

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).
Hvert 4 ml hætteglas indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar gul til gulgrøn opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Topotecan-monoterapi er indiceret til behandling af

- patienter med metastaserende ovariekarcinom, hvor 1. linje-behandling eller efterfølgende
- behandling er slået fejl. patienter med recidiverende, småcellet lungecancer (SCLC) for hvem gentagelse af behandling med første linje behandling ikke anses for hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

Topotecan i kombination med cisplatin er indiceret til behandling af patienter med cervixcancer, som recidiverer efter strålebehandling og til patienter i sygdomsstadie IVB. For at berettige kombinationsbehandling skal patienter, der tidligere har fået cisplatin, have et vedvarende behandlingsfrit interval, for at kombinationsbehandlingen er berettiget (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Brug af topotecan bør begrænses til afdelinger, som er specialiseret i brug af cytotoksisk kemoterapi. Topotecan bør kun administreres under overvågning af en læge, der har erfaring i brugen af kemoterapi (se pkt. 6.6).

Dosering

Ved brug af topotecan i kombination med cisplatin bør cisplatins produktinformation konsulteres.

Før administration af den første behandlingsserie med topotecan skal patienten have et neutrofil tal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et trombocyt tal på $\geq 100 \times 10^9/l$ og et hæmoglobinniveau på ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion).

Ovariekarcinom og småcellet lungecancer

Første dosis

Den anbefalede topotecandosis er 1,5 mg/m² legemsoverflade/dag. Dosis gives som en 30 minutters intravenøs infusion hver dag fem dage i træk med et interval på tre uger mellem begyndelsen af hver behandling. Hvis behandlingen tåles godt, kan den fortsættes, indtil sygdommen progredierer (se afsnit 4.8 og 5.1).

Efterfølgende doser

Topotecan bør ikke gives igen, medmindre neutrofiltallet er $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hæmoglobinniveauet er ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion).

For at opretholde neutrofiltallet er det standard onkologisk praksis ved behandling af neutropeni enten at administrere topotecan sammen med andre lægemidler (f.eks. G-CSF) eller at reducere dosis.

Dosis bør reduceres med 0,25 mg/m²/dag til 1,25 mg/m²/dag (eller derefter om nødvendigt ned til 1,0 mg/m²/dag) hos patienter, som får svær neutropeni (neutrofiltal $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dage eller mere, eller svær neutropeni med feber eller infektion, eller hos patienter, som får behandlingen udskudt på grund af neutropeni.

Dosis skal ligeledes reduceres, hvis trombocytallet falder til under $25 \times 10^9/l$. I de kliniske studier blev behandlingen med topotecan stoppet, hvis dosis var blevet reduceret til 1,0 mg/m², og det blev nødvendigt med yderligere reduktion af dosis for at håndtere bivirkninger.

Cervixcancer

Første dosis

Den anbefalede topotecandosis er 0,75 mg/m² legemsoverflade/dag. Dosis gives som intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1, 2 og 3. Cisplatin gives efter topotecandosis som intravenøs infusion på dag 1 i en dosis på 50 mg/m² legemsoverflade/dag. Dette behandlingsmønster gentages hver 21. dag seks gange, eller indtil sygdommen er progredieret.

Efterfølgende doser

Der bør ikke gives topotecan igen, medmindre neutrofiltallet er $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytallet er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hæmoglobinniveauet er ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion).

For at opretholde neutrofiltallet er det standard onkologisk praksis ved behandling af neutropeni enten at give topotecan sammen med andre lægemidler (f.eks. G-CSF) eller at reducere dosis.

I de følgende serier bør dosis reduceres med 20 % til 0,60 mg/m²/dag (eller derefter om nødvendigt ned til 0,45 mg/m²/dag) hos patienter, som får svær neutropeni (neutrofiltal $< 0,5 \times 10^9/l$) i syv dage eller mere, eller svær neutropeni med feber eller infektion, eller hos patienter, som får behandlingen udskudt på grund af neutropeni.

Dosis bør ligeledes reduceres, hvis trombocytallet falder til $< 25 \times 10^9/l$.

