

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Accord 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).

Yksi 1 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).

Yksi 4 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 4 mg topotekaania (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten.

Kirkas, keltainen liuos, jossa ei näy hiukkasia. Liuoksen pH-arvo on 1,5 – 2,5 ja osmolaarisuus 100 – 40 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilaille, joilla on

- metastasoitunut munasarjasyöpä, kun ensilinjan hoitovaihtoehto tai myöhempi hoito on epäonnistunut.
- relapsivaiheessa oleva pienisolainen keuhkosyöpä (SCLC) ja joilla ensilinjan hoitovaihtoehto ei tule kysymykseen uusintahoitona (ks. kohta 5.1).

Topotekaani yhdistettynä sisplatiiniin on tarkoitettu käytettäväksi kohdunkaulasyöpäpotilaille, joilla tauti on uusiutunut sädehoidon jälkeen ja kohdunkaulasyöpäpotilaille, joilla on asteen IV B tauti. Potilaat, jotka aikaisemmin ovat saaneet sisplatiinia, vaativat pitkäaikaisen hoitovapaan jakson, ennen kuin yhdistelmähoito voi tulla kysymykseen (ks. kohta 5.1.)

4.2 Annostus ja antotapa

Topotekaani tulee antaa syövän kemoterapiaan erikoistuneessa yksikössä. Topotekaania saa antaa vain syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 6.6).

Annostus

Kun topotekaania käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa, on huomioitava sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitetyt asiat.

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitojakson antoa on neutrofiiliarvon oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvon $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvon ≥ 9 g/dl (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä

Aloituserannos

Topotekaanin annossuositus on 1,5 mg/m² päivässä laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana päivittäin 5 päivän jaksoina 3 viikon välein hoitajakson alusta lukien. Jos siedettavuus on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Seuraavat annokset

Topotekaania saa antaa uudelleen vain, jos neutrofiliarvo on $\geq 1 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 9 \text{ g/dl}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Syövän hoidossa vakiintuneen käytännön mukaan neutropeniaa pyritään hallitsemaan joko antamalla topotekaania muiden lääkevalmisteiden kanssa (esim. G-CSF) tai pienentämällä annosta neutrofiilien määrän ylläpitämiseksi.

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea 0,25 mg/m²/vrk tasolle 1,25 mg/m²/vrk (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle 1,0 mg/m²/vrk).

Vastaavasti annoksia on pienennettävä, jos trombosyyttiarvo laskee alle $25 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa topotekaanihoito lopetettiin, kun annosta oli pienennetty tasolle 1,0 mg/m²/vrk ja sitä olisi pitänyt pienentää edelleen haittavaikutusten hillitsemiseksi.

Kohdunkaulansyöpä

Aloituserannos

Topotekaanin suositeltu annos on 0,75 mg/m²/vrk annettuna 30 minuuttia kestävässä iv-infuusiona päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan iv-infuusiona päivänä 1 annostuksella 50 mg/m²/vrk ja topotekaaninannoksen jälkeen. Tätä hoito-ohjelmaa toistetaan 21 päivän välein 6 kertaa tai kunnes tauti progredioi.

Seuraavat annokset

Topotekaania ei pidä antaa uudestaan ellei neutrofiliarvo ole $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 9 \text{ g/dl}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Syövän hoidossa vakiintuneen käytännön mukaan neutropeniaa pyritään hallitsemaan joko antamalla topotekaania muiden lääkkeiden kanssa (esim. G-CSF) tai pienentämällä annosta neutrofiilien määrän ylläpitämiseksi.

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea 20 % tasolle 0,60 mg/m²/vrk seuraavien hoitajaksojen ajaksi (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle 0,45 mg/m²/vrk).

Annosta on pienennettävä samalla tavalla, jos trombosyyttiarvot laskevat alle $25 \times 10^9/l$.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Monoterapia (munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosityöpä).

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma on $< 20 \text{ ml/min}$). Topotekaanin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4). Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Kun kreatiinipuhdistuma on 20-39 ml/min, annossuositus on 0,75 mg/m²/vrk 5 peräkkäisenä päivänä munasarjasyövän ja pienisoluisen keuhkosityövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulansyöpä)

Kohdunkaulansyöpää käsittelevissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli $\leq 1,5$ mg/dl. Jos seerumin kreatiniiniarvot nousivat topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoiton aikana yli arvon 1,5 mg/dl, tutkimuksissa kehoitettiin noudattamaan sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitettyjä ohjeita sisplatiiniannoksen pienentämisestä/jatkamisesta. Jos sisplatiinilääkitys keskeytetään, niin hoidon jatkamisesta topotekaanimonoterapiana ei ole riittävästi kokemusta kohdunkaulansyövässä.

