

1. LEGEMIDLETS NAVN

Topotecan Accord 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid).

Hvert 1 ml hetteglass med konsentrat inneholder 1 mg topotekan (som hydroklorid)

Hvert 4 ml hetteglass med konsentrat inneholder 4 mg topotekan (som hydroklorid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

En klar, gul farget oppløsning uten synlige fremmedpartikler. pH i området 1,5 til 2,5 og osmolaritet i området på ca. 100 til 40 mosmol/liter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Topotecan Accord som monoterapi er indisert for behandling av:

- Pasienter med metastaserende karsinom i ovariene etter behandlingssvikt i førstelinjebehandling eller påfølgende behandling.
- Pasienter med residiverende småcellet lungecancer [SCLC] der gjentatt behandling med førstelinjebehandling ikke anses å være egnet (se pkt. 5.1).

Topotekan i kombinasjon med cisplatin er indisert for pasienter med tilbakevendende karsinom i cervix etter strålebehandling og for pasienter med sykdom i fase IVB. Pasienter med tidligere eksponering for cisplatin krever et vedvarende behandlingsopphold for å begrunne behandling med kombinasjonen (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruken av topotekan skal begrenses til avdelinger som er spesialisert innen behandling med cytostatika. Topotekan skal bare gis under veiledning av leger som har erfaring med kjemoterapibehandling (se pkt. 6.6).

Dosering

Når topotekan brukes i kombinasjon med cisplatin må hele forskrivningsinformasjonen for cisplatin gjennomgås.

Før den første topotekankuren administreres må pasientene ha antall nøytrofile på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, og en blodplateverdi på $\geq 100 \times 10^9/l$ et hemoglobinnivå på ≥ 9 g/dl (etter transfusjon om nødvendig).

Ovariekarsinom og småcellet lungekarsinom

Initial dose

Anbefalt dose topotekan er 1,5 mg/m² kroppsoverflateareal/døgn administrert via intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i 5 etterfølgende dager med et 3-ukers intervall mellom starten av hver kur. Hvis behandlingen tolereres godt, kan den fortsettes til sykdommen progredierer (se pkt. 4.8 og 5.1).

Påfølgende doser

Topotekan skal ikke administreres på nytt med mindre antall nøytrofile er $\geq 1 \times 10^9/l$, bloplateverdien er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter transfusjon om nødvendig).

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

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som opplever alvorlig nøytropeni (antall nøytrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) i 7 dager eller mer, eller alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon eller der behandlingen har blitt forsinket grunnet nøytropeni, skal dosen reduseres med 0,25 mg/m²/døgn til 1,25 mg/m²/døgn (eller deretter ned til 1,0 mg/m²/døgn om nødvendig).

Dosene skal reduseres tilsvarende hvis blodplateverdiene blir lavere enn $25 \times 10^9/l$. I kliniske studier ble topotekan seponert hvis dosen var redusert til 1,0 mg/m²/døgn og en ytterligere dosereduksjon var påkrevd for å kontrollere bivirkningene.

Cervikalt karsinom

Initial dose

Anbefalt dose topotekan er 0,75 mg/m²/døgn administrert som en 30-minutters intravenøs infusjon på dag 1, 2 og 3. Cisplatin administreres som en intravenøs infusjon på dag 1 med en dose på 50 mg/m²/døgn og etter topotekandosen. Denne behandlingsplanen gjentas hver 21. dag i 6 kurer eller til sykdommen progredierer.

Påfølgende doser

Topotekan skal ikke administreres på nytt med mindre antall nøytrofile er $\geq 1,5 \times 10^9/l$, bloplateverdien er $\geq 100 \times 10^9/l$ og hemoglobinnivået er ≥ 9 g/dl (etter transfusjon om nødvendig).

Standard onkologipraksis for styring av nøytropeni er enten å administrere topotekan med andre legemidler (f.eks. G-CSF) eller å vedlikeholde antall nøytrofile.