Særlige patientgrupper

pPatienter med nedsat nyrefunktion

Monoterapi ((ovariekarinom og småcellet lungecancer)

Der findes ikke tilstrækkeligt med data til at anbefale behandling af patienter med en creatininclearance på < 20 ml/min. Anvendelse af topotecan i denne gruppe af patienter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Begrænsede data tyder på, at dosis bør reduceres hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Den anbefalede topotecandosis ved monoterapi til patienter med ovariekarcinom eller småcellet lungecancer og en creatininclearance mellem 20 og 39 ml/min er 0,75 mg/m²/dag i fem sammenhængende dage.

Kombinationsbehandling (cervixcancer)

I de kliniske studier af kombinationsbehandling med topotecan og cisplatin til behandling af cervixcancer blev behandlingen kun initieret hos patienter med serumcreatinin $\leq 1,5$ mg/dl. Hvis serumcreatinin under kombinationsbehandlingen med topotecan og cisplatin overstiger 1,5 mg/dl, anbefales det at konsultere den eksisterende information om cisplatin vedrørende dosisreduktion og fortsat behandling. Hvis behandlingen med cisplatin ophører, er der utilstrækkelige data om fortsat behandling med topotecanmonoterapi til patienter med cervixcancer.

Patienter med nedsat leverfunktion

Et mindre antal patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik intravenøst 1,5 mg/m²/dag topotecan i fem dage hver tredje uge. En reduktion i topotecan clearance blev observeret. Der er dog ikke tilstrækkelige data til rådighed til at foretage en dosisanbefaling til denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

Der er utilstrækkelig erfaring med brugen af topotecan hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (serum bilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund af cirrose. Det anbefales ikke at anvende topotecan i denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Topotecan skal rekonstitueres og fortyndes yderligere før brug (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Alvorlig overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Amning (se pkt. 4.6)
- Alvorlig knoglemarvssuppression før, den første serie indledes, dvs. har et neutrofilantal på $<1,5 \times 10^9/l$ og/eller et trombocytantal på $\leq 100 \times 10^9/l$ ved baseline.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Den hæmatologiske toksicitet er dosisafhængig, og det samlede blodbillede, herunder trombocytallet, bør fastlægges jævnligt (se pkt. 4.2).

Topotecan kan som andre cytostatika forårsage svær myelosuppression. Hos patienter, der er behandlet med topotecan, er der rapporteret om myelosuppression, der har ført til sepsis, og om dødsfald på grund af sepsis (se pkt. 4.8).

Neutropeni, som er induceret af topotecan, kan medføre neutropenisk colitis. I de kliniske studier med topotecan har man set dødsfald på grund af neutropenisk colitis. Risikoen for neutropenisk colitis bør overvejes hos patienter, som har feber, neutropeni og et kompatibelt mønster med mavesmerter.

Topotecan er blevet forbundet med rapporter om tilfælde af interstitiel lungesygdom (ILD), hvoraf nogle var fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD, pulmonal fibrose, lungecancer, eksponering af thorax for stråler og brug af pneumotoksiske stoffer og/eller kolonistimulerende faktorer. Patienter bør monitoreres for pulmonale symptomer, der tyder på ILD (f.eks. hoste, feber, dyspnø og/eller hypoksi). Topotecan bør seponeres, hvis diagnosen ILD bekræftes.

Topotecan-monoterapi og topotecan i kombination med cisplatin er almindeligt forbundet med klinisk relevant trombocytopeni. Det bør der tages hensyn til, når Topotecan Hospira ordineres hvis det f.eks. overvejes at behandle patienter med øget risiko for tumorblødning.

Som forventet har patienter med dårlig performance status ($PS > 1$) en lavere responsrate og en øget incidens af komplikationer som f.eks. feber, infektion og sepsis (se pkt. 4.8). Det er vigtigt at vurdere performance status omhyggeligt ved påbegyndelse af behandlingen for at sikre, at patienternes performance status ikke forværres til PS 3.

Der er ikke tilstrækkelig erfaring med brug af topotecan til patienter med svært nedsat nyrefunktion (creatininclearance < 20 ml/min) eller svært nedsat leverfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund af cirrose. Topotecan bør ikke anvendes til disse patientgrupper (se pkt. 4.2).

Et mindre antal patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik topotecan 1,5 mg/m² intravenøst i fem dage hver tredje uge. Der blev set en reduktion i topotecanclearance. Der er dog ikke en tilstrækkelig mængde data tilgængelig til at kunne give en anbefaling vedrørende dosering til denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført *in vivo* farmakokinetiske interaktionsstudier på mennesker.

