topotecan

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

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. VAD TOPOTECAN EAGLE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Topotecan Eagle används för att behandla:

- småcellig lungcancer som har återkommit efter kemoterapi
- långt framskriden livmoderhalscancer om behandling med kirurgi eller strålbehandling inte är möjlig. I sådana fall används det i kombination med ett annat läkemedel som heter cisplatin.

2. VAD DU BEHÖVER VETA INNAN DU FÅR TOPOTECAN EAGLE

Du ska inte få Topotecan Eagle:

- om du är allergisk (överkänslig) mot topotecan eller mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar. Du ska sluta amma innan du påbörjar behandling med Topotecan Eagle.
- om dina blodvärden är för låga. Din läkare kommer att kontrollera detta.

Använd inte Topotecan Eagle om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker, tala med din läkare eller sjuksköterska innan du börjar använda detta läkemedel.

Var särskilt försiktig med Topotecan Eagle

Tala med din läkare eller sjuksköterska innan behandlingen inleds om

- du har några njurproblem. Din dos av Topotecan Eagle måste då kanske justeras. Detta läkemedel rekommenderas inte om du har allvarliga njurproblem.
- du har några leverproblem. Din dos av Topotecan Eagle måste då kanske justeras. Detta läkemedel rekommenderas inte om du har allvarliga leverproblem.
- om du har några lungproblem, eller om du har haft lungproblem tidigare efter att ha använt andra läkemedel eller fått strålbehandling. Det finns då en risk att du lättare får allvarliga lungproblem (interstitiell lungsjukdom) när du använder Topotecan Eagle.
- om du får blåmärken eller blöder ovanligt lätt.
- om du känner dig mycket sjuk.

Tala med din läkare eller sjuksköterska innan du börjar använda Topotecan Eagle om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du känner dig osäker).

Andra läkemedel och Topotecan Eagle

Tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta några andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel. Topotecan Eagle kan nämligen påverka hur vissa andra läkemedel verkar. På samma sätt kan andra läkemedel påverka hur Topotecan Eagle verkar.

Graviditet och amning

- Topotecan Eagle ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Berätta omedelbart för din läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Kvinnor som kan bli gravida ska använda preventivmedel så att de inte blir gravida under behandlingen.
- Män som får Topotecan Eagle och som vill skaffa barn ska fråga sin läkare till råds om familjeplanering.
- Amma inte när du behandlas med Topotecan Eagle.

Körförmåga och användning av maskiner

Topotecan Eagle kan göra att du känner dig trött och svag. Om det händer ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. HUR DU ANVÄNDER TOPOTECAN EAGLE

Hur stor dos du får

Dosen Topotecan Eagle som du får beror på

- vilken sjukdom som behandlas
- din kroppsytta (uppmätt i kvadratmeter)
- resultaten från blodprover som tas före och under behandlingen
- hur väl din kropp svarar på behandlingen.

Småcellig lungcancer

- Den vanliga dosen är 1,5 mg topotekan per kvadratmeter kroppsytta.
- Läkemedlet ges en gång per dag i 5 dagar.
- En sådan behandlingsomgång upprepas i normala fall var tredje vecka.

Livmoderhalscancer

- Den vanliga dosen är 0,75 mg topotekan per kvadratmeter kroppsytta.
- Läkemedlet ges en gång per dag i 3 dagar.
- En sådan behandlingsomgång upprepas i normala fall var tredje vecka.

Vid behandling av livmoderhalscancer kombineras Topotecan Eagle med ett annat läkemedel som heter cisplatin. Mer information om cisplatin finns i det läkemedlets bipacksedel.

När det gäller användning av Topotecan Eagle till barn finns det endast begränsade erfarenheter. Det innebär att behandling av barn inte rekommenderas.

Kontakta din läkare eller sjuksköterska om du har fler frågor om hur detta läkemedel används.

Hur Topotecan Eagle bereds

Topotecan Eagle är ett koncentrat till infusionslösning. Koncentrationen av topotecan är högre (3 mg/ml) än i andra topotecanprodukter. Koncentratet måste därför spädas innan det ges.

Hur Topotecan Eagle ges

Topotecan Eagle ges normalt av en läkare eller sjuksköterska

- som dropp (infusion) under omkring 30 minuter
- vanligen i din arm.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

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

Hur sannolikt det är att dessa biverkningar inträffar anges av följande frekvenser:

- | | |
|-----------------------|---|
| - mycket vanliga | förekommer hos fler än 1 användare av 10 |
| - vanliga | förekommer hos 1 till 10 användare av 100 |
| - mindre vanliga | förekommer hos 1 till 10 användare av 1 000 |
| - sällsynta | förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000 |
| - mycket sällsynta | förekommer hos färre än 1 användare av 10 000 |
| - ingen känd frekvens | kan inte beräknas från tillgängliga data. |

Allvarliga biverkningar

Berätta omedelbart för din läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar. Du kan behöva omedelbar läkarvård:

- **Infektioner** (mycket vanliga) - Topotecan Eagle kan minska din motståndskraft mot infektioner. Symtomen omfattar:
 - feber
 - kraftig försämring av ditt allmäntillstånd
 - ont i halsen eller svårigheter att urinera
 - svåra magsmärtor, feber och eventuellt diarré (i sällsynta fall blodblandad) – detta kan vara tecken på tarminflammation (neutropen kolit).
- **Lunginflammation** (sällsynt) med symptom som:
 - andningssvårigheter
 - hosta
 - feber.

Sannolikheten att du får allvarliga lungproblem (interstitiell lungsjukdom) är större om du redan har problem med lungorna eller om du har haft det tidigare i samband med annan läkemedelsanvändning eller strålbehandling.

