

Topotecan Hospira

M R EF**Pfizer**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 4 mg/4 ml
(Tillhandahålls ej) (En klar gul till gulgrön vätska.)

Andra antineoplastiska medel

Aktiv substans:

Topotekan

ATC-kod:

L01CE01

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 08/2022.

Indikationer

Topotekan som monoterapi är indicerat för behandling av:

- patienter med metastaserande ovarialcancer efter terapivikt med förstahandsterapi eller annan efterföljande terapi.
- patienter med recidiverande småcellig lungcancer (SCLC) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämpligt (se avsnitt Farmakodynamik).

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 Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

Dosering

Användningen av topotekan ska begränsas till avdelningar som är specialiserade på administrering av cytostatika och ska endast ges under ledning av läkare som har erfarenhet av kemoterapibehandling (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Dosering

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

Före den första behandlingskuren med topotekan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ett trombocytantal på $\geq 100 \times$

$10^9/l$ och ett hemoglobinvärde på ≥ 9 g/dl (efter blodtransfusion om så erfordras).

Ovarial- och småcellig lungcancer

Initial dosering

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

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 sju dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten på grund av neutropeni ska dosen reduceras med $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ till $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ (eller därefter om så krävs ned till $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska studier avbröt man topotekanbehandlingen om dosen reducerats till $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ och ytterligare reduktion av dosen var nödvändig för att hantera biverkningarna.

Cervixcancer

Initial dosering

Den rekommenderade dosen av topotekan är $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ givet som en 30 minuters intravenös infusion dagligen på dag 1, 2 och 3. Cisplatin ges som en intravenös infusion på dag 1 med dos $50 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$, efter topotekandosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i sex omgångar eller till progredierande sjukdom.

Fortsatt dosering

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

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotekan med andra läkemedel (t.ex. G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni

(neutrofilantal $\leq 0,5 \times 10^9/l$) under sju dagar eller mer, eller får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten på grund av neutropeni, ska dosen reduceras med 20 % till $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ för de följande

behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till 0,45 mg/m²/dygn).

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (ovarial- och småcellig lungcancer):

Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användning av topotekan hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min). Användning av topotekan rekommenderas inte till denna patientgrupp (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den rekommenderade monoterapidosen av topotekan till patienter med ovarial- eller småcellig lungcancer som har ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är 0,75 mg/m²/dygn under fem dagar i följd.

Kombinationsterapi (cervixcancer):

I kliniska studier har behandling med topotekan i kombination med cisplatin för behandling av cervixcancer bara inletts hos patienter med serumkreatinin mindre eller lika med 1.5 mg/dl l. Om serumkreatinin överstiger 1.5 mg/dl under kombinationsterapi med topotekan/cisplatin rekommenderas att anvisningar om dosreduktion eller utsättning av cisplatin följs enligt förskrivarinformationen för cisplatin. Om cisplatin sätts ut, så finns det otillräckliga data för fortsatt monoterapi med topotekan till patienter med cervixcancer.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m²/dygn intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Topotecan måste lösas upp och spädas ytterligare före användning (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Varningar och försiktighet

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

Liksom för andra cytotoxiska kan topotekan orsaka allvarlig myelosuppression.

Myelosuppression utmynnande i sepsis och dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt Biverkningar).

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 Biverkningar). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av thorax för strålning och användning av lungtoxiska substanser och/eller kolonistimulerande faktorer. Patienter bör övervakas med avseende på pulmonära symtom som tyder på ILD (t.ex. hosta, feber, dyspné, och/eller syrebrist) och behandlingen med topotekan ska avbrytas om ny diagnos ILD bekräftas.

Topotekan som monoterapi och topotekan i kombination med cisplatin är vanligen associerat med kliniskt relevant trombocytopeni. Detta bör beaktas vid förskrivning av Topotekan Hospira t ex när patienter som har en ökad risk för tumörblödning är aktuella för behandling.

Som förväntat har patienter med dålig allmänstatus ($PS > 1$) en lägre response rate och en ökad frekvens av komplikationer såsom feber, infektion och sepsis (se avsnitt Biverkningar). 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 Dosering).