Topotecan hæmmer ikke humane P450-enzymet (se afsnit 5.2). I et populationsstudie med intravenøs administration havde samtidig administration af granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ingen signifikant virkning på farmakokinetikken af total-topotecan (aktiv og inaktiv form).

Når topotecan gives sammen med andre kemoterapeutika kan det være nødvendigt at reducere dosis af de enkelte lægemidler for at forbedre tolerabiliteten. I kombination med et platinstof er der dog en særlig sekvensafhængig interaktion, som afhænger af om platinstoffet gives på dag 1 eller 5 i forhold til behandlingen med topotecan. Hvis cisplatin eller carboplatin gives på den første behandlingsdag med topotecan, skal der gives en lavere dosis af begge stoffer for at forbedre tolerabiliteten, sammenlignet med den dosis, der kan gives af platinstofferne, hvis de gives på dag 5 under topotecanbehandlingen.

Tretten patienter med ovariecancer fik topotecan (0,75 mg/m² legemsoverflade/dag i 5 sammenhængende dage) og cisplatin (60 mg/m² legemsoverflade/dag på dag 1). Der blev set en lille stigning i AUC (12 %, n=9) og i C_{max} (23 %, n=11) på dag 5. Det anses for usandsynligt, at denne stigning har klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention til mænd og kvinder

Prækliniske studier har vist, at topotecan medfører embryo/fosterdødelighed og misdannelser (se pkt. 5.3). Som for andre cytostatika kan topotecan forårsage fosterskader, hvorfor kvinder i den

fødedygtige alder bør rådes til at undgå graviditet, hvis de er i behandling med topotecan.

Som med al cytotoxisk kemoterapi, skal patienter, der behandles med topotecan, rådes til, at de eller deres partner skal anvende en effektiv præventionsmetode.

Graviditet

Hvistopotecan anvendes under graviditet, eller hvis graviditet indtræder under behandlingen med topotecan, skal patienten advares om den potentielle risiko for barnet.

Amning

Topotecan er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Selvom det ikke vides, om topotecan udskilles i humant brystmælk, skal amning stoppes ved behandlingsstart.

Fertilitet

I reproduktionstoksiske studier med rotter er der ikke set påvirkning af fertilitet hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3). Topotecan er dog som andre cytostatika genotoksisk, og påvirkning af fertiliteten, inkl. den mandlige fertilitet, kan ikke udelukkes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier om virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis der forekommer vedvarende træthed og asteni, bør der dog udvises forsigtighed ved kørsel med motorkøretøj eller ved betjening af maskineri.

4.8 Bivirkninger

I studier til dosisbestemmelse omfattende 523 patienter med recidiverende ovariecancer og 631 patienter med recidiverende, småcellet lungecancer, var den dosisbegrænsende toksicitet af topotecanmonoterapi hæmatologisk. Toksiciteten var forudsigelig og reversibel. Der blev ikke fundet tegn på kumulativ hæmatologisk eller non-hæmatologisk toksicitet.

Sikkerhedsprofilen fra de kliniske studier af behandling af cervixcancer med topotecan i kombination med cisplatin er i overensstemmelse med, hvad der er set efter monoterapi med topotecan. Den samlede hæmatologiske toksicitet er lavere hos patienter behandlet med topotecan i kombination med cisplatin sammenlignet med topotecanmonoterapi, men højere end med cisplatin alene.

Der blev set flere bivirkninger, når topotecan blev givet i kombination med cisplatin. Disse bivirkninger er dog tidligere set som følge af behandling med cisplatinmonoterapi og skyldtes ikke topotecan. Den tilgængelige information om cisplatin bør konsulteres for at få oplysninger om alle bivirkninger, som er forbundet med brugen af cisplatin.

De samlede sikkerhedsdata for topotecanmonoterapi fremgår af nedenstående tabel.

Bivirkningerne, som er nævnt nedenfor, er opdelt efter systemorganklasse og absolutte hyppigheder (alle indberettede hændelser).

Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældn ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedssgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Infektion
Almindelig	Sepsis ¹
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Febril neutropeni, neutropeni (se mave-tarm-kanalen), trombocytopeni, anæmi, leukopeni
Almindelig	Pancytopeni
Ikke kendt	Alvorlig blødning (associeret med trombocytopeni)
Immunsystemet	
Almindelig	Overfølsomhedsreaktion herunder udslæt
Sjælden	Anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Anoreksi (muligvis alvorlig)
Luftveje, thorax og mediastinum	
Sjælden	Interstitiel lungesygdom (nogle tilfælde kan være fatale)
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Kvalme, opkastning og diarre (alle muligvis alvorlige), forstoppelse, mavesmerter ² og mucositis
Ikke kendt	Gastrointestinal perforation
Lever og galdeveje	
Almindelig	Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Alopeci
Almindelig	Pruritus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Pyreksi, astheni, træthed
Almindelig	Utilpashed
Meget sjælden	Ektravasation ^{†3}
Ikke kendt	Slimhindeinflammation
¹ Dødsfald på grund af sepsis er rapporteret for patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4). ² Neutropenisk colitis, herunder fatal neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4). ³ Reaktionerne har været milde og har generelt ikke krævet speciel behandling.	

Bivirkningerne ovenfor kan forekomme med større hyppighed hos patienter, som har en dårlig performance status (se pkt. 4.4).

Hyppighederne, som er forbundet med hæmatologiske og ikke-hæmatologiske bivirkninger, er anført nedenfor og repræsenterer de bivirkningsrapporter, som anses for at være relateret eller muligvis relateret til behandling med topotecan.

Hæmatologiske bivirkninger

Neutropeni:

Svær neutropeni (neutrofil $< 0,5 \times 10^9/l$) under behandlingsserie 1 hos 55 % af patienterne med en varighed $\geq$ syv dage hos 20 %. I alt blev der set neutropeni hos 77 % af patienterne (39 % af behandlingerne). Sammen med alvorlig neutropeni forekom der feber eller infektion hos 16 % af patienterne under serie 1 og totalt set hos 23 % af patienterne (6 % af behandlingerne). Den mediane tid til indtræden af svær neutropeni var ni dage, og den mediane varighed syv dage. Svær neutropeni varede længere end syv dage i 11 % af alle behandlingsserier. Blandt alle patienter, der blev behandlet i de kliniske studier (herunder både patienter med svær neutropeni og patienter, der ikke fik svær neutropeni), fik 11 % (4 % af behandlingsserierne) feber, og 26 % (9 % af behandlingsserierne) infektion. Endvidere fik 5 % af alle de behandlede patienter sepsis (1 % af behandlingerne) (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni:

Svær (trombocyt $< 25 \times 10^9/l$) hos 25 % af patienterne (8 % af behandlingsserierne), moderat (trombocyt mellem $25,0$ og $50,0 \times 10^9/l$) hos 25 % af patienterne (15 % af behandlingsserierne). Den mediane tid til indtræden af svær trombocytopeni var 15 dage, og den mediane varighed fem dage. Der blev givet trombocyttransfusioner i 4 % af behandlingsserierne. Der blev sjældent rapporteret om signifikante senfølger af trombocytopeni inkl. dødelig tumorblødning.

Anæmi:

Moderat til alvorlig (hæmoglobin $\leq 8,0$ g/dl) hos 37 % af patienterne (14 % af behandlingsserierne). Der blev givet transfusioner af røde blodlegemer til 52 % af patienterne (21 % af behandlingsserierne).

Non-hæmatologiske

Hyppigt rapporterede non-hæmatologiske bivirkninger var gastrointestinale f.eks. kvalme (52 %), opkastning (32 %), diarre (18 %), obstipation (9 %) og mucositis (14 %). Hyppigheden af alvorlige (grad 3 eller 4) kvalme, opkastning, diarre og mucositis var henholdsvis 4, 3, 2 og 1 %.

Der blev rapporteret om lette mavesmerter hos 4 % af patienterne.

Der forekom træthed hos ca. 25 % og asteni hos 16 % af patienterne, mens de blev behandlet med topotecan. Hyppigheden af alvorlig (grad 3 eller 4) træthed og asteni var i begge tilfælde 3 %.

Der blev set total eller udtalt alopeci hos 30 % af patienterne, og partiel alopeci hos 15 %.

Andre alvorlige hændelser registreret som relateret eller muligvis relateret til behandlingen med topotecan var anoreksi (12 %), utilpashed (3 %) og hyperbilirubinæmi (1 %).

I sjældne tilfælde er der rapporteret overfølsomhedsreaktioner herunder udslæt, urticaria, angioødem og anafylaktiske reaktioner. I de kliniske studier er udslæt rapporteret hos 4 % af patienterne og pruritus hos 1,5 % af patienterne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk.