Hvis dosereduksjon velges for pasienter som opplever alvorlig nøytropeni (antall nøytrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) i 7 dager eller mer eller alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon eller der behandlingen har blitt forsinket grunnet nøytropeni, skal dosen reduseres med 20 % til 0,60 mg/m²/døgn for påfølgende kurer (eller deretter ned til 0,45 mg/m²/døgn om nødvendig).

Dosene skal reduseres tilsvarende hvis blodplateverdien blir mindre enn $25 \times 10^9/l$.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Monoterapi (ovariekarsinom og småcellet lungekarsinom):

Det mangler erfaring med bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min). Bruk av topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4). Begrensede data indikerer at dosen skal reduseres hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Den anbefalte monoterapidosen av topotekan hos pasienter med ovariekarsinom eller småcellet lungekarsinom og en kreatininclearance på mellom 20 og 39 ml/min. er 0,75 mg/m²/døgn i 5 etterfølgende dager.

Kombinasjonsbehandling (cervikalt karsinom):

I kliniske studier med topotekan i kombinasjon med cisplatin til behandling av cervixcancer, ble behandling kun initiert hos pasienter med serumkreatinin på 1,5 mg/dl eller mindre. Hvis serumkreatinin overskrider 1,5 mg/dl under kombinasjonsbehandling med topotekan/cisplatin, anbefales det å gjennomgå hele forskrivningsinformasjonen for råd om reduksjon/fortsettelse av cisplatindosen. Hvis cisplatin seponeres, foreligger det utilstrekkelige data om å fortsette monoterapi med topotekan hos pasienter med cervixcancer.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Det mangler erfaring med bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin $\geq$ 10 mg/dl) som følge av cirrhose. Bruk av topotekan anbefales ikke til denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Topotekan må fortynnes ytterligere før bruk (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene
- Amming (se pkt. 4.6)
- Alvorlig benmargsdepresjon før start av første kur, som påvist av antall nøytrofile ved baseline på $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eller en blodplateverdi på $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet er doserelatert, og fullblodverdiene, inklusive blodplateverdiene, skal gjøres med jevne mellomrom (se pkt. 4.2).

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

Topotekanindusert nøytropeni kan forårsake nøytropen kolitt. Fataliteter grunnet nøytropen kolitt er rapportert i kliniske studier med topotekan. Hos pasienter med feber, nøytropeni og et kompatibelt mønster med magesmerter, bør muligheten for nøytropen kolitt vurderes.

Topotekan er forbundet med rapporter om interstitiell lungesykdom (ILD), der enkelte tilfeller var fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer inkluderer anamnese med ILD, pulmonal fibrose, lungecancer, torakal eksponering for stråling og bruk av pneumotoksiske substanser og/eller kolonistimulerende faktorer.. Pasienter skal overvåkes for pulmonale symptomer som tyder på ILD(f.eks. hoste, feber, dyspné og/eller hypoksi), og topotekan skal seponeres hvis en ny diagnose av ILD bekreftes.

Topotekan som monoterapi og topotekan i kombinasjon med cisplatin er ofte forbundet med klinisk relevant trombocytopeni. Dette skal tas i betraktning ved forskrivning av topotekan, f.eks. hvis behandling overveies hos pasienter med økt risiko for tumorblødninger.

Som forventet har pasienter med dårlig ytelsesstatus (PS>1) lavere responsfrekvens og økt insidens av komplikasjoner som feber, infeksjon og sepsis (se pkt. 4.8). En nøyaktig evaluering av ytelsesstatus på tidspunktet når behandlingen gis er viktig, for å sikre at pasientene ikke har gått tilbake til PS 3.

Det foreligger utilstrekkelig erfaring innen bruk av topotekan hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min.) eller kraftig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin $\geq$ 10 mg/dl) grunnet cirrhose. Bruk av topotekan anbefales ikke til disse pasientgruppene (se pkt 4.2).

