

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).
Varje injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 4 mg topotekan (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

En klar gul till gulgrön vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topotekan som monoterapi är indicerat för behandling av:

- patienter med metastaserande ovarialcancer efter terapivikt med förstahandsterapi eller annan efterföljande terapi.
- 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 administreringssätt

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

Dosering

När topotekan används tillsammans med cisplatin ska fullständig förskrivarinformation för cisplatin beaktas.

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

Ovarial- och småcellig lungcancer

Initial dosering

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

Fortsatt dosering

Topotekan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytantalet $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivån $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 på grund av neutropeni ska dosen reduceras med $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ till $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ (eller därefter om så krävs ned till $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska studier avbröt man topotekanbehandlingen om dosen reducerats till $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$, och hemoglobinnivån är $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 $\leq 0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, eller får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten på grund av neutropeni, ska dosen reduceras med 20 % till $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ för de följande behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (ovarial- och småcellig lungcancer):

Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användning av topotekan hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $< 20 \text{ ml/min}$). Användning av topotekan rekommenderas inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

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):

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 följs enligt

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m²/dygn 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 (se avsnitt 4.4).

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotekan till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund av cirros. Topotekan rekommenderas inte för användning till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Topotecan måste lösas upp och spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Allvarlig benmärgsdepression innan första kuren påbörjats med neutrofilantal $< 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline och/eller trombocytantal $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Liksom för andra cytotoxiska 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 studier 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 thorax för strålning och användning av lungtoxiska substanser 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 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 Hospira t ex när patienter som har en ökad risk för tumörblödning är aktuella för behandling.

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

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotekan till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) eller allvarligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin $\geq$ 10 mg/dl) på grund av cirrhos. Användning av topotekan rekommenderas inte till dessa patientgrupper (se avsnitt 4.2).

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m²/dygn 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 (se avsnitt 4.2).

Information om hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Om en saltlösning (natriumklorid, lösning 9 mg/ml) används för att späda Topotekan Hospira innan administrering blir dock natriumdosen högre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Topotekan hämmar inte humana P450-enzymmer (se avsnitt 5.2). I en populationsstudie med intravenös administrering 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 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

Fertila kvinnor/ Preventivmedel hos män och 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.

Liksom med all cytotoxiska måste patienter som behandlas med topotekan rådas att de eller deras partner använder effektivt preventivmedel.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med topotekan och i 6 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas att använda effektiv preventivmetod och att inte göra någon gravid under behandling med topotekan och i 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Om topotekan används under graviditeten 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 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 på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Försiktighet bör dock iaktas vid framförande av fordon och användning av maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

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

Biverkningsprofilen för topotekan givet i kombination med cisplatin i kliniska studier 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. För en fullständig lista över biverkningar associerade med användning av cisplatin, se förskrivarinformationen för 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 ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Infektion
Vanliga	Sepsis ¹
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Febril neutropeni, neutropeni (se "Magtarmkanalen"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanliga	Pancytopeni
Ingen känd frekvens	Svår blödning (i samband med trombocytopeni)
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag

Infektioner och infestationer	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexi (vilken kan vara allvarlig)
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, buksmärtor ² , mukositer
Ingen känd frekvens	Gastrointestinal perforation
Lever och gallvägar	
Vanliga	Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Alopeci
Vanliga	Klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber, asteni, trötthet
Vanliga	Sjukdomskänsla
Mycket sällsynta	Extravasation ³
Ingen känd frekvens	Inflammation i slemhinnor
¹ Dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.4) ² Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4). ³ Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt speciell behandling.	

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

Trombocytopeni

Allvarlig (trombocyter mindre än $25 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (8 % av behandlingarna); måttlig (trombocyter mellan $25,0$ och $50,0 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (15 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och mediandurationen var fem dagar. Transfusion av trombocyter gavs vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande

följdtillstånd i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

Anemi

Måttlig till allvarig (Hb $\leq$ 8,0 g/dl) 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 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 i båda fallen 3 %.