4.9 Overdosering

Overdosering er blevet rapporteret hos patienter i behandling med intravenøs topotecan (op til 10 gange den anbefalede dosis) og topotecan kapsler (op til 5 gange den anbefalede dosis). De tegn og symptomer der blev observeret efter overdosering var i overensstemmelse med de kendte bivirkninger forbundet med topotecan (se pkt. 4.8). De primære komplikationer forbundet med overdosering er knoglemarvssuppression og mucositis. Yderligere er forhøjede leverenzymen blevet rapporteret ved overdosering med topotecan intravenøst.

Der findes ikke nogen kendt antidot mod topotecan-overdosering. Yderligere behandling bør være som klinisk indiceret eller efter anbefaling fra Giftlinjen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX17

Virkningsmekanisme

Topotecans anti-tumoraktivitet involverer hæmning af topoisomerase-1, et enzym, som er stærkt involveret i DNA-replikationen, da det eliminerer den torsionale kæde, der opstår foran den bevægelige replikationsgaffel. Topotecan hæmmer topoisomerase-1 ved at stabilisere det kovalente kompleks af enzym og strengkløvet DNA, som er et intermediært produkt af den katalytiske mekanisme. Den cellulære følge af hæmningen af topoisomerase-1, som er forårsaget af topotecan, er en induktion af proteinassocierede enkelstrengsbrud på DNA.

Klinisk virkning og sikkerhed

Recidiverende ovariecancer

I en sammenlignende undersøgelse med topotecan og paclitaxel, hos patienter som tidligere var behandlet for ovariecancer med platinbaseret kemoterapi (henholdsvis $n = 112$ og 114), var responsraten (95 % CI) 20,5 % (13 %, 28 %) versus 14 % (8 %, 20 %) og median tid til progression var 19 uger versus 15 uger (risiko ratio 0,7 [0,6, 1,0] for henholdsvis topotecan og paclitaxel. Median tid for samlet overlevelse var 62 uger for topotecan versus 53 uger for paclitaxel (risiko ratio 0,9 [0,6, 1,3]).

Responsraten i hele ovariecancer programmet ($n = 392$, alle tidligere behandlet med cisplatin eller cisplatin og paclitaxel) var 16 %. I kliniske studier var mediantiden til respons 7,6-11,6 uger. Hos patienter, som var refraktære, eller fik tilbagefald indenfor 3 måneder efter cisplatinbehandling ($n = 186$), var responsraten 10 %. Disse data bør evalueres i lyset af den totale sikkerhedsprofil af lægemidlet, specielt den signifikante hæmatologiske toksicitet (se pkt. 4.8).

En supplerende retrospektiv analyse blev udført på data fra 523 patienter med recidiverende ovariecancer. Samlet set blev 87 fuldstændige og partielle responser observeret, heraf 13, som optrådte mellem 5. og 6. serie, og 3, som optrådte derefter. Af de patienter, som fik flere end 6 serier kemoterapi, fuldførte 91 % studiet som planlagt eller blev behandlet, indtil sygdommen progredierede, og heraf blev kun 3 % ekskluderet på grund af bivirkninger.

Recidiverende SCLC

I et fase III studie (studie 478) blev oral topotecan plus Best Supportive Care (BSC) ($n = 71$) sammenlignet med BSC alene ($n = 70$) hos patienter, som havde tilbagefald efter 1. linje behandling (mediantid til progression [TTP] fra 1- linje behandling: 84 dage for oral topotecan plus BSC, 90 dage for BSC alene) og for hvem gentagelse af behandling med intravenøs kemoterapi ikke var hensigtsmæssig. Der var en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse i gruppen, der fik oral topotecan plus BSC sammenlignet med gruppen, der kun fik BSC (log-rank, $p=0,0104$). Den ikke-justerede hazard ratio for gruppen, der fik oral topotecan plus BSC i forhold til gruppen, der kun fik BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45 og 0,90). Den mediane overlevelse for patienter, som blev behandlet med oral topotecan plus BSC, var 25,9 uger (95 % CI: 18,3 og 31,6) sammenlignet med 13,9 uger (95 % CI: 11,1 og 18,6) for patienter, der fik BSC alene ($p = 0,0104$).