Maksan vajaatoiminta

Pieni määrä potilaita, joilla oli maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini 1,5-10 mg/dl), sai topotekaania laskimoon 1,5 mg/m²/vrk viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanin puhdistumassa havaittiin vähenemistä. Tiedot eivät kuitenkaan riitä annostussuosituksen antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on kirroosista johtuva vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini ≥ 10 mg/dl). Topotekaanin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Topotekaani on laimennettava edelleen ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Vaikea luuydinsuppressio ennen ensimmäisen hoitjakson aloittamista eli lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiarvo $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen toksisuus riippuu annoksesta, ja täydellinen verenkuvasta (trombosyyttiarvot mukaan lukien) on määritettävä säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, topotekaani voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota. Myelosuppression on raportoitu johtaneen sepsikseen, joista osa on ollut fataaleja (ks. kohta 4.8).

Topotekaanin aiheuttama neutropenia voi johtaa neutropeeniseen koliittiin. Kuolemaan johtaneita neutropeenisiä koliittitapauksia on raportoitu topotekaanin kliinisissä tutkimuksissa. Neutropeenisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla esiintyy kuumetta, neutropeniaa ja taudinkuvaan sopivaa vatsakipua.

Topotekaanin käyttöön liittyen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta. Osa tapauksista on ollut kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.8). Taustalla olevat riskitekijät ovat olleet aikaisempi interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi, keuhkosyöpä, rintakehään kohdistunut sädehoito ja pneumotoksisten lääkeaineiden ja/tai kasvutekijöiden käyttö. Potilaita tulee seurata interstitiaaliseen keuhkosairauteen viittaavien keuhko-oireiden varalta (esim. yskä, kuume, hengenahdistus ja/tai hypoksia) ja topotekaanihoito on lopetettava, jos interstitiaalinen keuhkosairaus todetaan.

Topotekaaniin ja topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombosytopenia. Tämä on huomioitava esim. potilailla, joilla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

Kuten voidaan odottaa, suorituskyvyltään heikoilla potilailla (PS > 1) on pienempi vasteprosentti ja enemmän komplikaatioita, esimerkiksi kuumetta, infektoita ja sepsistä (ks. kohta 4.8). Suorituskyvyn huolellinen arviointi on hoidon aikana tärkeää. Näin varmistaudutaan siitä, että potilaan suorituskyky ei ole huonontunut tasolle 3.

Kokemus topotekaanin käytöstä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai kirroosin aiheuttamassa vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini \geq 10 mg/dl) on riittämätöntä. Topotekaanin käyttöä näille potilasryhmille ei suositella (ks. kohta 4.2).

Pieni osa maksainsuffisienssipotilaista (seerumin bilirubiini 1,5-10 mg/dl) sai 1,5 mg/m²/vrk viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanipuhdistuma väheni mutta tietoa on riittämättömästi suosituksen antamiseksi tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Topotecan Accord sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Saadun natriumin määrä voi kuitenkin olla suurempi, jos Topotecan Accordin ennen antoa tehtävään laimentamiseen käytetään suolaliuosta (0,9 % w/v natriumkloridiliuos).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä interaktioita ihmisellä ei ole tutkittu *in vivo*.

Topotekaani ei estä ihmisellä P450-entsyymiä (katso kohta 5.2). Väestötutkimuksissa granisetronin, ondansetronin, morfiinin tai kortikosteroidien samanaikainen antaminen ei näyttänyt vaikuttavan merkittävästi kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) farmakokinetiikkaan, kun valmisteita annettiin laskimoon.

Kun topotekaania yhdistetään muihin kemoterapia-aineisiin, jokaisen lääkeaineen annosta on mahdollisesti vähennettävä siedettävyyden parantamiseksi. Kun topotekaani yhdistetään platinavalmisteisiin, on kuitenkin huomattava, että interaktio riippuu siitä, annetaanko platinavalmiste 1. vai 5. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta. Jos sisplatiinia tai karboplatiinia annetaan 1. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta, on annostusta vähennettävä enemmän jokaisen lääkeaineen kohdalla siedettävyyden parantamiseksi, verrattuna annostasoon, jota käytetään silloin, kun platinavalmiste annetaan 5. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta.