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 Dosering).

Information om hjälpämne

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

Interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

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

administrering föreföll inte samtidig administrering av granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken för totala topotekan (aktiv och inaktiv form).

När topotekan kombineras med annan kemoterapi kan doserna av vardera läkemedlet behöva reduceras för att förbättra tolerabiliteten. Vid kombination med platinaföreningar ses dock en klart sekvensberoende interaktion beroende på om platinaföreningen ges på dag 1 eller 5 av topotekanbehandlingen. Om antingen cisplatin eller carboplatin ges på dag 1 av topotekanbehandlingen, måste lägre dos ges av vardera läkemedlet för att förbättra tolerabiliteten, jämfört med de doser som kan ges om platinaföreningen ges på dag 5 av topotekanbehandlingen.

När topotekan ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$, 5 dagar i följd) och cisplatin ($60 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$, 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.

Graviditet

Fertila kvinnor/ Preventivmedel hos män och kvinnor

Topotekan har visats förorsaka embryo-fetal mortalitet och missbildningar i pre-kliniska studier (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Liksom med andra cytotoxiska läkemedel kan topotekan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotekan.

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

Graviditet

Om topotekan används under graviditeten eller om patienten blir gravid under behandling med topotekan måste patienten varnas för de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Topotekan är kontraindicerat under amning (se avsnitt Kontraindikationer). 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 Prekliniska uppgifter). Liksom för andra cytotoxiska är dock topotekan genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

Trafik

Inga studier förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon och använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

Biverkningar

I dos-finnande studier omfattande 523 patienter med recidiverande ovarialcancer och 631 patienter med recidiverande småcellig lungcancer fann man att den dosbegränsande toxiciteten för

topotekan i monoterapi var hematologisk. Toxiciteten var förutsägbar och reversibel. Det fanns inga tecken på kumulativ hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet.

Biverkningsprofilen för topotekan givet i kombination med cisplatin i kliniska studier för cervixcancer överensstämmer med den som setts för topotekan i monoterapi. Den generella hematologiska toxiciteten är lägre hos patienter som behandlas med topotekan i kombination med cisplatin jämfört med topotekan i monoterapi, men högre än för enbart cisplatin.

Ytterligare biverkningar sågs när topotekan gavs i kombination med cisplatin. Dessa händelser sågs dock för cisplatin i monoterapi och kan inte tillskrivas topotekan. För en fullständig lista över biverkningar associerade med användning av cisplatin, se förskrivarinformationen för cisplatin.

Integrerade säkerhetsdata för topotekan i monoterapi presenteras nedan.

Biverkningar är listade nedan efter organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall).

Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga	Infektion
Vanliga	Sepsis ¹
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Febril neutropeni, neutropeni (se "Magtarmkanalen"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanliga	Pancytopeni
Ingen känd frekvens	Svår blödning (i samband med trombocytopeni)
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag
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, buksmärta ² , mukosit
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 Varningar och försiktighet) ² Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt Varningar och försiktighet). ³ Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt speciell behandling.	

De biverkningar som anges kan förekomma med högre frekvens hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt Varningar och försiktighet).

De frekvenser som härrör till hematologiska och icke-hematologiska biverkningar som listas nedan representerar de biverkningsrapporter som anses vara relaterade till eller möjligen relaterade till behandling med topotekan.

Hematologiska

Neutropeni

Allvarlig (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) hos 55 % av patienterna under behandlingskur 1, varade $\geq$ sju dagar hos 20 % av patienterna och totalt hos 77 % av patienterna (39 % av

behandlingarna). I samband med allvarlig neutropeni inträffade feber eller infektion hos 16 % av patienterna under behandlingskur 1, och totalt hos 23 % av patienterna (6 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var nio dagar och mediandurationen var sju dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än sju dagar vid 11 % av behandlingarna. Bland de patienter som behandlades i kliniska studier (inkluderande både de med allvarlig neutropeni och de som inte utvecklade allvarlig neutropeni) fick 11 % (4 % av behandlingarna) feber och 26 % (9 % av behandlingarna) infektion. Dessutom utvecklade 5 % av alla patienter som behandlades (1 % av behandlingarna) sepsis (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Trombocytopeni