Et lite antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin mellom 1,5 og 10 mg/dl) fikk intravenøs topotekan ved 1,5 mg/m²/dag i fem dager hver tredje uke. En reduksjon av topotekanclearance ble observert. Det foreligger imidlertid ikke tilstrekkelige data for å gi en doseanbefaling for denne pasientgruppen (see section 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført noen farmakokinetiske interaksjonsstudier på mennesker *in vivo*.

Topotekan hemmer ikke humane P450-enzymene (se pkt. 5.2). I populasjonsstudie med intravenøs administrering, viste at samtidig administrasjon av granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ut til å ha en signifikant effekt på farmakokinetikken til totalt topotekan (aktiv og inaktiv form).

Når topotekan kombineres med andre kjemoterapeutika, kan det bli nødvendig å redusere dosene av hvert legemiddel for å forbedre tolerabiliteten. Ved kombinasjon med platinabaserte legemidler finnes det imidlertid en klar sekvensavhengig interaksjon avhengig av om det platinabaserte legemidlet gis på dag 1 eller 5 av topotekandoseringen. Hvis enten cisplatin eller karboplatin gis på dag 1 av topotekandoseringen, må en lavere dose av hvert legemiddel gis for å forbedre tolerabiliteten sammenlignet med dosen av hvert legemiddel som kan gis hvis det platinabaserte legemidlet gis på dag 5 av topotekandoseringen.

Når topotekan (0,75 mg/m²/døgn i 5 etterfølgende dager) og cisplatin (60 mg/m²/døgn på dag 1) ble administrert hos 13 pasienter med ovariecancer, en lett økning av AUC (12 %, n=9) og C_{max} (23 %, n=11) observert på dag 5. Det anses ikke som sannsynlig at denne økningen har klinisk relevans.

Topotecan Accord inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis en oppløsning av vanlig salt (9 mg/ml natriumkloridoppløsning) brukes til fortynning av Topotecan Accord før administrering, vil dosen av mottatt natrium imidlertid være høyere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Antikonseptiva hos menn og kvinner

Topotekan er påvist å forårsake embryoføtal letalitet og misdannelser i prekliniske studier (se pkt. 5.3). I likhet med andre cytotoksiske legemidler kan topotekan forårsake fosterskader, og kvinner i fertil alder skal derfor frarådes å bli gravide under behandling med topotekan.

Som med all cytotoksisk kjemoterapi, må pasienter som behandles med topotekan rådes til at de eller parteneren må bruke sikker prevensjon.

Graviditet

Dersom topotekan brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med topotekan, må pasienten advares om de potensielle skadelige effektene på fosteret.

Amming

Topotekan er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3). Selv om det ikke er kjent om topotekan utskilles i morsmelk, må amming stanses ved starten av behandlingen.

Fertilitet

Det er ikke observert effekter på kvinnelig fertilitet i studier av reproduksjonstoksisitet hos rotte (se pkt. 5.3). I likhet med andre cytotoxiske legemidler er topotekan gentoksisk, og effekter på fertilitet, inkludert mannlig fertilitet, kan ikke utelukkes.

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. Forsiktighet må imidlertid utvises ved kjøring eller bruk av maskiner hvis fatigue og asteni vedvarer.

4.8 Bivirkninger

I doseringsstudier med 523 pasienter med residiverende ovariecancer og 631 pasienter med residiverende småcellet lungecancer, er den dosebegrensende toksisiteten til topotekan som monoterapi påvist å være hematologisk. Toksisiteten var forutsigbar og reversibel. Det finnes ingen tegn på kumulativ hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet.

Bivirkningsprofilen til topotekan når det ble gitt i kombinasjon med cisplatin i kliniske studier av cervixcancer er konsekvent med det som observeres med topotekan som monoterapi. Den totale hematologiske toksisiteten er lavere hos pasienter behandlet med topotekan i kombinasjon med cisplatin sammenlignet med topotekan som monoterapi, men høyere enn med kun cisplatin.