Kun topotekaania (0,75 mg/m²/vrk 5 peräkkäisenä päivänä) ja sisplatiinia (60 mg/m²/vrk 1. päivänä) annettiin 13 munasarjasyöpöpotilaalle, havaittiin päivänä 5 pieni nousu AUC (12 %, n = 9) ja C^{max} (23 %, n = 11)- arvoissa. Havainnoilla ei arvella olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Topotekaanin on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä topotekaanihoidon aikana.

Kuten kaikkien sytotoksisten solunsalpaajien kohdalla, topotekaania saavalle potilaalle on kerrottava, että hänen tai hänen kumppaninsa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Raskaus

Jos topotekaania käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi topotekaanihoidon aikana, potilasta on varoitettava mahdollisista sikiöön kohdistuvista haitoista.

Imetys

Topotekaani on kontraindisoitu imetysaikana (ks. kohta 4.3). Vaikka topotekaaniin erittymisestä äidinmaitoon ei ole varmuutta, imetys on lopetettava, kun topotekaanihoito aloitetaan.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uroksen tai naaraan fertiilitettiin (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet topotekaani on genotoksinen. Vaikutukset fertiilitettiin, miehen fertiilitettiin mukaan lukien, ovat mahdollisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Autolla-ajokykyä ja koneiden käyttökykyä selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä tulee kuitenkin noudattaa varovaisuutta, jos väsymystä ja voimattomuutta esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Annoshakututkimuksiin osallistui 523 relapsivaiheen munasarjasyöpää sairastavaa potilasta ja 631 relapsivaiheen pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa topotekaaniinmonoterapia-annosta rajoittava toksisuus todettiin hematologiseksi. Toksisuus oli ennustettavissa ja korjautuva. Merkkejä kumulatiivisesta hematologisesta tai ei-hematologisesta toksisuudesta ei saatu.

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa kohdunkaulasyöpätutkimuksissa, topotekaaniin turvallisuusprofiili todettiin yhtäpitäväksi topotekaaniin monoterapian yhteydessä todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kun topotekaania annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa, on hematologinen kokonaistoksisuus pienempi verrattuna topotekaaniin monoterapiaan, mutta suurempi verrattuna sisplatiinin monoterapiaan.

Haittavaikutuksia havaittiin lisää, kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa. Kyseiset haittavaikutukset eivät liittyneet topotekaaniin, sillä niitä havaitaan sisplatiinin monoterapiassa. Sisplatiinilla raportoidut haittavaikutukset on lueteltu sisplatiinin valmisteyhteenvedossa.

Topotekaaniin monoterapian integroitu turvallisuustieto on esitetty alla:

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja absoluuttisten frekvenssien mukaan (kaikki raportoidut tapahtumat). Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	
Hyvin yleiset	Infektiot
Yleiset	Sepsis ¹
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Kuumeinen neutropenia, neutropenia (ks. Ruoansulatuselimistö), trombositopenia, anemia, leukopenia
Yleiset	Pansytopenia

Tuntematon	Vaikea verenvuoto (liittyy trombosytopeniaan)
Immuunijärjestelmä	
Yleiset	Yliherkkyysoireet, ihottuma mukaan lukien
Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitus	
Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), ummetus, vatsakipu ² ja limakalvotulehdus
Tuntematon	Maha-suolikanavan perforaatio
Maksa ja sappi	
Yleiset	Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleiset	Hiustenlähtö
Yleiset	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Kuume, voimattomuus, väsymys
Yleiset	Huonovointisuus
Hyvin harvinaiset	Ekstravasaatio ³
Tuntematon	Limakalvotulehdus
¹ Kuolemaan johtaneita sepsistapauksia on raportoitu topotekaanilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.4). ² Neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtava neutropeeninen koliitti mukaan lukien, on raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropeenian komplikaationa (ks. kohta 4.4). ³ Reaktiot ovat olleet lieviä eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.	

Yllä olevia haittavaikutuksia saattaa ilmaantua korkeammalla frekvenssillä potilaille, joilla on huono suorituskyky (ks. kohta 4.4)

Alla luetellut hematologisiin ja ei-hematologisiin haittavaikutuksiin liittyvät frekvenssit edustavat niitä haittavaikutusraportteja, jotka tutkija on luokitellut topotekaaniin liittyviksi tai mahdollisesti liittyviksi.

