

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Accord 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar gul lösning fri från synliga främmande partiklar. pH-intervall är 1,5–2,5 och osmolaritet i området är cirka 100–40 mOsm/liter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topotekan som monoterapi är indicerat för behandling av:

- patienter med metastaserande ovarialcancer efter terapisvikt 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 hela förskrivarinformationen 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 ≥ 9 g/dl (efter blodtransfusion om så erfordras).

Ovarialcancer 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 5 på varandra följande dagar med 3 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 ≥ 9 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 7 dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten pga. 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 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 inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivån är ≥ 9 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 $< 0,5 \times 10^9/l$) under 7 dagar eller mer, får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten pga. 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 (ovarialcancer och småcellig lungcancer):

Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användning av topotekan hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 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 ovarialcancer eller småcellig lungcancer som har ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är $0,75$ mg/m²/dygn under 5 dagar i följd.

Kombinationsterapi (cervixcancer)

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

Topotekan måste 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 påbörjas 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 läkemedel kan topotekan orsaka allvarlig myelosuppression. Myelosuppression utmynnande i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.8).

Topotekaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska 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 torax 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 av ILD bekräftas.

Topotekan som monoterapi och topotekan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av topotekan, 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 svarsfrekvens och en ökad frekvens av komplikationer som exempelvis feber, infektion och sepsis (se avsnitt 4.8). Noggrann bedömning av allmänstatus när behandling ges är viktigt för att säkerställa att patienten inte har försämrat sin allmänstatus till klass 3.

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

Topotecan Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Om en saltlösning (natriumklorid, lösning 9 mg/ml) används för att späda Topotecan Accord 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-enzym (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 total topotekan (aktiv och inaktiv form).

När topotekan kombineras med annan kemoterapi kan det vara nödvändigt att reducera doserna av vardera läkemedel för att förbättra tolerabiliteten. Vid kombination med platinaföreningar ses dock en klart sekvensberoende interaktion beroende på om platinaföreningen ges på dag 1 eller 5 av topotekanbehandlingen. Om antingen cisplatin eller carboplatin ges på dag 1 av topotekanbehandlingen, måste en lägre dos ges av vardera läkemedel 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 cytostatika måste patienter som behandlas med topotekan rådas att de eller deras partner använder ett 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 graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med topotekan måste patienten varnas för de möjliga riskerna för fostret.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör dock iakttas vid framförande av fordon och användning av maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

I dosfinnande studier omfattande 523 patienter med recidiverande ovarialcancer och 631 patienter med recidiverande småcellig lungcancer befanns 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.

Säkerhetsprofilen 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. Förskrivarinformationen för cisplatin bör studeras för att få en fullständig lista över biverkningar förknippade med användning av cisplatin.

Integrerade säkerhetsdata för topotekan i monoterapi presenteras nedan.

Biverkningar är listade nedan efter organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), 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
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 , mukositis
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 ovan kan förekomma med en högre frekvens hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

De frekvenser som härrör till hematologiska och icke-hematologiska biverkningar som anges 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 ≥ 7 dagar hos 20% av patienterna och sågs totalt hos 77% av patienterna (39% av behandlingarna). I samband med allvarlig neutropeni inträffade feber eller infektion hos 16% av patienterna under behandlingskur 1, och totalt hos 23% av patienterna (6% av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var 9 dagar och mediandurationen var sju dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än 7 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 $< 25 \times 10^9/l$) 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 5 dagar. Transfusion av trombocyter gavs vid 4% av behandlingarna. Rapporter om betydande sequelae i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

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

Icke-hematologiska

Ofta förekommande icke-hematologiska biverkningar var av gastrointestinal typ såsom illamående (52%), kräkningar (32%), diarré (18%), förstoppning (9%) och mukosit (14%). Incidensen av allvarligt (grad 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 hyper- bilirubinemi (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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan intravenöst (upp till tio gånger den rekommenderade dosen) och topotekan kapslar (upp till fem gånger den rekommenderade dosen). De tecken och symtom på överdos som observerats överensstämde med de kända biverkningar som förknippas med topotekan (se avsnitt 4.8). De primära komplikationerna vid överdos är benmärgssuppression och mukosit. Dessutom har förhöjda leverenzymvärden rapporterats vid överdos av topotekan intravenöst.

Det finns ingen känd antidot vid överdos av topotekan. Ytterligare behandling ska ges enligt klinisk indikation eller enligt rekommendationer från Giftinformationscentralen.