Ytterligere bivirkninger ble observert når topotekan ble gitt i kombinasjon med cisplatin, men disse bivirkningene ble observert med cisplatin som monoterapi, og kunne ikke tilskrives topotekan. Forskrivningsinformasjonen for cisplatin skal konsulteres for en fullstendig liste over bivirkninger forbundet med bruk av cisplatin.

Integrerte sikkerhetsdata for topotekan som monoterapi presenteres nedenfor.

Bivirkninger er angitt nedenfor, etter organklasser og absolutt frekvens (alle rapporterte bivirkninger). Frekvens defineres 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 frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Infeksjon
Vanlige	Sepsis ¹
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Febril nøytropeni, nøytropeni (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 smerter ² , mukositt
Ikke kjent	Gastrointestinal perforasjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Alopesi
Vanlige	Kløe
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Feber, asteni, fatigue
Vanlige	Malaise
Svært sjeldne	Ekstravasasjon ³
Ikke kjent	Slimhinnebetennelse
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 komplikasjon av topotekanindusert nøytropeni (se pkt. 4.4) ³ Reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi	

Bivirkninger angitt ovenfor kan forekomme med høyere frekvens hos pasienter med dårlig ytelsesstatus (se pkt. 4.4).

Frekvensene forbundet med de hematologiske og ikke-hematologiske bivirkningene angitt nedenfor representerer bivirkningsrapportene som anses å være relatert/mulig relatert til topotekanbehandling.

Hematologiske

Nøytropeni: Alvorlig (antall nøytrofile $<0,5 \times 10^9/l$) hos 55% av pasientene under kur 1 med varighet på ≥ 7 dager hos 20% og totalt hos 77% av alle pasienter (39% av kurene). I forbindelse med alvorlig nøytropeni forekom feber eller infeksjon hos 16% av pasienter under kur 1 og totalt hos 23% av pasienter (6% av kurene). Mediantid til start av alvorlig nøytropeni var 9 dager og median varighet var 7 dager. Alvorlig nøytropeni varte i mer enn 7 dager i totalt 11% av kurene. Blant alle pasienter 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) infeksjon. I tillegg utviklet 5% av alle pasienter (1% av kurene) sepsis (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni: Alvorlig (blodplater på $<25 \times 10^9/l$) hos 25% av pasienter (8% av kurene); moderat (blodplater mellom $25,0$ og $50,0 \times 10^9/l$) hos 25% av pasienter (15% av kurene). Mediantid til start av alvorlig trombocytopeni var dag 15 og median varighet var 5 dager. Blodplatetransfusjoner ble gitt i 4% av kurene. Rapporter av signifikante sekvele forbundet med trombocytopeni, inkludert dødsfall grunnet tumorblødninger, har vært sjeldne.

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

Ikke-hematologiske

Hyppig rapporterte ikke-hematologiske bivirkninger var gastrointestinale, for eksempel kvalme (52%), oppkast (32%), diaré (18%), forstoppelse (9%) og mukositt (14%). Insidens av alvorlig (Grad 3 eller 4) kvalme, oppkast, diaré og mukositt var henholdsvis 4, 3, 2 og 1%.

Milde abdominale smerter ble rapportert hos 4% av pasientene.

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

Total eller uttalt alopeci ble observert hos 30% av pasientene med partiell alopeci hos 15% av pasientene.

Andre alvorlige bivirkninger som ble rapportert som relaterte eller mulig relaterte til topotekanbehandling var anoreksi (12%), malaise (3%) og hyperbilirubinemi (1%).

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert utslett, urticaria, angioødem og anafylaktiske reaksjoner, er rapportert sjeldent. I kliniske studier ble utslett rapportert hos 4% av pasientene og pruritus 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

Det er rapportert overdoser hos pasienter som behandles med intravenøs topotekan (opp til 10 ganger den anbefalte dosen) og topotekan-kapsler (opp til 5 ganger av den anbefalte dosen). Observerte tegn og symptomer som følge av overdose er i overensstemmelse med de kjente bivirkningene assosiert med topotekan (se pkt 4.8). De primære komplikasjonene ved overdosering er benmargssuppresjon og mukositt. I tillegg har det blitt rapportert forhøyede leverenzymmer ved intravenøs topotekan-overdose.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering med topotekan. Ytterligere behandling bør være i samsvar med kliniske behov eller som anbefalt av det nasjonale giftsenteret, der dette er tilgjengelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, plantealkaloider og andre naturprodukter, ATC-kode: L01CE01.