Allvarlig (trombocyter mindre än $25 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (8 % av behandlingarna); måttlig (trombocyter mellan $25,0$ och $50,0 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (15 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och mediandurationen var fem dagar. Transfusion av trombocyter gavs vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande följdtilstånd i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

Anemi

Måttlig till allvarlig ($Hb \leq 8,0$ g/dl) hos 37 % av patienterna (14 % av behandlingarna). Transfusion av röda blodkroppar gavs till 52 % av patienterna (21 % av behandlingarna).

Icke-hematologiska

Ofta förekommande icke-hematologiska biverkningar var av gastrointestinal typ såsom illamående (52 %), kräkningar (32 %) och diarré (18 %), förstoppning (9 %) och mukosit (14 %). Incidensen av allvarligt (Grad 3 eller 4) illamående, kräkningar, diarré och mukosit var 4, 3, 2 respektive 1 %.

Lätta buksmärtor rapporterades hos 4 % av patienterna.

Trötthet sågs hos ungefär 25 % och asteni hos 16 % av patienterna vid topotekanbehandling. Incidensen av allvarlig (Grad 3 eller 4) trötthet och asteni var i båda fallen 3 %.

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

Andra allvarliga händelser som rapporterades som relaterade eller möjligen relaterade till topotekanbehandling var anorexi (12 %), sjukdomskänsla (3 %) och hyperbilirubinemi (1 %).

Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag, urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall. I kliniska studier har hudutslag rapporterats hos 4 % av patienterna och klåda hos 1,5 % av patienterna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta

biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Den antineoplastiska aktiviteten hos topotekan innefattar hämning av topoisomeras-I, ett enzym direkt inblandat i DNA-replikationen eftersom det eliminerar den vridningsspänning som bildas framför den rörliga replikationsgaffeln. Topotekan hämmar topoisomeras-I genom att stabilisera det kovalenta komplexet av enzym och

spjälkad DNA-kedja som är en intermediär produkt i den katalytiska mekanismen. Det cellulära resultatet av topotekans hämning av topoisomeras-I är bildning av proteinassocierade enkelsträngsbrott i DNA.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverande ovarialcancer

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

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

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

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 behandlingskurer avslutade 91% studien som planerat eller behandlades tills sjukdomen progredierade medan endast 3% slutade på grund av biverkningar.

Recidiverande SCLC

I en fas III-studie (studie 478) jämfördes oralt topotekan plus bästa stödjande vård (best supportive care, BSC) (n = 71) med enbart BSC (n = 70) till patienter som fått recidiv efter förstahandsterapi (mediantid till progression (TTP) från förstahandsterapi: 84 dagar för oralt topotekan plus BSC, 90 dagar för BSC enbart) och för vilka ytterligare behandling med intravenös kemoterapi inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöll oralt topotekan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöll enbart BSC (log rank p = 0,0104). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöll oralt topotekan plus BSC relativt gruppen som erhöll enbart BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med oralt topotekan plus BSC var 25,9 veckor (95 % CI: 18,3; 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % CI: 11,1; 18,6) för patienter som fått enbart BSC (p = 0,0104).

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

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotekan jämfört med intravenöst topotekan till patienter som recidiverat $\geq$ 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 blindad symtombedömningsskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

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

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (95% CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Behandlingsvar (%) (95% CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Skillnad i behandlingssvar (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediantid till progression (veckor) (95% CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = totalt antal behandlade patienter

CI = konfidensintervall

I en annan randomiserad fas III-studie som jämförde intravenöst (i.v.) topotekan med cyklofosfamid, doxorubicin och vincristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var total response rate 24,3 % för topotekan jämfört med 18,3 % för CAV-gruppen. Mediantid till progression var jämförbar mellan de två grupperna (13,3 veckor respektive 12,3 veckor). Mediantid för överlevnad för de två grupperna var 25,0 respektive 24,7 veckor. "Hazard ratio" för överlevnad för i.v. topotekan relativt CAV var 1,04 (95 % CI: 0,78-1,40).

