

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Topotecan Ebewe 1 mg / ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hvert hetteglass på 1 ml inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid)

Hvert hetteglass på 3 ml inneholder 3 mg topotekan (som hydroklorid)

Hvert hetteglass på 4 ml inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar gul oppløsning, uten synlige partikler.

pH 2,0 – 2,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Topotekan er indisert som monoterapi for behandling av

- pasienter med metastatisk ovarialkreft etter svikt av førstelinje- eller påfølgende behandling.
- pasienter med residiv av småcellet lungekreft (SCLC) hvor gjentatt behandling med førstelinjeregimet ikke er egnet (se avsnitt 5.1).

Topotekan i kombinasjon med cisplatin er indisert for pasienter med cervikal kreft som residiverer etter strålebehandling og for pasienter med sykdom i stadium IVB. Pasienter som tidligere er eksponert for cisplatin krever et uavbrutt, behandlingsfritt intervall for å rettferdiggjøre behandling med kombinasjonen (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruken av topotekan bør begrenses til enheter spesialisert på cytotoxisk kjemoterapi. Topotekan bør bare administreres under overvåkning av en lege med erfaring med bruk av kjemoterapi (se pkt. 6.6).

Dosering

Når topotekan brukes i kombinasjon med cisplatin, bør den fullstendige forskrivningsinformasjonen for cisplatin konsulteres.

Før administrasjon av den første kuren med topotekan, må pasientene ha en baseline for antall nøytrofile på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et platetall på $\geq 100 \times 10^9/l$ og et hemoglobinnivå på ≥ 9 g/dl (etter transfusjon om nødvendig).

Ovarial- og småcellet lungekreft

Initialdose

Anbefalt dose av topotekan er 1,5 mg/m² kroppsoverflate/dag administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter daglig i fem påfølgende dager (uten avbrudd) med et tre-ukers intervall før start av hver kur. Dersom det tolereres godt kan behandlingen fortsette til sykdomsprogresjon (se pkt. 4.8 og 5.1)

Påfølgende doser

Topotekan bør ikke readministreres med mindre nøytrofileantallet er $\geq 1 \times 10^9/l$ og plateantallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter transfusjon om nødvendig).

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

Dersom dosereduksjon velges for pasienter som opplever alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dager eller mer, eller alvorlig nøytropeni assosiert med feber eller infeksjon, eller som har fått behandlingen utsatt på grunn av nøytropeni, bør dosen reduseres med 0,25 mg/m²/dag til 1,25 mg/m²/dag (eller senere redusert til 1,0 mg/m²/dag om nødvendig).

Dosen bør reduseres på samme måte dersom plateantallet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniske studier ble topotekan seponert hvis dosen var redusert til 1,0 mg/m²/dag, og ytterligere dosereduksjon var nødvendig for å kontrollere bivirkningene.

Cervikal kreft

Initialdose

Anbefalt dose av topotekan er 0,75 mg/m²/dag, administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1, 2 og 3. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1 i en dose på 50 mg/m²/dag og etter topotekandosen. Denne behandlingsprosedyren gjentas hver 21. dag i seks kurer, eller inntil sykdomsprogresjon.

Påfølgende doser

Topotekan må ikke gis på nytt med mindre nøytrofilantallet $\geq 1,5 \times 10^9/l$, blodplateantallet $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter transfusjon om nødvendig).

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

Dersom dosereduksjon velges for pasienter som opplever alvorlig nøytropeni (nøytrofilantallet $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dager eller mer, eller alvorlig nøytropeni assosiert med feber eller infeksjon, eller som har fått behandlingen utsatt på grunn av nøytropeni, bør dosen reduseres med 20 % til 0,60 mg/m²/dag for senere kurer (eller senere redusert til 0,45 mg/m²/dag om nødvendig).

Dosen bør reduseres på samme måte dersom platetallet faller under $25 \times 10^9/l$.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Monoterapi (Ovarial- og småcellet lungekreft)

Det mangler erfaring med bruk av topotekan hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min). Bruk av topotekan anbefales ikke i denne pasientgruppen (se pkt.