Hematologiset

Neutropenia: Vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) todettiin 1. hoitajakson aikana 55 prosentilla potilaista ja ≥ 7 päivää kestäväenä 20 prosentilla ja kaikkiaan 77 prosentilla potilaista (39 % hoitajaksoista). Vaikean neutropeenian yhteydessä kuumetta tai infektiota oli 1. hoitajakson aikana 16 %:lla potilaista ja kaikkiaan 23 prosentilla potilaista (6 % hoitajaksoista). Vaikean neutropeenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 9 päivää ja mediaanikesto 7 päivää. Vaikea neutropenia kesti yli 7 päivää kaikkiaan 11 prosentissa hoitajaksoista. Kaikista kliinisissä tutkimuksissa hoidetusta potilaista (kehittyipä vaikea neutropenia tai ei) 11 prosentilla (4 % hoitajaksoista) ilmeni kuumetta ja 26 prosentilla (9 % hoitajaksoista) infektiota. Lisäksi 5 prosentille (1 % hoitajaksoista) kaikista hoidetuista potilaista kehittyi sepsis (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia: Vaikea trombosytopenia (trombosyyttiarvo $< 25 \times 10^9/l$) todettiin 25 prosentilla potilaista (8 % hoitajaksoista) ja kohtalainen (trombosyyttiarvo $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$) 25 prosentilla potilaista (15 % hoitajaksoista). Vaikean trombosytopenian kehittymisen mediaaniaika oli 15 päivää ja mediaanikesto 5 päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 prosentissa hoitajaksoista. Huomattavat trombosytopeniaan liittyvät jälkitaudit olivat satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia: Kohtalainen tai vaikea anemia ($Hb \leq 8$ g/dl) todettiin 37 prosentilla potilaista (14 % hoitojaksoista). Punasolusiirtoja annettiin 52 prosentille potilaista (21 % hoitojaksoista).

Muut kuin hematologiset vaikutukset

Usein ilmoitetut muut kuin hematologiset vaikutukset liittyivät maha-suolikanavaan, kuten pahoinvointi (52 %), oksentelu (32 %), ripuli (18 %), ummetus (9 %) ja limakalvotulehdus (14 %). Vaikea-asteista (aste 3 tai 4) pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja limakalvotulehdistä esiintyi vastaavasti 4, 3, 2 ja 1 prosentilla.

Lievää vatsakipua raportoitiin 4 prosentilla potilaista.

Väsymystä havaittiin noin 25 prosentilla potilaista ja voimattomuutta noin 16 prosentilla potilaista topotekaanihoidon aikana. Voimakasta (aste 3 tai 4) väsymystä ja voimattomuutta esiintyi kumpaakin 3 prosentilla.

Täydellinen tai huomattava hiustenlähtö todettiin 30 prosentilla potilaista ja osittaista hiustenlähtöä 15 prosentilla potilaista.

Muita vaikeita topotekaaniin liittyviksi tai siihen todennäköisesti liittyviksi kirjattuja tapahtumia olivat ruokahaluttomuus (12 %), sairaudentunne (3 %) ja hyperbilirubinemia (1 %).

Yliherkkyysoireita, joita ovat olleet ihottuma, urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot, on ilmoitettu harvoin. Kliinisissä tutkimuksissa ihottumaa ilmoitettiin 4 prosentilla ja kutinaa 1,5 prosentilla kaikista potilaista.

Epäillyistä hättävistä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättävistä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävistä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävistä vaikutuksista rekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu potilailla i.v.-annostuksessa (jopa 10-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden) ja oraalissa annostuksessa (jopa 5-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden). Yliannostuksen jälkeen havaitut oireet ja löydökset olivat yhdenmukaiset topotekaanin ei-toivottujen tapahtumien kanssa (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat luuydinsuppressio ja limakalvontulehdus. Lisäksi i.v.-yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kohonneita maksaentsyymiarvoja.