Andra biverkningar kan vara:

Mycket vanliga

- Känsla av allmän svaghet och trötthet. Detta kan vara ett tecken på för lågt antal röda blodkroppar (anemi). Det kan hända att du behöver blodtransfusion.
- Blåmärken eller blödningar, ibland svåra sådana. Detta orsakas av att antalet blodplättar sjunker (blodkroppar som medverkar i koagulationen).
- Onormalt lågt antal vita blodkroppar (neutropeni), eventuellt med feber och tecken på infektion (feber/neutropeni).
- Viktnedgång och aptitförlust, trötthets- och svaghetskänsla.
- Illamående eller kräkningar, diarré, magsmärtor, förstoppning.
- Inflammation och sår i munhåla, svalg, tunga eller tandkött (mukosit).
- Hög kroppstemperatur (feber).
- Infektioner.
- Håravfall.

Vanliga

- lätta allergiska reaktioner (även hudutslag)
- gulfärgad hud (gulsot) orsakad av leverproblem
- klåda (pruritus)
- svår infektion (sepsis)
- sjukdomskänsla.

Sällsynta

- svåra allergiska reaktioner (anafylaktiska) som orsakar svullnad av läppar, ansikte eller hals och leder till andningssvårigheter, hudutslag eller nässelfeber, anafylaktisk chock (kraftigt blodtrycksfall, blekhet, rastlöshet, svag puls, sänkt medvetandenivå)
- plötslig svullnad av hud och slemhinnor (t.ex. svalg och tunga) orsakad av vätskeansamlingar (angioödem)
- kliande utslag (eller nässelfeber).

Mycket sällsynta

- Lindrig smärta och inflammation på injektionsstället på grund av att läkemedlet oavsiktligt avgetts i omgivande vävnader (extravasering) t.ex. genom läckage.

Kontakta din läkare eller sjuksköterska om någon biverkning blir allvarlig eller om du märker biverkningar som inte nämns i denna information.

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

5. HUR TOPOTECAN EAGLE SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter Utg.dag. respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänslig.

Flaskor efter första öppnandet

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 14 dagar i 20–25 °C vid förvaring i ytterkartongen skyddat från ljus.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten efter öppnandet förvaras i längst 14 dagar i 20–25 °C.

Användaren ansvarar för andra förvaringstider och förvaringsförhållanden.

Utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden efter öppnandet och före användning, vilket normalt inte bör överskrida 24 timmar vid 20–25 °C och i normal rumsbelysning.

Använd inte Topotecan Eagle om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Din läkare ska kassera läkemedel som inte längre behövs. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är topotekan.
- En ml koncentrat för infusionslösning innehåller 3 mg topotekan (som hydroklorid). Varje 5 ml-flaska (flerdos) innehåller 15 mg topotekan.
- Övriga innehållsämnen är saltsyra (E507) (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Topotecan Eagle är en klar, gul till orange vätska i en färglös glasflaska med propp av butylgummi, aluminiumförsegling, gult snäpplock och gul ring runt flaskhalsen.
- Topotecan Eagle levereras i kartonger innehållande 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för spädning, förvaring och destruktion av Topotecan Eagle

Allmänna försiktighetsåtgärder

Topotekankoncentrationen i Topotecan Eagle är högre än i andra topotekanprodukter och försiktighet ska iakttas för att säkerställa korrekt spädning till den avsedda dosen. Korrekt dos ska kontrolleras innan läkemedlet ges till patienten.

Det normala tillvägagångssättet ska tillämpas för korrekt hantering och kassering av läkemedel mot tumörer, nämligen:

- Personalen ska vara tränad att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
- 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.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.

Spädningsanvisningar

Koncentrationen måste observeras med tanke på risken för livshotande överdosering.

Topotecan Eagle-koncentratet är klart, gult till orange. Injektionsflaskan innehåller 3 mg topotekan per ml, vilket är en högre koncentration än i andra topotekanprodukter för intravenös infusion.

Användaren måste rapportera alla eventuella medicineringsfel.

Följande doseringstabeller ska användas som referens:

Beregningsanvisningar för intravenös administrering vid småcellig lungcancer

Kroppsyta (m ²)	För rekommenderad dos '1,5 mg/m ² '		För reducerad dos '1,25 mg/m ² '		För reducerad dos '1,0 mg/m ² '	
	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Beregningsanvisningar för intravenös administrering vid cervixcancer

Kroppsyta (m ²)	För rekommenderad dos '0,75 mg/m ² '		För reducerad dos '0,60 mg/m ² '		För reducerad dos '0,45 mg/m ² '	
	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)	Mängd spädnings- vätska (ml)	Total dos (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Ytterligare spädning av Topotecan Eagle krävs med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 % vikt/volym) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 % vikt/volym) injektionsvätska för att nå den slutliga topotekankoncentrationen på 2,5–5,0 µg/ml i infusionslösningen till patienten. Spädning ska ske under strikt aseptiska förhållanden (t.ex. i LAF-bänk).

Förvaring av utspädd lösning

Av mikrobiologiska skäl bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden efter öppnandet och före användning, vilket normalt inte bör överskrida 24 timmar vid 20–25 °C och i normal rumsbelysning. Användaren ansvarar för andra förvaringstider och förvaringsförhållanden.

Flaskor efter första öppnandet

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 14 dagar i 20–25 °C vid förvaring i ytterkartongen skyddat från ljus.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten efter öppnandet förvaras i längst 14 dagar i 20–25 °C.

Användaren ansvarar för andra förvaringstider och förvaringsförhållanden.

Destruktion

Överskott av använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.