4.4). Begrensede data indikerer at dosen bør reduseres hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Anbefalt dose for topotekan i monoterapi hos pasienter med ovarial- eller småcellet lungekreft og kreatininclearance mellom 20 og 39 ml/min, er 0,75 mg/m²/dag i fem påfølgende dager (uten avbrudd).

Kombinasjonsterapi (cervikal kreft)

I kliniske studier med topotekan i kombinasjon med cisplatin for behandling av cervikal kreft, ble behandling bare startet hos pasienter med serumkreatinin mindre enn eller lik 1,5 mg/dl. Dersom serumkreatinin overstiger 1,5 mg/dl under behandling med topotekan/cisplatin, anbefales det at fullstendig forskrivningsinformasjon konsulteres med hensyn til anbefaling av dosereduksjon eller fortsettelse av cisplatin. Hvis cisplatin seponeres, er det utilstrekkelige data vedrørende fortsatt monoterapi med topotekan hos pasienter med cervikal kreft.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Det mangler erfaring med bruk av topotekan hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin i serum ≥ 10 mg/dl) på grunn av cirrhose. Bruk av topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Topotecan Ebewe må fortynnes ytterligere før bruk (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Amming (se pkt. 4.6)
- Alvorlig beinmargsdepresjon før start av første kur, vist ved baseline nøytrofilantall $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller plateantall $< 100 \times 10^9/l$

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet er doserelatert og full kontroll av blodverdiene inkludert blodplater bør bestemmes regelmessig (se pkt. 4.2).

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

Topotekanindusert nøytropeni kan forårsake nøytrophen kolitt. Dødsfall som skyldes nøytrophen kolitt er rapportert i kliniske studier med topotekan. Hos pasienter med symptomer som feber, nøytropeni og magesmerter, må muligheten for nøytrofil kolitt vurderes.

Topotekan er assosiert med rapporter om interstitiell lungesykdom (ILD), noen tilfeller har vært fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer, inkludert tidligere ILD, lungefibrose, lungekreft, stråleeksponering av bryst og bruk av pneumotoksiske substanser og/eller kolonistimulerende faktorer.

Pasienten bør overvåkes for lungesyntomer som indikerer ILD (f.eks. hoste, feber, dyspné og/eller hypoksi), og topotekan bør seponeres dersom en ny ILD-diagnose bekreftes.

Topotekan monoterapi og topotekan i kombinasjon med cisplatin er hyppig assosiert med klinisk relevant trombocytopeni. Dette må tas i betraktning ved forskrivning av topotekan, f.eks. hvis pasienter med økt risiko for tumorblødning vurderes for behandling.

Som man ville forvente har pasienter med nedsatt WHO funksjonstilstand (performance status) (PS > 1) lavere responsrate og økt insidens av komplikasjoner som feber, infeksjon og sepsis (se pkt. 4.8). Nøyaktig vurdering av funksjonstilstanden under behandlingen er viktig for å sikre at pasienten ikke blir forverret til PS 3.

Det er utilstrekkelig erfaring med bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <20ml/min) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (serum bilirubin $\geq$ 10 mg/dl) på grunn av cirrhose. Bruk av topotekan anbefales ikke til disse pasientgruppene (se pkt. 4.2).

Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble behandlet med topotekan intravenøst med 1,5 mg/m²/dag i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert, men likevel finnes det ikke tilstrekkelige data for å kunne gi en doseanbefaling til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen *in vivo* interaksjonsstudier er blitt utført på mennesker.

Topotekan hemmer ikke humane P450-enzymene (se pkt. 5.2). I en populasjonsstudie med intravenøst gitt topotekan viste samtidig administrasjon av granisetron, odansetron, morfin eller kortikosteroider ingen signifikant effekt på farmakokinetikken for total topotekan (aktiv og inaktiv form).