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

Andra allvarliga händelser 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 studier har hudutslag rapporterats hos 4 % av patienterna och klåda hos 1,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel: växtalkaloider och andra naturprodukter, ATC-kod L01CE01.

Verkningsmekanism

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.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverande ovarialcancer I en jämförande studie mellan topotecan och paklitaxel på patienter som tidigare behandlats för ovarialcancer med platinumbaserat kemoterapi (n = 112 respektive 114) erhöles response rate (95 % CI) 20,5 % (13 %, 28 %) jämfört med 14 % (8 %, 20 %) och mediantiden till progression var 19 veckor jämfört med 15 veckor ("hazard ratio" 0,7 [0,6;1,0]) för topotecan respektive paklitaxel. Mediantiden för överlevnad var 62 veckor för topotecan mot 53 veckor för paklitaxel ("hazard ratio" 0,9 [0,6; 1,3]).

Response rate i hela ovarialcancerprogrammet (n=392, alla tidigare behandlade med cisplatin eller cisplatin och paklitaxel) var 16 %. Mediantiden till respons i kliniska studier var 7,6-11,6 veckor. Hos patienter refraktära mot cisplatinbehandling eller som fick återfall inom 3 månader (n=186) var response rate 10 %.

Dessa data ska bedömas i relation till läkemedlets totala säkerhetsprofil, i synnerhet den signifikanta hematologiska toxiciteten (se avsnitt 4.8).

En kompletterande retrospektiv analys utfördes på data från 523 patienter med recidiv av ovarialcancer. Totalt observerades 87 fall av fullständig och partiell respons, varav 13 av dessa uppträdde under behandlingskur 5 och 6 och 3 uppträdde därefter. För patienter som fått mer än 6 behandlingskur avslutade 91 % studien som planerat eller behandlades tills sjukdomen progredierade medan endast 3 % slutade på grund av biverkningar.

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 plus BSC, 90 dagar för BSC enbart) och för vilka ytterligare behandling med intravenös kemoterapi inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöles oralt topotekan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöles enbart BSC (log rank p = 0,0104). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöles oralt topotekan plus BSC relativt gruppen som erhöles enbart BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med oralt topotekan plus 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 plus 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 symtombedömnings skala jämfördes i var och en av dessa två studier.

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

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (95% CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
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)	14,6 (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 (i.v.) topotekan med cyklofosamid, 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-studie 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 interimanalyser (Log-rank p = 0,033).

Tabell 2. Studieresultat för studie GOG-0179

ITT population		
	Cisplatin 50 mg/m ² dag 1 var 21:e dag	Cisplatin 50 mg/m ² dag 1 + topotekan 0.75 mg/m ² dag 1-3 var 21:e dag
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). Hos de patienter (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 studie 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 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

Distribution

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.

Metabolism

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

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

Eliminering

Efter 5 dagliga doser av topotekan kunde totalt 71 till 76 % av den administrerade i.v.-dosen återfinnas som topotekanrelaterat 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).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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.

Nedsatt njurfunktion

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.

Ålder/vikt

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 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 till 5,2 mg/m² hos barn (n = 8), ungdomar (n = 3) och unga vuxna (n = 3) med leukemi. I dessa studier sågs inga uppenbara skillnader mellan topotekans farmakokinetik hos barn, ungdomar och unga vuxna patienter med solida tumörer eller leukemi. Data är dock alltför begränsade för att kunna dra några definitiva slutsatser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Den carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vinsyra (E334)
Saltsyra (E507) (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
3 år.

Efter första öppnandet

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 25 °C under normal ljusförhållanden och vid 2°C -8 °C skyddat från ljus. Av mikrobiologiska skäl skall läkemedlet användas omedelbart. Om läkemedlet inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid förvaring vid 2°C -8°C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning tillhandahålls i injektionsflaskor av glas (typ I) med butylgummipropp, aluminiumförslutning med avtagbar plastkapsyl.