Response rate för topotekan i det kombinerade programmet för småcellig lungcancer (n=480) för patienter med recidiverande sjukdom med känslighet för förstahandsterapi var 20,2 %. Medianöverlevnaden var 30,3 veckor (95 % CI: 27,6; 33,4).

I en patientpopulation med refraktär SCLC (de som inte svarat på förstahandsterapi) var response rate för topotekan 4,0 %.

Cervixcancer

I en randomiserad, jämförande fas III-studie utförd av Gynaecological Oncology Group (GOG 0179) jämfördes topotekan plus cisplatin (n = 147) med enbart cisplatin (n = 146) som behandling av histologiskt bekräftat persistent, recidiverande eller stadium IVB cervixcancer, där botande behandling med kirurgi eller strålning inte ansågs möjlig. Topotekan plus cisplatin visade en statistiskt signifikant vinst i totalöverlevnad jämfört med cisplatin som monoterapi efter korrigering för interimanalyser (Log-rank p = 0,033).

Tabell 2. Studieresultat för studie GOG-0179

ITT population		
	Cisplatin 50 mg/m ² dag 1 var 21:e dag	Cisplatin 50 mg/m ² dag 1 + topotekan 0.75 mg/m ² dag 1-3 var 21:e dag
Överlevnad (månader)	(n = 146)	(n = 147)
Median (95% CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95% CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-värde	0,033	
Patienter utan tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	Cisplatin	Topotekan/Cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 46)	(n = 44)
Median (95% CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95% CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patienter med tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	Cisplatin	Topotekan/Cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95% CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95% CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Hos patienter (n = 39) med recidiv inom 180 dagar efter kemoradioterapi med cisplatin, var medianöverlevnaden 4,6 månader (95 % CI: 2,6; 6,1) för kombinationen topotekan plus cisplatin jämfört med 4,5 månader (95 % CI: 2,9; 9,6) för dem som fick enbart cisplatin, med ett hazard ratio på 1,15 (0,59; 2,23). Hos de patienter (n = 102) med recidiv efter 180 dagar var medianöverlevnaden bland dem som fick topotekan plus cisplatin 9,9 månader (95 % CI: 7; 12,6) jämfört med 6,3 månader (95 % CI: 4,9; 9,5) för dem som enbart fick cisplatin, med ett hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrisk population

Topotekan har också utvärderats i den pediatrika populationen, där dock enbart begränsade effekt och säkerhetsdata finns tillgängliga.

I en öppen studie på barn (n=108, åldersintervall: spädbarn till 16 år) med recidiverande eller progredierande solida tumörer gavs topotekan med en startdos på 2,0 mg/m² givet som en 30 minuters infusion i 5 dagar vilket upprepades var 3:e vecka i upp till ett år beroende på behandlingssvar. Tumörtyperna som inkluderades var Ewings sarkom/primitiv neuroektodermal tumör, neuroblastom, osteoblastom och rabdomyosarkom. Antitumoral aktivitet kunde främst visas hos patienter med neuroblastom. Topotekans toxicitet hos pediatrika patienter med recidiverande och refraktära solida tumörer liknade den som historiskt setts hos vuxna patienter. I denna studie erhöll 46 (43 %) patienter G-CSF under 192 (42,1 %) behandlingar; 65 (60 %) fick transfusion med röda blodkroppar och 50 (46 %) fick trombocyter under 139 respektive 159 behandlingar (30,5 % och 34,9 %). Baserat på dosbegränsande toxicitet med myelosuppression låg den maximalt tolererbara dosen (MTD) vid

2,0 mg/m²/dygn med G-CSF och 1,4 mg/m²/dygn utan G-CSF i en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter med refraktära solida tumörer (se avsnitt Farmakokinetik).