Ved kombinasjon av topotekan med andre kjemoterapeutika kan det være nødvendig å redusere dosen av hvert legemiddel for å forbedre toleransen. Imidlertid er det ved kombinasjon med platinamidler en tydelig sekvensavhengig interaksjon, avhengig av om platinamidlet gis på dag 1 eller 5 av topotekandoseringen. Dersom enten cisplatin eller karboplatin gis på dag 1 av topotekandoseringen, må det gis en lavere dose av hver substans for å øke toleransen sammenlignet med dosen av hver substans som kan gis hvis platinamidlet gis på dag 5 av topotekandoseringen.

Når topotekan (0,75 mg/m²/dag i 5 uavbrutte dager) og cisplatin (60 mg/m²/dag på dag 1) ble administrert til 13 pasienter med ovarialkreft, ble det sett en svak økning i AUC (12 %, n=9) og C_{max} (23 %, n=11) på dag 5. Denne økningen er sannsynligvis ikke klinisk relevant.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Topotekan er påvist å forårsake embryoføtal dødelighet og misdannelser i prekliniske studier (se pkt. 5.3). Som med andre cytotoksiske legemidler, kan topotekan forårsake fosterskade og kvinner i fruktbar alder skal derfor frarådes til å bli gravide under behandling med topotekan.

Som med all cytotoksisk kjemoterapi, må pasienter som behandles med topotekan rådes til at de og deres partner må bruke sikker prevensjon.

Graviditet

Dersom topotekan brukes under graviditet, eller pasienten blir gravid under behandling med topotekan, må pasienten advares om potensielle farer for fosteret.

Amming

Topotekan er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Selv om det ikke er kjent om topotekan skilles ut i morsmelk hos mennesker, bør amming avbrytes ved behandlingsstart.

Fertilitet

Det er ikke observert noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet i reproduksjonstoksisitetsstudier på rotter (se pkt.5.3). Som med andre cytotoksiske legemidler, kan det imidlertid ikke utelukkes at topotekan er genotoksisk og kan gi effekter på fertilitet, inkludert mannlig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør imidlertid utvises forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av medisiner dersom tretthet og asteni vedvarer.

4.8 Bivirkninger

I studier for å bestemme doser som omfattet 523 pasienter med residiv av ovarialkreft og 631 pasienter med residiv av småcellet lungekreft, ble den dosebegrensende toksisiteten av topotekan i monoterapi funnet å være hematologisk. Toksisiteten var forutsigbar og reversibel. Det var ikke tegn til kumulativ hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet.

Sikkerhetsprofilen til topotekan gitt i kombinasjon med cisplatin i kliniske studier ved cervikalkreft er i samsvar med det som ses ved topotekan monoterapi. Total hematologisk toksisitet er lavere hos pasienter behandlet med topotekan i kombinasjon med cisplatin sammenlignet med topotekan monoterapi, men høyere enn med cisplatin alene.

Ytterligere bivirkninger ble sett når topotekan ble gitt i kombinasjon med cisplatin, men disse hendelsene ble også sett ved cisplatin i monoterapi og kunne ikke tilskrives topotekan. Forskrivningsinformasjonen for cisplatin bør konsulteres for en fullstendig liste over bivirkninger assosiert ved bruk av cisplatin.

Integrerte sikkerhetsdata for topotekan monoterapi presenteres under.

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

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige: infeksjon

Vanlige: sepsis¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: Febril nøyтроpeni, nøyтроpeni (se Gastrointestinale sykdommer), trombocytopeni, anemi, leukopeni.

Vanlige: Pancytopeni

Ikke kjent: Alvorlig blødning (assosiert med trombocytopeni)

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert utslett
Sjeldne: Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urtikaria

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: Anoreksi (som kan være alvorlig)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: Interstitiell lungesykdom (noen tilfeller har vært fatale)

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme, oppkast og diaré (som alle kan være alvorlige), forstoppelse, abdominale smerter², mukositt

Ikke kjent: Gastrointestinal perforasjon

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: Hyperbilirubinemia

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Alopesi

Vanlige: Kløe

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Pyreksi, asteni, fatigue

Vanlige: Sykdomsfølelse

Svært sjeldne: Ekstravasasjon³

Ikke kjent: Mukosal inflammasjon

¹ Fatale tilfeller på grunn av sepsis er rapportert hos pasienter som behandles med topotekan (se pkt. 4.4)

² Nøytropen kolitt, inkludert fatal nøytropen kolitt, er rapportert som en komplikasjon til topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4).