Virkningsmekanisme

Antitumoraktiviteten til topotekan involverer hemming av topoisomerase-I, et enzym som er direkte involvert i DNA-replikasjonen siden det eliminerer vridningsspenningen som oppstår foran den bevegelige replikasjonsgaffelen. Topotekan hemmer topoisomerase-I ved å stabilisere det kovalente komplekset av enzym og splittet DNA-kjede, som er et mellomprodukt i den katalytiske mekanismen. Det cellulære resultatet av topotekans hemming av topoisomerase-I er dannelse av proteinassosierte enkeltrådsbrudd i DNA.

Klinisk effekt og sikkerhet

Residiverende ovariecarcinom

I en komparativ studie av topotekan og paklitaksel hos pasienter som tidligere var behandlet mot ovariecarcinom med platinabasert kjemoterapi (henholdsvis $n = 112$ og 114), var responsraten (95% KI) 20,5% (13%, 28%) kontra 14% (8%, 20%) og mediantid til progresjon 19 uker kontra 15 uker (hazard ratio 0,7 [0,6, 1,0]), for henholdsvis topotekan og paklitaksel. Median total overlevelse var 62 uker for topotekan kontra 53 uker for paklitaksel (hazard ratio 0,9 [0,6, 1,3]).

Responsraten i ovariecarcinomprogrammet i sin helhet ($n = 392$, alle tidligere behandlet med cisplatin eller cisplatin og paklitaksel) var 16%. Mediantid til respons i kliniske studier var 7,6–11,6 uker. Hos pasienter som var refraktære eller residiverende 3 måneder etter cisplatinbehandling ($n = 186$) var responsraten 10%.

Disse dataene skal evalueres i sammenheng med legemidlets totale sikkerhetsprofil, spesielt med hensyn til den signifikante hematologiske toksisiteten (se pkt. 4.8).

En supplerende retrospektiv analyse ble utført på data fra 523 pasienter med residiverende ovariecarcinom. Totalt ble det observert 87 fullstendige og partielle responser, hvorav 13 forekom under syklus 5 og 6 og 3 på et senere tidspunkt. Blant pasienter som fikk mer enn 6 behandlingssykluser, fullførte 91 % studien som planlagt eller ble behandlet frem til sykdomsprogresjon med kun 3 % meldt ut grunnet bivirkninger.

Residiverende SCLC

En fase III-studie (Studie 478) sammenlignet oral topotekan + Best Supportive Care [BSC] [$n=71$] med kun BSC [$n=70$] hos pasienter som hadde tilbakefall etter førstelinjebehandling [mediantid til progresjon [TTP] fra førstelinjebehandling: 84 dager for oral topotekan + BSC, 90 dager for BSC alene] og der behandling med i.v. kjemoterapi ikke ble ansett som egnet. I gruppen med oral topotekan + BSC var det en statistisk signifikant forbedring med hensyn til total overlevelse sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC (Log-rank $p = 0,0104$). Den ujusterte hazard ratio for oral topotekan + BSC-gruppen sammenlignet med gruppen som fikk kun BSC var 0,644 (95 % KI: 0,45, 0,90). Median overlevelse for pasienter behandlet med oral topotekan + 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 får kun BSC [$p=0,0104$].

Pasientenes egne rapporteringer av symptomer ved bruk av en ikke-blindet evaluering viste en konsekvent trend til fordel for oral topotekan + BSC.