Topotekaanin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Jatkohoito suunnitellaan kliinisen tilan mukaan tai kansallisen myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan, jos niitä on saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, kasvialkaloidit ja muut luonnontuotteet,,
ATC-koodi: L01CE01

Vaikutusmekanismi

Topotekaanin antituumorivaikutus perustuu topoisomeraasi-I:n estoon. Topoisomeraasi-I on kiinteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi-I:ta stabiloimalla entsyymin kovalenttikompleksi- ja säikeeseen auennutta DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaanin aikaansaama topoisomeraasi-I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin liittyviä yksittäisen DNA-säikeenkatkoksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Relapsivaiheessa oleva munasarjasyöpä

Topotekaanin (n = 112) ja paklitaxelin (n = 114) vertailututkimuksessa aiemmin platinajohdoksiamunasarjasyövän hoitoon saaneilla potilailla vasteprocentti (95 % CI) oli topotekaanilla 20,5 % (13 %, 28 %) ja paklitaxelilla 14 % (8 %, 20 %), ja mediaaninen aika ennen taudin progressiota topotekaanilla 19 viikkoa ja paklitaxelilla 15 viikkoa (riskisuhde 0,7 [0,6, 1,0]). Mediaaninen kokonaiselossaoloaika oli topotekaanilla 62 viikkoa ja paklitaxelilla 53 viikkoa (riskisuhde 0,9 [0,6, 1,3]).

Vasteprocentti koko munasarjasyöpäohjelmassa (n = 392, kaikki aiemmin sisplatiinia tai sisplatiinia japaaklitaxelilla saaneet) oli 16 %. Vasteen saavuttamiseen kuluvan ajan mediaani oli kliinisissä tutkimuksissa 7,6 - 11,6 viikkoa. Hoitoon reagoimattomilla tai kolmen kuukauden sisällä sisplatiinihoidosta relapsoituneilla (n = 86) vasteprocentti oli 10 %.

Näitä tietoja tulee arvioida turvallisuusprofiilin valossa kokonaisuudessaan, etenkin merkittävän hematologisen toksisuuden valossa (ks. kohta 4.8).

Retrospektiivinen lisäanalyysi tehtiin tiedoista, jotka koskevat 523 potilasta, joilla oli uusiutunut munasarjasyöpä. Kaikkiaan todettiin 87 täydellistä ja osittaista vastetta, ja näistä 13 tapahtui hoitajaksojen 5 ja 6 aikana ja 3 myöhemmin. Yli 6 hoitajaksoa saaneista potilaista 91 % vei tutkimuksen loppuun suunnitellun mukaisesti tai heitä hoidettiin sairauden etenemiseen asti, ja vain 3 % vetäytyi tutkimuksesta haittavaikutusten vuoksi.

Relapsivaiheessa oleva pienisolainen keuhkosyöpä

Eräissä vertailevassa faasin III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalista topotekaania + parasta oireiden hallintaa (BSC)(n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen oireiden hallintaan (n = 70) potilailla, joille oli tullut relapsivaiheen hoidon jälkeen. Oireiden uudelleen ilmaantumiseen (TTP) ensivaiheen hoidon jälkeen kului 84 päivää (mediaaniarvo) oraalilla topotekaani + BSC -ryhmällä ja 90 päivää (mediaaniarvo) pelkällä BSC-ryhmällä. Näille potilaille iv-kemoterapia ei tullut kysymykseen. Kokonaiselossaoloaika oli oraaliosassa topotekaani + BSC -ryhmässä tilastollisesti merkittävästi parempi kuin pelkässä BSC-ryhmässä (Log-rank p = 0,0104). Oraalisen topotekaani + BSC -ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90) pelkään BSC-ryhmään verrattuna. Elosaoloaika (mediaaniarvo) oli oraalinen topotekaani + BSC -ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % C.I. 18,3; 31,6) verrattuna 13,9 viikkoon BSC-ryhmässä (95 % C.I. 11,1; 18,6). P-arvo oli 0,0104.

Potilaiden oman arvion mukaan oireet olivat vähäisempiä topotekaani + BSC -ryhmässä. Potilaat raportoivat oireita täyttämällä ei-sokkoutettua arviointitaulukkoa.

Potilaille, jotka saivat relapsin ≥ 90 vuorokauden kuluttua yhden aikaisemman kemoterapiahoidon jälkeen, tehtiin yksi faasi II tutkimus (tutkimus 065) ja yksi faasi III tutkimus (tutkimus 396). Tutkimuksissa verrattiin oraalisen topotekaanin tehoa iv-topotekaaniin. (Ks. taulukko 1). Nämä raportit osoittavat, että oraalilla ja iv-topotekaanilla saavutettiin samanlainen oireiden

lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivistä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita täyttämällä ei-sokkoutettua arviointitaulukkoa.