³Reaksjoner har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk behandling.

Bivirkningene som er listet ovenfor vil potensielt forekomme oftere hos pasienter som har nedsatt funksjonstilstand (se pkt. 4.4).

Hyppigheten assosiert med hematologiske og ikke-hematologiske bivirkninger listet nedenfor, representerer bivirkningsrapporter som er vurdert til å være relatert/muligens relatert til topotekan behandling.

Hematologiske

Nøytropeni: Alvorlig (nøytrofilantall $< 0,5 \times 10^9/l$) under kur 1 hos 55 % av pasientene og med varighet ≥ 7 dager hos 20 % og totalt hos 77 % av pasientene (39 % av kurene). I assosiasjon med alvorlig nøytropeni, forekom feber eller infeksjon hos 16 % av pasientene under kur 1 og totalt hos 23 % av pasientene (6 % av kurene). Median tid til start av alvorlig nøytropeni var ni dager og median varighet var syv dager. Alvorlig nøytropeni varte utover syv dager ved totalt 11 % av kurene. Blant alle pasientene som ble behandlet i kliniske studier (inkludert både de med alvorlig nøytropeni og de som ikke utviklet alvorlig nøytropeni), utviklet 11 % (4 % av kurene) feber og 26 % (9 % av kurene) utviklet infeksjon. I tillegg utviklet 5 % av alle behandlede pasienter (1 % av kurene) sepsis (se pkt.4.4).

Trombocytopeni: Alvorlig (trombocytter $< 25 \times 10^9/l$) hos 25 % av pasientene (8 % av kurene), moderat (trombocytter mellom 25,0 og 50,0 $\times 10^9/l$) hos 25 % av pasientene (15 % av kurene). Median

tid til start av alvorlig trombocytopeni var dag 15 og median varighet var fem dager. Blodplatetransfusjoner ble gitt ved 4 % av kurene. Rapporter om signifikante sekvele assosiert med trombocytopeni, inkludert dødsfall på grunn av tumorblødning, har vært sjeldne.

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

Ikke-hematologiske

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

Mild abdominalsmerter ble rapportert hos 4 % av pasientene.

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

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

Andre alvorlige bivirkninger som ble registrert som relatert eller muligens relatert til behandling med topotekan var anoreksi (12 %), sykdomsfølelse (3 %) og hyperbilirubinemi (1 %).

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert utslett, urticaria, angioødem og anafylaktiske reaksjoner er sjelden rapportert. I kliniske studier ble utslett rapportert hos 4 % av pasientene og kløe hos 1,5 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdoser har blitt rapportert hos pasienter som er blitt behandlet med intravenøs topotekan (opptil 10 ganger anbefalt dose) og topotekan kapsler (opptil 5 ganger anbefalt dose). Observerte tegn og symptomer etter overdose er i overensstemmelse med de kjente bivirkningene assosiert med topotekan (se pkt. 4.8). De primære komplikasjonene ved overdose er benmargssuppresjon og mukositt. Forhøyede leverenzymverdier har i tillegg blitt rapportert ved overdose av intravenøs topotekan.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, ATC kode: L01CE01

Virkningsmekanisme

Antitumoraktiviteten til topotekan omfatter hemming av topoisomerase-I, et enzym som er nært knyttet til DNA-replikasjon, da det avlaster torsjonsbelastningen som oppstår foran den bevegelige replikasjonsgaffelen. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente komplekset til enzymet og splittet DNA som er et mellomprodukt i den katalytiske mekanismen. De cellulære sekvele av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelse av proteinassosiert enkelttrådsbrudd i DNA.