En fase II studie (studie 065) og en fase III studie (studie 396) ble utført for å evaluere effekten til oral topotekan kontra intravenøs topotekan hos pasienter med tilbakefall ≥ 90 dager etter å ha fullført et tidligere kjemoterapieregime (se tabell 1). Oral og intravenøs topotekan var assosiert med lignende symptomlindring hos pasienter med residiverende følsom SCLC i pasientenes egenrapporter om en ikke-blindet symptomskalaevaluering i hver av disse to studiene.

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

	Studie 065		Studie 396	
	Oral topotekan	Intravenøs topotekan	Oral 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)
Hazard ratio (95% KI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Responsrate (%)	23,1	14,8	18,3	21,9

(95% KI)	(11,6, 34,5)	(5,3, 24,3)	(12,2, 24,4)	(15,3, 28,5)
Forskjell i responsrate (95% KI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediantid 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)
Hazard ratio (95% KI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = totalt antall behandlede pasienter.

KI = konfidensintervall.

I en annen randomisert fase III-studie som sammenlignet intravenøs (i.v.) topotekan med cyklofosamid, doksorubicin og vinkristin (CAV) hos pasienter med residiverende, følsom SCLC, var den totale responsraten 24,3% for topotekan sammenlignet med 18,3 for CAV-gruppen. Mediantid til progresjon var lik i de to gruppene (henholdsvis 13,3 uker og 12,3 uker). Median overlevelse i de to gruppene var henholdsvis 25,0 og 24,7 uker. Hazard ratio for overlevelse for i.v. topotekan sammenlignet med CAV var 1,04 (95% KI: 0,78–1,40).

Responsraten til topotekan i det kombinerte programmet for småcellet lungecancer [n = 480] for pasienter med residiverende sykdom følsom overfor førstelinjebehandling, var 20,2%. Median overlevelse var 30,3 uker (95% KI: 27,6, 33,4).

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

Cervikalt karsinom

I en randomisert, komparativ fase III-studie, utført av Gynaecologic Oncology Group (GOG 0179), ble topotekan og cisplatin (n=147) sammenlignet med kun cisplatin (n=146) i behandling av histologisk bekreftet vedvarende, tilbakevendende eller fase IVB cervikalt karsinom, der kurativ behandling med kirurgi og/eller strålebehandling ikke var egnet. Topotekan og cisplatin hadde en statistisk signifikant fordel med hensyn til total overlevelse sammenlignet med cisplatin monoterapi etter justering for interim-analyser (Log-rank p = 0,033).

Tabell 2: Resultater fra 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 dag 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)
Hazard ratio (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)
Hazard ratio (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)
Hazard ratio (95% KI)	0,85 (0,59, 1,21)	

Hos pasienter (n = 39) med tilbakefall innen 180 dager etter kjemoradioterapi med cisplatin, var median overlevelse i gruppen med topotekan og cisplatin 4,6 måneder (95% KI: 2,6, 6,1) kontra 4,5 måneder (95% KI: 2,9, 9,6) for cisplatin-gruppen med en hazard ratio på 1,15 (0,59, 2,23). Hos pasienter (n = 102) med tilbakefall etter 180 dager, var median overlevelse i gruppen med topotekan og cisplatin 9,9 måneder (95% KI: 7, 12,6) kontra 6,3 måneder (95% KI: 4,9, 9,5) for cisplatin-gruppen med en hazard ratio på 0,75 (0,49, 1,16).

Pediatrik populasjon

Selv om topotekan også er evaluert i den pediatrike populasjonen, foreligger det kun begrensede data på effekt og sikkerhet.