Varje injektionsflaska innehåller 4 ml koncentrat.

Topotecan Hospira är tillgängligt i förpackningsstorlekar om 1 injektionsflaska och 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Topotecan Hospira tillhandahålls som ett sterilt koncentrat med 4 mg topotekan i 4 ml lösning (1 mg/ml).

Parenterala produkter ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Topotecan Hospira är en gul/gulgrön lösning. Om synliga partiklar observeras ska produkten inte administreras.

Ytterligare spädning med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion eller glukos 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion krävs för att erhålla en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml före administrering till patient.

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

- Personalen ska vara tränad att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedlet.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och skyddshandskar.
- 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 mängder vatten.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten. Om irritation kvarstår ska läkare kontaktas.
- Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 juni 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 28 maj 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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

• **Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
topotekan

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: vinsyra (E334), vatten för injektionsvätskor och saltsyra (E507) eller natriumhydroxid (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
4 mg/4 ml
1 injektionsflaska
5 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.
Spädes före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Använd omedelbart efter öppnande.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

VARNING: Detta är ett cytostatikum. Särskilda anvisningar för hantering gäller (se bipacksedel).

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml sterilt koncentrat
topotecan
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Spädes före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

4 mg/4 ml

6. ÖVRIGT

Pfizer Europe MA EEIG

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning topotekan

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Topotecan Hospira är och vad det används för

Topotecan Hospira hjälper till att förstöra tumörer. En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig läkemedlet som en infusion i en ven på sjukhuset.

Topotecan Hospira används för att behandla:

- **äggstockscancer eller småcellig lungcancer** som återkommit efter kemoterapi.
- **långt framskriden livmoderhalscancer**) där behandling med kirurgi eller strålbehandling inte är möjlig. Vid behandling av livmoderhalscancer ges Topotecan Hospira i kombination med ett annat läkemedel som heter *cisplatin*.

Din läkare kommer att tillsammans med dig avgöra om behandling med Topotecan Hospira är bättre än fortsatt behandling med den kemoterapi du behandlades med från början.

2. Vad du behöver veta innan du får Topotecan Hospira

Du ska inte få Topotecan Hospira:

- om du är allergisk mot topotekan eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.
- om du har för lågt antal blodceller. Din läkare kommer att informera dig om så är fallet utifrån testresultaten på ditt senaste blodprov.

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

Varningar och försiktighet

Innan du påbörjar behandlingen måste din läkare få veta:

- om du har njur- eller leverproblem. Din dos av Topotecan Hospira måste då kanske justeras.
- om du är gravid eller planerar att bli gravid. Se avsnitt "Graviditet och amning" nedan.
- om du är man och planerar att skaffa barn. Se avsnitt "Graviditet och amning" nedan.

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

Andra läkemedel och Topotecan Hospira

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

Kom ihåg att tala om för din läkare om du börjar ta något annat läkemedel under tiden du använder Topotecan Hospira.

Graviditet och amning

Topotekan rekommenderas inte till gravida kvinnor. Det kan skada fostret om det blir till före, under eller strax efter behandlingen. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med topotekan och i 6 månader efter avslutad behandling. Fråga din läkare om råd. Försök inte att bli gravid förrän din läkare säger att det är säkert att bli det.

Män rekommenderas att använda effektiv preventivmetod och att inte göra någon gravid under behandling med topotekan och i 3 månader efter avslutad behandling. Manliga patienter som önskar skaffa ett barn ska fråga sin läkare om råd för familjeplanering eller behandling. Om din partner blir gravid under behandlingen måste du omedelbart berätta det för din läkare.

Amma **inte** om du behandlas med topotekan. Börja inte amma igen förrän din läkare talar om för dig att det är riskfritt att amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Topotekan kan göra att du känner dig trött. Om du känner dig trött eller svag ska du inte köra eller använda maskiner.

Topotecan Hospira innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om din läkare använder en vanlig saltlösning vid spädning av Topotecan Hospira blir dock natriumdosen högre.