Klinisk effekt og sikkerhet

Residiverende ovarialkreft

I en komparativ studie av topotekan og paklitaksel hos pasienter som tidligere er behandlet for ovarialcarinom med platinabasert kjemoterapi (n = henholdsvis 112 og 114), responsraten (95 % KI) var 20,5 % (13 %-28 %) mot 14 % (8 %-20 %) og median tid til progresjon 19 uker mot 15 uker (risikoratio 0,7 (0,6-1,0)) for henholdsvis topotekan og paklitaksel. Median total overlevelse var 62 uker for topotekan mot 53 uker for paklitaksel (risikoratio 0,9 (0,6-1,3)).

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

Disse dataene bør vurderes med tanke på total sikkerhetsprofil for legemidlet, særlig i forhold til den signifikante hematologiske toksisiteten (se pkt. 4.8).

En supplementær retrospektiv analyse ble utført på data fra 523 pasienter med residiverende ovarialkreft. Totalt ble det observert 87 fullstendige og delvise responser, 13 av disse inntraff under sykklus 5 og 6 og 3 forekom seinere. Av de pasientene som fikk mer enn 6 behandlingssykluser, fullførte 91 % studien som planlagt eller ble behandlet inntil sykdomsprogresjon, mens bare 3 % måtte avslutte på grunn av bivirkninger.

Residiverende SCLC

En fase III-studie (studie 478) sammenlignet peroral topotekan pluss beste støttende behandling (BSC) (n = 71) med BSC alene (n = 70) hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling (median tid til progresjon (TTP) fra førstelinjebehandling: 84 dager for peroral topotekan pluss BSC, 90 dager for BSC alene), og der hvor ny behandling med intravenøs kjemoterapi ikke ble funnet passende. I gruppen med peroral topotekan pluss BSC var det en statistisk signifikant forbedring i total overlevelse sammenlignet med gruppen med BSC alene (Log-rank p = 0,0104). Ikke-justert risikoratio for gruppen med peroral topotekan pluss BSC i forhold til gruppen med BSC alene var 0,64 (95 %, KI: 0,45-0,90). Median overlevelse hos pasienter behandlet med oral topotekan pluss BSC var 25,9 uker (95 %, KI: 18,3-31,6), sammenlignet med 13,9 uker (95 %, KI: 11,1-18,6) for pasienter som fikk BSC alene (p = 0,0104).

Pasientenes selvrapportering av symptomer ved hjelp av ikke-blindet vurdering viste en konsistent trend til fordel for peroral topotekan pluss BSC.

En fase II-studie (Studie 065) og en fase III-studie (studie 396) ble utført for å evaluere effekten av peroral topotekan mot intravenøs topotekan hos pasienter som hadde fått residiv $\geq$ 90 dager etter fullføring av et tidligere kjemoterapiregime (se tabell 1). I pasientenes egenrapportering i en ikke-blindet symptomskala-vurdering i disse to studiene, ble peroral og intravenøs topotekan assosiert med liknende symptomlindring hos pasienter med residiverende sensitiv SCLC.

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

	Studie 065		Studie 396	
	Peroral topotekan	Intravenøs topotekan	Peroral topotekan	Intravenøs topotekan
	(N=52)	(N=54)	(N=153)	(N=151)
Median overlevelse (uker) (95 % KI)	32,3 (26,3-40,9)	25,1 (21,1-33,0)	33,0 (29,1-42,4)	35,0 31,0 37,1.).
Risikoratio (95 % KI)	0,88 (0,59-1,31)		0,88 (0,7-1,11)	
Responsrate (%) (95 % KI)	23,1 (11,6-34,5)	14,8 (5,3-24,3)	18,3 (12,2-24,4)	21,9 (15,3-28,5)
Forskjell i responsrate (95 % KI)	8,3 (-6,6-23,1)		-3,6 (-12,6-5,5)	
Median tid til progresjon (uker) (95 % KI)	14,9 (8,3-21,3)	13,1 (11,6-18,3)	11,9 (9,7-14,1)	14,6 (13,3-18,9)
Risikoratio (95 % KI)	0,90 (0,60-1,35)		1,21 (0,96-1,53)	

N= total antall behandlede pasienter

KI = konfidensintervall

I en annen randomisert fase III-studie som sammenlignet intravenøs topotekan med cyklofosamid, doksorubicin og vinkristin (CAV) i pasienter med residiverende sensitiv SCLC, var total responsrate 24,3 % for topotekan sammenlignet med 18,3 % for CAV-gruppen. Median tid til progresjon var tilsvarende i begge grupper (henholdsvis 13,3 og 12,3 uker). Median overlevelse for de to gruppene var henholdsvis 25,0 og 24,7 uker. Risikoratio for overlevelse med intravenøs topotekan i forhold til CAV var 1,04 (95 % KI: 0,78-1,40).