I en åpen studie av barn (n = 108, alder: spedbarn til 16 år) med tilbakevendende eller progressive solide tumorer, ble topotekan administrert med en startdose på 2,0 mg/m² administrert som en 30-minutters infusjon i 5 dager gjentatt hver 3. uke i inntil ett år avhengig av behandlingsrespons. Tumortyper inkluderte Ewings sarkom/primitiv nevroektodermal tumor, neuroblastom, osteoblastom og rhabdomyosarkom. Antitumoraktivitet ble primært demonstrert hos pasienter med neuroblastom. Topotekans toksisitet i pediatrike pasienter med tilbakevendende og refraktære solide tumorer tilsvarte den som historisk er observert hos voksne pasienter. I denne studien fikk 46 (43%) pasienter G-CSF over 192 (42,1%) kurer, 65 (60%) fikk transfusjon av pakkede røde blodceller og 50 (46%) pasienter fikk blodplatetransfusjon over henholdsvis 139 og 159 kurer (30,5% og 34,9%). Basert på den dosebegrensende toksisiteten av myelosuppresjon, var den maksimale tolererte dosen (MTD) satt til 2,0 mg/m²/døgn med G-CSF og 1,4 mg/m²/døgn uten G-CSF i en farmakokinetisk studie av pediatrike pasienter med refraktære solide tumorer (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon av topotekan med doser fra 0,5 til 1,5 mg/m², gitt som en 30-minutters infusjon daglig i fem dager, viste topotekan en høy plasmaclearance på 62 l/time (SD 22), som tilsvarende ca. 2/3 av den hepatiske blodstrømningen. Topotekan hadde også et stort distribusjonsvolum, ca. 132 l (SD 57) og en relativt kort halveringstid på 2–3 timer. En sammenligning av farmakokinetiske parametre viste ingen endring i farmakokinetikken i løpet av de 5 doseringsdagene. Arealet under kurven (AUC) økte omtrent proporsjonalt med økningen i dose. Det forekommer ingen eller lite akkumulering av topotekan med gjentatt daglig dosering og det finnes ikke belegg for at farmakokinetikken endres etter flere doser. Prekliniske studier indikerer at bindingen til plasmaproteiner var lav for topotekan (35 %) og distribusjonen mellom blodceller og plasma var stort sett homogen.

Biotransformasjon

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

Metabolisme utgjør <10% av eliminasjonen av topotekan. En N-desmetylmetabolitt, som i en cellebasert analyse viste seg å ha samme eller mindre effekt enn modersubstansen, ble funnet i urin, plasma og feces. Gjennomsnittlig AUC-ratio for metabolitt: modersubstans var mindre enn 10% for

både topotekan og topotekanlakton. En O-glukuronidert metabolitt av topotekan og N-desmetyl-topotekan er blitt identifisert i urin.

Eliminasjon

Totalt ble 71–76 % av den administrerte i.v. dosen gjenfunnet som topotecan materiale etter fem døgndoser av topotekan. Ca. 51 % ble utskilt som totalt topotekan og 3 % ble utskilt som N-desmetyl-topotekan i urinen. Fekal eliminasjon av total topotekan utgjorde 18 %, mens 1,7 % av N-desmetyl-topotekan ble eliminert fekal. Totalt utgjorde N-desmetylmetabolitten i gjennomsnitt mindre enn 7 % (mellom 4–9 %) av de totale topotekan-relaterte forbindelsene i urin og feces. Mengden topotekan-O-glukuronid og N-desmetyl-topotekan-O-glukuronid i urin var mindre enn 2,0 %.

In vitro-data fra humane levermikrosomer indikerer at det dannes små mengder N-desmetylert topotekan. *In vitro* hemmer topotekan verken de humane P450-enzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A, eller de humane cytosoliske enzymene dihydropyrimidin or xantinoksidase.

Når topotekan gis i kombinasjon med cisplatin (cisplatin dag 1, topotekan dag 1 til 5), ble topotekanclearance redusert på dag 5 sammenlignet med dag 1 (19,1 l/time/m² sammenlignet med 21,3 l/time/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 ca. 67 % sammenlignet med en kontrollgruppe med pasienter. Halveringstiden for topotekan økte med ca. 30 %, men det ble ikke observert noen tydelig endring av distribusjonsvolumet. Plasmaclearance for total topotekan (aktiv og inaktiv form) hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble bare redusert med ca. 10 % sammenlignet med kontrollgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

Plasmaclearance hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 41–60 ml/min.) ble redusert til ca. 67 % sammenlignet med kontrollpasienter. Distribusjonsvolumet ble noe redusert og halveringstiden økte kun med 14 %. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ble topotekanclearance i plasma redusert til 34 % av verdien i kontrollpasienter. Gjennomsnittlig halveringstid økte fra 1,9 timer til 4,9 timer.