Patienternes egen rapportering af symptomer ved brug af ublindede vurderinger viste en klar tendens til symptomforbedring med oral topotecan plus BSC.

Et fase II-studie (studie 065) og et fase III studie (studie 396) blev gennemført til vurdering af virkningen af oral topotecan *versus* intravenøs topotecan til patienter, der havde oplevet tilbagefald ≥ 90 dage efter afslutningen af et tidligere behandlingsforløb med kemoterapi (se tabel 1). I begge studier medførte oral og intravenøs topotecan samme symptomlindring hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC i henhold til patienternes egne rapporter på en ublindt symptomskala.

Tabel 1. Oversigt over overlevelse, responsrate og tiden indtil progression hos patienter med SCLC, der blev behandlet med oral topotecan eller intravenøs topotecan

	Studie 065		Studie 396	
	Oral topotecan	Intravenøs topotecan	Oral topotecan	Intravenøs topotecan

	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Median overlevelse (uger) (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)	
Responstrate (%) (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)
Forskel i responstrate (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Median tid til progression (uger) (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 behandlede patienter.

CI = konfidensinterval.

I et andet randomiseret fase III studie, som sammenlignede intravenøs (IV) topotecan med cyclophosphamid, doxorubicin og vincristin (CAV) hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC, var den samlede responstrate 24,3 % for topotecan-gruppen sammenlignet med 18,3 % for CAV-gruppen. Den mediane tid til progression var ens i de to grupper (hhv. 13,3 uger og 12,3 uger). Den mediane overlevelse for de to grupper var hhv. 25,0 og 24,7 uger. Hazard ratio for overlevelse med intravenøs topotecan i forhold til CAV var 1,04 (95 % CI: 0,78 og 1,40).

Responsraten for topotecan i det kombinerede program for småcellet lungecancer (n=480) for patienter med recidiverende sygdom efter første linie behandling var 20,2 %. Den mediane overlevelse var 30,3 uger (95 % CI: 27,6 og 33,4).

I patientpopulationen med refraktær SCLC (patienter, som ikke responderer på første linie behandling) var responsraten efter behandling med topotecan 4,0 %.

Cervixcancer

I et randomiseret, sammenlignende fase III studie, som blev udført af Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), blev topotecan + cisplatin (n=147) sammenlignet med cisplatin alene (n=146) i behandlingen af histologisk bekræftet, persisterende, recidiverende eller stadium IVB cervixcancer, hvor kurativ behandling med kirurgi og/eller stråleterapi ikke var vurderet hensigtsmæssig. Behandling med topotecan + cisplatin resulterede i en statistisk signifikant forlængelse af den samlede overlevelse i forhold til cisplatin-monoterapi efter justering for interimanalyser (log-rank, p = 0,033).

Tabel 2. Resultater fra studie GOG-0179

ITT population		
	Cisplatin 50 mg/m ² på dag 1 hver 21.	Cisplatin 50 mg/m ² på dag 1 + topotecan

	dag	0,75 mg/m² i 3 dage hver 21. dag
Overlevelse (måneder)	(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-værdi	0,033	
Patienter uden forudgående cisplatin-kemoterapi/stråleterapi		
	Cisplatin	Topotecan/cisplatin
Overlevelse (måneder)	(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 forudgående cisplatin- kemoterapi/stråleterapi		
	Cisplatin	Topotecan/cisplatin
Overlevelse (måneder)	(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 inden for 180 dage efter kemoterapi/stråleterapi med cisplatin, var den mediane overlevelse i den gruppe, der fik topotecan + cisplatin, 4,6 måneder (95 % CI: 2,6 og 6,1) versus 4,5 måneder (95 % CI: 2,9 og 9,6) for gruppen, der fik cisplatin alene med en hazard ratio på 1,15 (0,59 og 2,23). Hos de patienter (n = 102), der fik recidiv efter 180 dage, var medianoverlevelse i gruppen, der fik topotecan + cisplatin, 9,9 måneder (95 % CI: 7 og 12,6) og 6,3 måneder (95 % CI: 4,9 og 9,5) i gruppen, der fik cisplatin alene med en hazard ratio på 0,75 (95 % CI: 0,49 og 1,16).

Pædiatrisk population

Topotecan er også undersøgt hos børn, men der foreligger kun begrænsede data om effekt og sikkerhed.