Responsrate for topotekan i det kombinerte småcellede lungekreftprogrammet (n = 480) for pasienter med residiverende sykdom som er sensitiv for førstelinjebehandling var 20,2 %. Median overlevelse var 30,3 uker (95 %, KI: 27,6-33,4).

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

Cervikal kreft

I en randomisert, komparativ fase III-studie utført av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), ble topotekan pluss cisplatin (n= 147) sammenlignet med cisplatin alene (n= 146) for behandling av histologisk bekreftet persisterende eller residiverende stadium IVB cervikal kreft hvor kurativ behandling med kirurgi og/eller strålebehandling ikke ble ansett som passende. Topotekan pluss cisplatin hadde statistisk signifikant fordel i total overlevelse i forhold til cisplatin monoterapi etter justering for midlertidige analyser (Log-rank p = 0,033).

Tabell 2 Studieresultater Studie GOG-0179

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

Hos pasienter (n=39) med residiv innen 180 dager etter kjemoradioterapi med cisplatin, var median overlevelse i topotekan pluss cisplatin-grenen 4,6 måneder (95 % KI: 2,6-6,1) sammenlignet med 4,5 måneder (95 %, KI: 2,9-9,6) for cisplatin-armen med en hazardratio på 1,15 (0,59-2,23). Hos de pasientene (n=102) med residiv etter 180 dager, var median overlevelse i topotekan pluss cisplatin-grenen 9,9 måneder (95 % KI: 7-12,6) sammenlignet med 6,3 måneder (95 %, KI: 4,9-9,5) for cisplatin-armen med en risikoratio på 0,75 (0,49-1,16).

Pediatrisk populasjon

Topotekan ble også evaluert hos barn og ungdom, men bare begrensede data om sikkerhet og effekt er tilgjengelige.

I en åpen studie av barn (n = 108, aldersgruppe: spedbarn til 16 år), med residiv eller progressive solide tumorer, ble topotekan gitt med en startdose på 2,0 mg/m², gitt som 30 minutters infusjon i 5 dager gjentatt hver 3. uke i opptil ett år avhengig av behandlingsrespons. Inkluderte tumortyper var Ewings sarkom/primitiv neuroectodermal tumor, nevroblastom, osteoblastom og rabdomyosarkom. Antitumoraktivitet ble hovedsaklig vist hos pasienter med nevroblastom. Toksisiteten av topotekan hos barn og ungdom med residiv og refraktære solide tumorer var tilsvarende det som tidligere er sett

hos voksne pasienter. I denne studien fikk førtiseks (46) pasienter (43 %) G-CSF over 192 (42,1 %) kurer, sekstifem (65) pasienter (60 %) fikk transfusjoner med pakkede røde blodceller og femti (50) pasienter (46 %) fikk blodplater over henholdsvis 139 og 159 kurer (henholdsvis 30,5 % og 34,9 %). Basert på dosebegrensende toksisitet i form av myelosuppresjon, var maksimal tolerert dose (MTD) bestemt til 2,0 mg/m²/dag med G-CSF og 1,4 mg/m²/dag uten G-CSF i en farmakokinetisk studie hos barn med refraktære solide tumorer (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon av topotekan i doser på 0,5 til 1,5 mg/m² som 30 minutters infusjon daglig i fem dager, viste topotekan høy plasmaclearance på 62 l/t (SD 22), som tilsvarer omtrent 2/3 av leversirkulasjonen. Topotekan hadde også høy distribusjonsvolum, omtrent 132 l (SD 57) og relativt kort halveringstid på 2 - 3 timer. Sammenligning av farmakokinetiske parametre antydde ingen endring i farmakokinetikken over 5 dagers dosering. Arealet under kurven økte omtrent proporsjonalt med doseøkningen. Det er liten eller ingen akkumulering av topotekan med gjentatt daglig dosering, og det er ingen ting som tyder på en endring i farmakokinetikken etter multiple doser. Prekliniske studier indikerer at plasmaproteinbinding for topotekan er lav (35 %) og distribusjonen mellom blodceller og plasma er stort sett homogen.