3. Hur Topotecan Hospira används

Den topotekan-dos du får bestäms av din läkare och baseras på:

- din kroppsytta (uppmätt som kvadratmeter (m²)).
- resultaten från de blodprover som tagits innan behandlingen.
- vilken sjukdom som behandlas.

Vanlig dosering

- **Äggstockscancer och småcellig lungcancer:** 1,5 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag. Du kommer att behandlas en gång om dagen i 5 dagar. Vanligtvis upprepas detta behandlingsschema var tredje vecka.
- **Livmoderhalscancer:** 0,75 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag. Du kommer att behandlas en gång om dagen i 3 dagar. Vanligtvis upprepas detta behandlingsschema var tredje vecka.

Vid behandling av livmoderhalscancer, kombineras Topotecan Hospira med ett annat läkemedel som heter cisplatin. Din läkare avgör vilken dos du får av cisplatin.

Behandlingsschemat kan variera beroende på resultaten från dina regelbundna blodprover.

Hur topotekan ges

En läkare eller sköterska kommer att ge dig Topotecan Hospira som en infusion i din arm, under cirka 30 minuter.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar: berätta för din läkare

Dessa mycket vanliga biverkningar kan inträffa hos fler än 1 av 10 personer som behandlas med Topotecan Hospira.

- **Tecken på infektion:** Topotecan kan minska antalet vita blodkroppar och minska din motståndskraft mot infektioner. Detta kan leda till livshotande tillstånd. Symtomen omfattar:
 - feber
 - kraftig försämring av ditt allmäntillstånd/hälsa
 - lokala symtom som ont i halsen eller svårigheter att urinera (till exempel en brännande känsla när du urinerar, vilket kan bero på en urinvägsinfektion).
- Ibland kan svår buksmärta, feber och eventuellt diarré (i sällsynta fall blodig) vara tecken på inflammation i tarmarna (*kolit*).

Denna **sällsynta** biverkning kan inträffa hos upp till 1 av 1000 personer som behandlas med Topotecan Hospira. .

- **Lunginflammation (*interstitiell lungsjukdom*).** Du löper störst risk att drabbas om du har en existerande lungsjukdom, fått strålbehandling av dina lungor, eller om du tidigare har tagit mediciner som orsakat skador på lungorna. Tecken på detta kan vara:
 - andningssvårigheter
 - hosta
 - feber.

Kontakta omedelbart din läkare om du får symtom på något av dessa tillstånd eftersom det kan vara nödvändigt att bli inlagd på sjukhus.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan inträffa hos **fler än 1 av 10 personer** som behandlas med Topotecan Hospira:

- Känsla av allmän svaghet och trötthet (tillfällig *anemi*). I vissa fall kan du behöva en blodtransfusion.
- Lättare att få blåmärken och blödningar, beroende på en minskning av antalet koagulerande celler i blodet. Detta kan leda till större blödningar från relativt små sår såsom små skärsår. I sällsynta fall kan detta leda till allvarliga blödningar (*hemorragi*). Tala med din läkare för att få råd om hur du kan minimera risken för blödning.
- Viktminskning och aptitlöshet (*anorexi*), trötthet, svaghet.
- Illamående, kräkning, diarré, magont, förstoppning.
- Inflammation och sår i munnen, på tungan eller tandköttet.
- Hög kroppstemperatur (*feber*).
- Håravfall.