Taulukko 1. Eloassaoloaika, vasteiden määrä ja aika taudin etenemiseen pienisoluistakeuhkosityöpää sairastavilla potilailla oraalisen ja i.v. topotekaani-annon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	i.v. topotekaani	Oraalinen topotekaani	i.v. topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Keskimääräinen elossaoloaika (viikkoina)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95% CI)	(26,3, 40,9)	(21,1, 33,0)	(29,1, 42,4)	(31,0, 37,1)
Riskisuhde (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Vasteiden määrä (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95% CI)	(11,6, 34,5)	(5,3, 24,3)	(12,2, 24,4)	(15,3, 28,5)
Vastemäärien ero (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediaaniaika taudin etenemiseen (viikkoina)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95% CI)	(8,3, 21,3)	(11,6, 18,3)	(9,7, 14,1)	(13,3, 18,9)
Riskisuhde (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä
CI = luottamusväli

Topotekaania laskimoon (iv) annosteltuna on myös tutkittu eräässä satunnaistetussa faasi III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluista keuhkosityöpää (SCLC). Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa ja 12,3 viikkoa vastaavasti). Eloassaoloaika (mediaaniarvo) oli 25,0 ja 24,7 viikkoa vastaavasti. Iv topotekaanin ja CAV:in eloonjäämisajan riskisuhde oli 1,04 (95 % CI: 0,78; 1,40).

Yhdistetyssä pienisoluisen keuhkosityövän tutkimusohjelmassa (n = 480) vaste topotekaanille oli 20,2 % potilailla, joilla oli relapsivaiheessa oleva ja ensivaiheen hoidolle herkkä tauti. Eloonjäämisaika oli 30,3 viikkoa (mediaaniarvo, 95 % CI: 27,6; 33,4)

Refraktorista pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (potilaat, jotka eivät reagoineet ensivaiheen hoitoon) topotekaanivaste oli 4,0 %.

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasi III tutkimuksessa (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179) topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n = 146) potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutunut tai IV B asteen kohdunkaulansyöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävä hyötykokonaisuudessaan pelkkään sisplatiiniin verrattuna, kun tulokset oli kontrolloituvälialueanalyysien tiedoilla (log-rank p = 0,033).

Taulukko 2: Tutkimuksen GOG 0179 tulokset

ITT populaatio		
	Sisplatiini 50 mg/m ² päivänä 1, 21. päivän välein	Sisplatiini 50 mg/m ² päivänä 1 + topotekaani 0,75 mg/m ² päivinä 1-3, 21. päivän välein
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaani (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,76 (0,59;0,98)	
Log-rank p-arvo	0,033	
Potilaat, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet sisplatiini kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaani (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riskisuhde (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Potilaat, jotka olivat aikaisemmin saaneet sisplatiini kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n=72)	(n=69)
Mediaani (95 % CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän sisällä sisplatiinin kemosädehoidosta (n = 39) mediaani (95 % CI) elossaoloaika topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä oli 4,6 (2,6 - 6,1) kuukautta ja sisplatiiniinryhmässä 4,5 (2,9 - 9,6) kuukautta. Riskisuhde (95 % CI) oli 1,15 (0,59 - 2,23). Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän jälkeen (n = 102) elossaoloaika oli topotekaani plus sisplatiiniinryhmässä 9,9 (7,0 - 12,6) kuukautta ja sisplatiiniinryhmässä 6,3 (4,9 - 9,5) kuukautta. Riskisuhde oli 0,75 (0,49 - 1,16).

Pediatriset potilaat

Topotekaania tutkittiin myös lapsilla, mutta sen tehosta ja turvallisuudesta on vain rajoitetusti tietoa.

Avoimessa tutkimuksessa topotekaania annettiin lapsille (n = 108, ikä alle 16-vuotiaat), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia solideja tuumoreita. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m² annettuna 30 minuuttia kestävässä infuusiona viitenä päivänä ja toistettuna joka kolmas viikko ad yksi