Biotransformasjon

Eliminasjonen av topotekan er bare delvis studert hos mennesker. En viktig eliminasjonsmåte for topotekan er hydrolyse av laktonringen slik at det dannes karboksylat med åpen ring.

Metabolisme står for < 10 % av eliminasjonen av topotekan. En N-desmetylmetylmetabolitt, som var vist å ha tilsvarende eller mindre aktivitet enn modersubstansen i en cellebasert måling, ble funnet i urin, plasma og avføring. Gjennomsnittlig metabolitt: AUC ratio for modersubstansen var < 10 % for både total topotekan og topotekanlakton. En O-glukuroniseringsmetabolitt av topotekan og N-desmetyltopotekan er identifisert i urinen.

Eliminasjon

Total gjenvinning av topotekanrelatert materiale etter fem daglige doser med topotekan var 71 til 76 % av i.v. administrert dose. Omtrent 51 % ble skilt ut som total topotekan og 3 % ble skilt ut som N-desmetyltopotekan i urinen. Fekal eliminasjon av total topotekan stod for 18 %, mens fekal eliminasjon av N-desmetyltopotekan var 1,7 %. Totalt bidro N-desmetylmetylmetabolitten gjennomsnittlig til mindre enn 7 % (variasjon 4 - 9 %) av totalt legemidlets produktrelatert materiale som ble gjenfunnet i urin og avføring. Topotekan-O-glukuronid og N-desmetyltopotekan-O-glukuronid i urinen var mindre enn 2,0 %.

In vitro data fra humane levermikrosomer indikerer dannelse av små mengder N-desmetyltopotekan. *In vitro* hemmet ikke topotekan humane P450 enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A og hemmet heller ikke humane cytosoliske enzymer som dihydropyrimidin eller xantinoksidase.

Gitt i kombinasjon med cisplatin (cisplatin dag 1, topotekan dag 1 og 5) var clearance for topotekan redusert på dag 5 sammenlignet med dag 1 (19,1 l/t/m² sammenlignet med 21,3 l/t/m² (N = 9)) (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Plasmaclearance hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) ble redusert til omtrent 67 % sammenlignet med en kontrollgruppe av pasienter. Topotekans halveringstid ble økt med omtrent 30 % men ingen klar endring i distribusjonsvolum ble observert. Plasmaclearance for total topotekan (aktiv og inaktiv form) hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble bare redusert med omtrent 10 % sammenlignet med en kontrollgruppe av pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Plasmaclearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 41 - 60 ml/min) ble redusert til omtrent 67 % sammenlignet med en kontrollgruppe av pasienter. Distribusjonsvolum var noe redusert og halveringstiden økte bare med 14 %. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon var topotekans plasmaclearance redusert til 34 % av verdien hos kontrollpasienter. Gjennomsnittlig halveringstid økte fra 1,9 til 4,9 timer.

Alder/vekt

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

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til topotekan gitt som 30 minutters infusjon i 5 dager ble vurdert i to studier. En studie omfattet et doseringsområde på 1,4 til 2,4 mg/m² hos barn (i alderen 2 opp til 12 år, n = 18), unge (alder 12 til 16 år, n = 9) og unge voksne (alder 16 til 21 år, n = 9) med refraktære solide tumorer. Den andre studien omfattet et doseringsområde på 2,0 til 5,2 mg/m² hos barn (n = 8), unge (n = 3) og unge voksne (n = 3) med leukemi. I disse studiene var det ingen tilsynelatende forskjell i farmakokinetikken til topotekan mellom barn, unge og unge voksne pasienter med solide tumorer eller leukemi, men data er for begrenset til å trekke endelige konklusjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for pattedyrceller (lymfocytter hos mus og humane lymfocytter) *in vitro* og beinmargceller fra mus *in vivo*. Topotekan er også vist å forårsake embryoføtal dødelighet når det gis til rotte og kanin.