I et åbent studie hos børn (n = 108, alder: børn op til 16 år) med recidiverende eller progredierende solide tumorer, blev topotecan givet i en startdosis på 2,0 mg/m² som intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage. Behandlingen blev gentaget hver 3. uge i op til et år afhængig af terapierespons. De inkluderede tumortyper var: Ewings sarkom/primitiv neuroektoderm tumor, neuroblastom, osteoblastom og rhabdomyosarcom. Der blev primært påvist antitumoraktivitet hos patienter med neuroblastom. Toksiciteten af topotecan hos børn med recidiverende og refraktære solide tumorer svarer til, hvad der tidligere er set for voksne patienter. I dette studie fik 46 patienter (43 %) G-CSF i 192 (42,1 %) behandlingsserier. Femogtres (60 %) fik transfusion af pakket blod, og 50 patienter (46 %) fik transfusion af trombocyter i henholdsvis 139 og 159 behandlingsserier (henholdsvis 30,5 % og 34,9 %). I et farmakokinetisk studie af børn med refraktære solide tumorer blev den maximalt tolererede dosis (MTD) fastsat til 2,0 mg/m²/dag med G-CSF og 1,4 mg/m²/dag uden G-CSF på baggrund af den toksiske grænseværdi for myelosuppression (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Topotecan havde en høj plasmaclearance på 62 l/time (SD 22) efter intravenøs indgift af topotecandoser på 0,5 til 1,5 mg/m², der blev givet som en 30 minutters infusion dagligt i 5 dage. Det svarer til ca. 2/3 af blodgennemstrømningen gennem leveren. Topotecan havde ligeledes et højt distributionsvolumen på omkring 132 l (SD 57) og en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. En sammenligning af de farmakokinetiske parametre tydede ikke på farmakokinetiske ændringer i løbet af de 5 doseringsdage. Arealet under kurven øgedes nogenlunde i overensstemmelse med dosisforøgelsen. Der er ringe eller ingen akkumulering af topotecan efter gentagen daglig dosering, og der er ingen tegn på ændringer i farmakokinetikken efter multiple doser. Prækliniske studier tyder på, at topotecans plasmaproteinbinding er lav (35 %), og at fordelingen mellem blodceller og plasma er omtrent homogen.

Biotransformation

Elimineringen af topotecan er kun delvist undersøgt hos mennesker. Hydrolyse af laktonringen med dannelse af et ringåbnet carboxylat er en vigtig udskillelsesvej for topotecan.

Under 10 % topotecan metaboliseres. I urin, plasma og fæces er der fundet en N-desmethylmetabolit, som i et cellebaseret assay har vist sig at have samme eller mindre aktivitet end lægemiddelstoffet. Det gennemsnitlige forhold mellem hovedmetabolittens og lægemiddelstoffets AUC var < 10 % for både topotecan og topotecanlakton. Der er fundet en O-glucuroniseret metabolit af topotecan og N-desmethyltopotecan i urinen.

Elimination

Efter fem daglige topotecandoser blev der i alt genfundet 71 til 76 % af den indgivne intravenøse dosis. Omtrent 51 % blev udskilt som uomdannet topotecan og 3 % blev udskilt som N-desmethyltopotecan i urinen. Udskillelsen af uomdannet topotecan med fæces udgjorde 18 %, mens den fækale eliminering af N-desmethyltopotecan var 1,7 %. Samlet set bidrog N-desmethylmetabolitten i gennemsnit med mindre end 7 % (spændvidde 4 - 9 %) af det samlede topotecanrelaterede materiale, som blev fundet i urin og fæces. Topotecan-O-glucuronid og N-desmethyltopotecan-O-glucuronid i urinen udgjorde mindre end 2,0 %.

In vitro data fra humane levermikrosomer tyder på dannelsen af små mængder N-demetyleret topotecan. *In vitro* hæmmede topotecan hverken de menneskelige P450-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A eller de menneskelige cytosoliske enzymer dihydropyrimidin eller xanthinoxidase.

Ved indgift af topotecan i kombination med cisplatin (cisplatin på dag 1, topotecan på dag 1 til 5) blev topotecans clearance reduceret på dag 5 sammenlignet med dag 1 (19,1 l/time/m² legemsoverflade sammenlignet med 21,3 l/h/m² legemsoverflade [n = 9]) (se pkt. 4.5).