Alder/vikt

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

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til topotekan gitt som en 30-minutters infusjon i 5 dager ble evaluert i to studier. Én studie undersøkte et doseområde på 1,4 mg/m² til 2,4 mg/m² hos barn (i alderen 2 til 12 år, n = 18), ungdom (i alderen 12 til 16 år, n = 9) og unge voksne (i alderen 16 til 21 år, n = 9) med refraktære solide tumorer. Den andre studien undersøkte et doseområde på 2,0 mg/m² til 5,2 mg/m² hos barn (n = 8), ungdom (n = 3) og unge voksne (n = 3) med leukemi. Disse studiene viste ingen tilsynlatende forskjell i topotekans farmakokinetikk hos barn, ungdom og unge voksne med solide tumorer eller leukemi, men disse dataene er utilstrekkelige til å kunne dra endelige konklusjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som følge av virkningsmekanismen er topotekan gentoksisk for mammalieceller (lymfoceller hos mus og humane lymfocytter) *in vitro* samt benmargsceller hos mus *in vivo*. Topotekan viste også embryoføtal letalitet når det ble gitt til rotte og kanin.

I studier av reproduksjonstoksisitet med topotekan hos rotte ble det ikke observert noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet, men det ble observert kvinnelig superovulasjon og økt preimplantasjonstap.

Det karsinogene potensialet til topotekan er ikke undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tartarsyre (E334)
Saltsyre (til pH-justering) (E507)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass
36 måneder.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 30 dager ved 25 °C under normale lysforhold og ved 2–8 °C beskyttet mot lys. Fra et mikrobiologisk ståsted bør produktet brukes omgående. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstidene og -betingelsene før og under bruk brukerens ansvar, og er normalt maksimalt 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted ved kontrollerte og godkjente aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyest 25 °C. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Topotecan Accord 1 mg/ml, 1 ml leveres i 2 ml gult hetteglass av type I og er lukket med 13 mm flurotec-gummipropp og forseglet med 13 mm kongeblå aluminiumshette.

Topotecan Accord 1 mg/ml, 4 ml leveres i 5 ml gult hetteglass av type I og er lukket med 13 mm flurotec-gummipropp og forseglet med 13 mm kongeblå aluminiumshette.

Topotecan Accord leveres i esker med 1 hetteglass og 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Topotecan Accord leveres i et sterilt konsentrat som inneholder 1 mg Topotecan Accord i 1 ml oppløsning og 4 mg Topotecan Accord i 4 ml oppløsning.

Parenterale produkter bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Legemidlet er en klar, gulfarget oppløsning. Hvis det finnes synlige partikler skal ikke produktet administreres. Ytterligere fortynning med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning er nødvendig for å oppnå en sluttkonsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml før administrasjon til pasienten.

Normale prosedyrer for riktig håndtering og kassering av cytostatika må anvendes. dvs.:

- Ansatte må få opplæring i å fortynne legemidlet.
- Gravide ansatte må ikke arbeide med dette legemidlet.
- Ansatte som håndterer dette legemidlet under rekonstituering skal bruke beskyttende klær, inkludert maske, briller og hansker.
- Alle gjenstander til administrasjon eller rengjøring, inkludert hansker, skal plasseres i spesielle poser til høyrisikoavfall for brenning ved høye temperaturer.
- Utsiktet kontakt med hud eller øyne må behandles omgående med rikelige mengder vann. Ved vedvarende irritasjon må du kontakte lege.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8165

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.04.2012
Siste fornyelse: 27.02.2017

10. OPPDATERINGSDATO

16.05.2023