I studier av reproduksjonstoksisitet med topotekan til rotter, var det ingen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet, men det ble observert superovulasjon hos hunnrotter og noe økt preimplantasjonstap observert.

Det karcinogene potensialet for topotekan er ikke studert

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vinsyre
Saltsyre, fortynnet
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass
30 måneder

Stabilitet ved bruk etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er demonstrert for 7 dager når legemidlet er fortynnet til en konsentrasjon på 0,01- 0,05 mg/ml med 5 % glukoseoppløsning eller 0,9 % natriumkloridoppløsning og oppbevart ved 2 til 8 °C og ved romtemperatur (20 °C til 25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider ved bruk og betingelser før bruk brukerens ansvar, og bør normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynningen er skjedd under kontrollerte og aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse type I hetteglass med grå gummikorker, og aluminiumforsegling med avrivingsmekanisme i plast ("flip-off cap"), med eller uten plastikkbeskyttelse (Onco-Safe eller beskyttelsesfolie). Onco-Safe og beskyttelsesfolie kommer ikke i kontakt med legemidlet, hvilket øker sikkerheten under transport for medisinsk og farmasøytisk personale. Hetteglassene er forseglet med aluminium krympeløkk.

Pakningsstørrelser:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml

1 x 3 ml, 5 x 3 ml, 10 x 3 ml

1 x 4 ml, 5 x 4 ml, 10 x 4 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Inspeksjon før bruk

Som med alle legemidler til parenteral bruk, bør Topotecan Ebewe konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inspiseres visuelt for partikler og misfarging før bruk. Bruk ikke Topotecan Ebewe dersom du merker tegn til forringelse.

Instruksjon for fortynning

Må fortynnes før bruk.

Ytterligere fortynning av passende volum av konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning med enten 0,9 % natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 10 og 50 mikrogram/ml (0,01 mg/ml, 0,025 mg/ml og 0,05 mg/ml).

Nødvendig volum kan trekkes direkte opp fra hetteglasset. Mer enn ett hetteglass kan være nødvendig for å få riktig dose for pasienten. Basert på nødvendig dose for pasienten uttrykt i mg, trekk opp korresponderende volum som inneholder 1 mg/ml topotecan, med aseptisk teknikk, fra et passende

antall hetteglass med graderte sprøyter. For eksempel vil en dose på 2,7 mg topotekan kreve 2,7 ml topotekan konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Injiser ønsket volum i en 100 ml infusjonsflaske eller pose som inneholder enten 5 % glukoseoppløsning eller 0,9 % natriumkloridoppløsning.

Dersom det er nødvendig med en dose på mer enn 5 mg topotekan, bruk større volum av infusjonsoppløsningen, slik at konsentrasjonen på 0,05 mg/ml topotekan ikke overskrides. Bland infusjonsposen eller flasken manuelt med en vuggende bevegelse.

Generelle forholdsregler

Normal prosedyre for riktig håndtering og destruksjon av cytostatika bør brukes, dvs.:

- Personalet skal få opplæring i å fortynne legemidlet.
- Gravide skal må ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personalet som håndterer dette legemidlet under fortynning skal bruke verneutstyr, inkludert maske, briller og hansker.
- Alle gjenstander som brukes til administrasjon eller rengjøring, inkludert hansker, bør plasseres i poser for høyrisikoavfall til forbrenning ved høy temperatur. Flytende avfall må skylles ut med store mengder vann.
- Utsiktet kontakt med hud eller øyne skal behandles umiddelbart med store mengder vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Dette legemiddel er kun til engangsbruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

09-6947

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.10.2010
Dato for siste fornyelse: 21.07.2015

10. OPPDATERINGSDATO

23.07.2021