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 topotekan och paklitaxel på patienter som tidigare behandlats för ovarialcancer med platinumbaserad kemoterapi (n = 112 respektive 114) erhöles svarsfrekvensen (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 topotekan respektive paklitaxel. Mediantiden för överlevnad var 62 veckor för topotecan mot 53 veckor för paklitaxel ("hazard ratio" 0,9 [0,6; 1,3]).

Svarsfrekvensen 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 svarsfrekvensen 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 + BSC, 90 dagar för BSC enbart) och för vilka ytterligare behandling med kemoterapi intravenöst inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöoll oralt topotekan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöoll enbart BSC (log rank p=0,0104). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöoll oralt topotekan plus BSC relativt gruppen som erhöoll enbart BSC var 0,64 (95% CI: 0.45, 0.90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med oral topotekan + BSC var 25,9 veckor (95% CI: 18,3, 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95% CI: 11,1, 18,6) för patienter som fått enbart BSC (p=0,0104).

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

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotekan jämfört med intravenöst topotekan till patienter som recidiverat ≥ 90 dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (se tabell 1). Oralt och intravenöst topotekan ledde till en liknande symtomlindring hos patienter med recidiverande känslig

SCLC när patienternas egen rapportering på en oblindad symtombedömningsskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

Tabell 1. Sammanfattning av överlevnad, svarsfrekvens 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)	
Svarsfrekvens (%) (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 svarsfrekvens (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 intravenös (i.v.) topotekan med cyklofosamid, doxorubicin och vinkristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var total svarsfrekvens 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 med IV topotekan jämfört med CAV var 1,04 (95 % CI 0,78, 1,40).

Svarsfrekvens 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 svarsfrekvensen för topotekan 4,0%.

Cervixcancer

I en randomiserad, jämförande fas III-prövning utförd av Gynaecologic 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 interimsanalyser (Log-rank p=0,033).

Tabell 2 Studieresultat för studie GOG-0179

ITT-population		
	Cisplatin 50 mg/m² dag 1, var 21:e dag	Cisplatin 50 mg/m² dag 1 + Topotekan 0.75 mg/m² 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% C.I.)	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 i gruppen som fick topotekan plus cisplatin 4,6 månader (95% CI: 2,6; 6,1) 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 fick enbart 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%) behandlingsskurer; 65 (60%) fick transfusion med röda blodkroppar och 50 (46%) fick trombocyter under 139 respektive 159 behandlingsskurer (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 ungefärligt i proportion till dosen. Det sker en liten eller ingen ackumulering av topotekan med upprepade daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av farmakokinetiken 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 IV-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 topotekanrelaterat material i urin och feces. Topotekan-O-glukuronid och N-desmetyltopotekan-O-glukuronid i urinen var mindre än 2,0%.

In vitro-data med humana levermikrosomer tyder på att små mängder N-demetylerat 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 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).

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Den carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska
36 månader.

Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos läkemedlet har påvisats under 30 dagar vid 25° C under normala ljusförhållanden och vid 2–8° C när det skyddas mot ljus. Av mikrobiologiska skäl bör produkten bör användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider under användning och förhållanden före användning användarens ansvar och skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C om inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
För förvaringsanvisningar för utspädd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Topotekan 1 mg/ml, 1 ml tillhandahålls i 2 ml bärnstensfärgad injektionsflaska av glas (typ I) med 13 mm fluorotek-gummipropp 13 mm aluminiumförslutning med lättöppnad kungsblå förslutning.

Topotekan 1 mg/ml, 4 ml tillhandahålls i 5 ml bärnstensfärgad injektionsflaska av glas (typ I) med 13 mm fluorotek-gummipropp 13 mm aluminiumförslutning med lättöppnad kungsblå förslutning.

Topotekan infusionsvätska är tillgängligt i kartonger med 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Topotekan tillhandahålls som ett sterilt koncentrat som innehåller 1 mg topotekan i 1 ml lösning och 4 mg topotekan i 4 ml lösning.

Parenterala produkter ska inspekteras för partiklar och missfärgning innan de administreras. Detta läkemedel är en klar lösning som är gul till färgen. Om partiklar observeras får produkten inte administreras. Ytterligare spädning av den beredda lösningen med lämplig volym av antingen natriumklorid infusionsvätska 9 mg/ml (0,9%) eller glukos infusionsvätska 50 mg/ml (5 %) erfordras för att få en slutlig koncentration mellan 25 och 50 mikrogram/ml innan administrering till patienten.

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

- Personalen ska vara utbildad i att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
 - Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som riskavfall för högtemperaturförbränning.
 - Vid kontakt med hud eller ögon ska dessa omedelbart behandlas med stora mängder vatten. Om irritationen kvarstår ska läkare rådfrågas.
 - Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 457060

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-08-02/2017-02-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-30