Farmakokinetik

Distribution

Efter intravenös administrering av topotekan med doser på 0,5 till 1,5 mg/m², givet som en 30-minuters infusion dagligen i fem dagar, visade topotekan hög plasmaclearance på 62 l/h (SD 22), vilket motsvarar cirka 2/3 av leverblodflödet. Topotekan hade också hög distributionsvolym, cirka 132 l (SD 57) samt en relativt kort halveringstid på 2-3 timmar. En jämförelse av farmakokinetiska parametrar visade ingen förändring i farmakokinetiken under de 5 doseringsdagarna. Ytan under kurvan ökade ungefär i proportion till dosen. Det sker en liten eller ingen ackumulering av topotekan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av PK efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotekan till plasmaproteiner är låg (35 %) och distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

Metabolism

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

Metabolism utgör <10 % av elimineringen av topotekan. En N-desmetylm metabolit, som visade motsvarande eller mindre

aktivitet än modersubstansen i ett cellbaserat test, har återfunnits i urin, plasma och feces. Medelvärdet för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans var ≤ 10 % för både totalt topotekan och topotekanlakton. En O-glukuronideringsmetabolit av topotekan och N-desmetyltopotekan har identifierats i urinen.

Eliminering

Efter 5 dagliga doser av topotekan kunde totalt 71 till 76 % av den administrerade i.v.-dosen återfinnas som topotekanrelaterat material. Cirka 51 % utsöndrades som totalt topotekan och 3 % utsöndrades som N-desmetyltopotekan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotekan utgjorde 18 % medan N-desmetyltopotekan eliminerades fekalt till 1,7 %. Totalt utgjorde N-desmetylmetaboliten i medeltal mindre än 7 % (4-9 %) av totalt läkemedelsrelaterat material i urin och feces. Topotekan-O-glucuronid och N-desmetyltopotekan-O-glucuronid i urinen var mindre än 2,0 %.

In vitro-data med humana levermikrosomer tyder på att små mängder N-desmetylerat topotekan bildas. *In vitro* hämmar topotekan varken P450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A, eller de cytosoliska enzymerna dihydropyrimidin eller xantinoxidas.

Topotekans clearance var lägre på dag 5 jämfört med dag 1 (19,1 l/h/m² jämfört med 21,3 l/h/m² [n = 9]) när det gavs tillsammans med cisplatin (cisplatin dag 1, topotekan dag 1 till 5) (se avsnitt Interaktioner).

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 till 2,4 mg/m² hos barn (i åldrarna 2 till 12 år, n = 18), ungdomar (i åldrarna 12 till 16 år, n = 9) och unga vuxna (i åldrarna 16 till 21 år, n = 9) med

behandlingsresistenta solida tumörer. I den andra studien studerades dosintervallet 2,0 till 5,2 mg/m² hos barn (n = 8), ungdomar (n = 3) och unga vuxna (n = 3) med leukemi. I dessa studier sågs inga uppenbara skillnader mellan topotekans farmakokinetik hos barn, ungdomar och unga vuxna patienter med solida tumörer eller leukemi. Data är dock alltför begränsade för att kunna dra några definitiva slutsatser.

Prekliniska uppgifter

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 pre-implantationsförlust. Den carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

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

Förteckning över hjälpämnen

Vinsyra (E334)

Saltsyra (E507) (för pH-justerings)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Topotekan

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av topotekan kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att topotekan är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att topotekan kan bioackumuleras, då data saknas.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter första öppnandet

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för 24 timmar vid 25 °C under normal ljusförhållanden och vid 2°C -8 °C skyddat från ljus.

Av mikrobiologiska skäl skall läkemedlet användas omedelbart.

Om läkemedlet inte används direkt är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid förvaring vid 2°C -8°C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för hantering

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

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

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

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

- Personalen ska vara tränad att bereda läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedlet.
- Personalen som bereder läkemedlet ska bära skyddskläder inklusive mask, skyddsglasögon och skyddshandskar.
- Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i speciella avfallspåsar som

riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med stora mängder vatten.

- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten. Om irritation kvarstår ska läkare kontaktas.
- Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

En klar gul till gulgrön vätska.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 4 mg/4 ml En klar gul till gulgrön vätska.

5 styck injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*