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Plasmaclearance hos patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) faldt til ca. 67 %, sammenlignet med en kontrolgruppe af patienter. Topotecans halveringstid steg med ca. 30 %, men der blev ikke set nogen sikker ændring i distributionsvolumenet. Sammenlignet med kontrolgruppen faldt topotecans totale plasmaclearance (aktiv og inaktiv form) kun ca. 10 % hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Plasmaclearance hos patienter med nedsat nyrefunktion (creatininclearance mellem 41 og 60 ml/min) faldt til ca. 67 %, sammenlignet med kontrolgruppen. Distributionsvolumenet var let nedsat, hvorved halveringstiden kun

steg med 14 %. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion faldt topotecans plasmaclearance til 34 % af værdien for kontrolgruppens patienter. Den gennemsnitlige halveringstid steg fra 1,9 time til 4,9 timer.

Alder/vægt

I et populationsstudie havde flere faktorer, herunder alder, vægt og ascites, ingen signifikant virkning på topotecans totale clearance (aktiv og inaktiv form).

Pædiatrisk population

Topotecans farmakokinetik efter intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage blev undersøgt i to studier. Det ene studie brugte et doseringsinterval på 1,4 mg/m² – 2,4 mg/m²/dag til børn (fra 2 år op til 12 år, n = 18), til unge (fra 12 år til 16 år, n = 9) og til yngre voksne (fra 16 år til 21 år, n = 9) med refraktære, solide tumorer. Det andet studie brugte et doseringsinterval på 2,0 mg/m² - 5,2 mg/m² til børn (n = 8), unge (n = 3) og yngre voksne (n = 3) med leukæmi. I disse studier var der ingen synlige forskelle i topotecans farmakokinetik hos børn, unge og yngre voksne med solide tumorer eller leukæmi, men der er for få data til en definitiv konklusion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Som følge af dets virkemåde er topotecan genotoksisk over for pattedyrsceller (lymfomceller hos mus og lymfocytter hos mennesker) *in vitro* samt knoglemarvsceller hos mus *in vivo*. Topotecan har også vist sig at forårsage embryo- og fosterdødelighed, når det gives til rotter og kaniner.

I reproduktionstoksiske studier af topotecan til rotter sås ingen effekt på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner. Hos hunnerne blev dog set super-ovulation og let forhøjet præimplantationstab.

Det carcinogene potentiale af topotecan er ikke undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Vinsyre (E334)
Saltsyre (E507) (til justering af pH)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas inden åbning
3 år

Efter åbning

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i 24 timer ved 25 °C under normale lysforhold og ved 2°C - 8°C ved beskyttelse mod lys. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke bruges

straks, er opbevaringstiden og -betingelserne efter anbrud og indtil anvendelsen brugerens ansvar. Opbevaringstiden vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C, medmindre rekonstitutionen/fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml leveres i farveløse hætteglas af type I med en chlorbutylgummiprop, aluminiumforsegling og plastiklukke (flip-off).

Hvert hætteglas indeholder 4 ml koncentrat.

Topotecan Hospira findes i pakninger med 1 og 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Topotecan Hospira leveres som et sterilt koncentrat, som indeholder 4 mg topotecan i 4 ml opløsning (1 mg/ml).

Parenterale produkter skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før indgiften.
Topotecan Hospira er en gul/gulgrøn opløsning. Hvis der er synlige partikler, må produktet ikke bruges.

Der kræves yderligere fortynding med enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion eller 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til injektion for at opnå en slutkoncentration på mellem 25 og 50 mikrogram/ml før indgift til patienten.

De normale procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af anticancermedicin skal overholdes, dvs.:

- Personalet skal oplæres i fremstilling og administration af lægemidlet.
- Gravide kvinder blandt personalet må ikke arbejde med dette lægemiddel.
- Personale, som håndterer dette lægemiddel skal bære beskyttelsesdragt, herunder maske, beskyttelsesbriller og handsker.
- Alle genstande, som er brugt under håndtering eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoeffaldsposer beregnet til forbrænding ved høj temperatur. Flydende affaldsmateriale kan skylles ud i vasken med rigelige mængder vand.
- Hvis man ved et uheld får lægemidlet på huden eller i øjnene, skal der straks skylles med rigelige mængder vand. Hvis der kommer blivende irritation, skal man kontakte en læge.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10 juni 2010
Dato for seneste fornyelse: 28 maj 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

26. november 2018

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>