Vanliga biverkningar

Dessa kan inträffa hos **upp till 1 av 10 personer** som behandlas med Topotecan Hospira:

- Allergiska eller överkänslighetsreaktioner (inklusive hudutslag).
- Gulaktig hud (gulsot)
- Allmän känsla av obehag
- Klåda

Sällsynta biverkningar

Dessa kan inträffa hos **upp till 1 av 1000 personer** som behandlas med Topotecan Hospira:

- Allvarliga allergiska eller anafylaktiska reaktioner.
- Svullnad orsakat av vätskeansamling (angioödem).
- Mild smärta och inflammation vid injektionsstället.
- Kliande hudutslag (eller *nässelfeber*)

Biverkningar utan känd frekvens

Frekvensen av vissa biverkningar är inte känd (härrör från spontana rapporter och frekvensen kan inte beräknas från tillgänglig data):

- Allvarlig magsmärta, illamående, kräkningar av blod, svart eller blodig avföring (möjliga symtom på hål i magtarmkanalen [gastrointestinal perforering]).
- Sår i munnen, sväljsvårigheter, buksmärter, illamående, kräkningar, diarré, blodiga avföringar (möjliga tecken och symtom på inflammation i slemhinnan i munnen, magen och/eller tarmen [slemhinneinflammation]).

Om du behandlas för livmoderhalscancer: kan du få biverkningar av det andra läkemedlet (cisplatin) som du får tillsammans med Topotecan Hospira. Dessa biverkningar finns beskrivna i bipacksedeln för cisplatin.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Topotecan Hospira ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på injektionsflaskan och på kartongen efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel är endast för engångsbruk. Efter öppnande ska produkten användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart, kan Topotecan Hospira användas i upp till 24 timmar om det förvaras i kylskåp (i skydd från ljus) eller vid rumstemperatur (vid normala ljusförhållanden).

Om synliga partiklar observeras ska produkten inte ges.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Topotecan Hospira är topotekan (som hydroklorid). 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid) Varje injektionsflaska med 4 ml koncentrat innehåller 4 mg topotekan (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är vinsyra (E334), vatten för injektionsvätskor och saltsyra (E507) eller natriumhydroxid (för att justera pH).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Topotecan Hospira är ett klart gult till gulgrönt koncentrat till infusionsvätska, lösning som tillhandahålls i injektionsflaskor av klart glas, innehållandes 4 ml koncentrat. Topotecan Hospira finns tillgängligt i två förpackningsstorlekar, 1 eller 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Förvaring, användning, hantering och kassering av Topotecan Hospira**Förvaring**

Oöppnad injektionsflaska: Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Användning

Se produktresumén för fullständiga detaljer.

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning kräver spädning till en slutlig koncentration på 25-50 mikrogram/ml före administrering till patienten. Godkända spädningsvätskor är natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion och glukos 50 mg/ml (5 %) lösning för injektion. Använd aseptisk teknik under spädningen av infusionslösningen.

Parenterala produkter ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Topotecan Hospira är en gul/gulgrön lösning.

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

Dosering: Ovarialcancer och småcellig lungcancer

Initial dosering: $1,5 \text{ mg/m}^2$ kroppsytta/dygn, givet som intravenös infusion under 30 minuter en gång dagligen under 5 på varandra följande dagar med 3 veckors intervall mellan starten av varje behandlingskur.

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

Dosering: Cervixcancer

Initial dosering: $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ 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 6 omgångar eller till progredierande sjukdom.

Fortsatt dosering: Topotekan ska ej ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$, och hemoglobinnivån är $\geq 9 \text{ g/dl}$ (efter transfusion om så erfordras).

Dosering: Nedsatt njurfunktion

Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras hos patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning. Se produktresumén för ytterligare detaljer.

Dosering: Barn

Endast begränsade data finns tillgängliga. Användning rekommenderas inte.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 25°C under normala ljusförhållanden och vid 2°C - 8°C i skydd från ljus. Av mikrobiologiska skäl ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används direkt är förvaringstider och förvaringsvillkor före användning på användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid förvaring vid 2°C - 8°C , såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Hantering och destruktion

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

- Beredning och administrering av läkemedlet måste utföras av personal tränad i cytostatikahantering.
- Gravid personal får inte handha det här läkemedlet.
- Personer som hanterar det här läkemedlet ska använda skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och skyddshandskar.
- Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar för riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora mängder vatten.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten. Om irritation kvarstår ska läkare kontaktas.
- Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.