vuosi,vasteesta riippuen. Tuumorityypit olivat Ewingin sarkooma/primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rhabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettia todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktorinen solidituumori, topotekaanin toksisuus oli samanlainen kuin historiallisesti aikuisilla potilailla. Tässä tutkimuksessa 46 (43 %) potilasta sai G-CSF:ää 192 (42,1 %) hoitojakson ajan; 65 (60 %) potilasta sai veren punasolu-konsentraatteja 139 (30,5 %) hoitojakson ajan ja 50 (46 %) potilasta sai trombosyyttejä 159 (34,9 %) hoitojakson ajan. Farmakokineettisessä tutkimuksessa lapsipotilailla,joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita, myelosuppressiota pidettiin annostusta rajoittavana toksisuutena. Tässä tutkimuksessa G-CSFlääkitystä saaneilla lapsipotilailla korkein siedetty annostusoli 2,0 mg/m²/päivä. Ilman G-CSFlääkitystä korkein siedetty annostus oli 1,4 mg/m²/päivä (Ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Kun topotekaania annettiin 0,5-1,5 mg/m²30 minuutin laskimoinfuusiona päivittäin viiden päivänajan, sen plasmapuhdistuma osoittautui erittäin suureksi, 62 l/h (SD 22) vastaten noin 2/3maksaperfuusiosta. Topotekaanilla oli myös suuri jakautumistilavuus - noin 132 l (SD 57), ja suhteellisen lyhyt 2-3 tunnin puoliintumisaika. Farmakokineettisten parametrien vertailu ei viitannut farmakokinetiikan muutoksiin 5 päivän annostelun aikana. AUC-arvo kasvoi suurin piirtein suhteessa annokseen. Topotekaanin kertyy elimistöön vähän tai ei ollenkaan päivittäisessä annostelussa. Toistuvassa annostelussa ei ole havaittu farmakokineettisiä muutoksia. Prekliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen valossa topotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäinen(35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

Biotransformaatio

Topotekaanin eliminaatiota ihmisellä on tutkittu vain osittain. Topotekaanin tärkein eliminaatiotie oli laktonirenkaan hydrolyysi, jolloin muodostuu avorenkainen karboksylaatti.

Topotekaanista < 10 % eliminoituu metaboloitumalla. Virtsaasta, plasmasta ja ulosteesta on löytynyt N-desmetyylimetaboliitti, jolla on solututkimuksessa osoitettu sama tai heikompi aktiiviteetti kuin topotekaanilla. Pääsääntöisen metaboliitin/topotekaanin AUC suhde oli < 10 % sekä kokonaistopotekaanille että topotekaanilaktonille. Virtsaasta on todettu topotekaanin O-glukuronidaatiometaboliitti ja N-desmetyylimetaboliitti.

Eliminaatio

Viiden päivittäisen iv annoksen jälkeen topotekaaniin liittyviä yhdisteitä on löytynyt 71 – 76 % annoksesta. Virtsaan erittyi kokonaistopotekaanina noin 51 % ja N-desmetyylitopotekaanina 3 %. Ulosteen mukana poistui kokonaistopotekaanina 18 % ja N-desmetyylitopotekaanina 1,7 %. Kaiken kaikkiaan vähemmän kuin keskimäärin 7 % (vaihteluväli 4 – 9 %) topotekaanin liittyvistä yhdisteistä oli läsnä N-desmetyylimetaboliittina virtsassa ja ulosteessa. Topotekaanin O-glukuronidia ja N-desmetyylitopotekaanin O-glukuronidia oli virtsassa vähemmän kuin 2,0 %.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-desmetyloitunutta topotekaania. Topotekaanin ei estänyt ihmisen P450-entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ja CYP4A *in vitro*, eikä myöskään ihmisen sytosolientsyymejä, dihydropyrimidiiniä tai ksantiinioksidaasia.

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa (sisplatiinia päivänä 1, topotekaania päivinä 1-5), topotekaanin puhdistuma pieneni päivänä 5 ensimmäiseen päivään verrattuna (19,1 l/h/m² verrattuna 21,3 l/h/m², n = 9) (Ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini 1,5-10 mg/dl) aleni noin 67 prosenttiin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Topotekaanin puoliintumisaika piteni noin 30 %, mutta jakautumistilavuudessa ei havaittu selvää muutosta. Kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa aleni vain noin 10 % kontrolliryhmään verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasmapuhdistuma munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma 41-60 ml/min) aleni noin 67 prosenttiin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Jakautumistilavuus pieneni hieman, jolloin puoliintumisaika piteni vain 14 %. Kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa topotekaanin plasmapuhdistuma aleni 34 prosenttiin kontrolliryhmän potilaiden arvosta. Keskimääräinen puoliintumisaika piteni 1,9 tunnista 4,9 tuntiin.

Ikä/paino

Väestötutkimuksessa useat tekijät, mm. ikä, paino ja askites, eivät vaikuttaneet merkittävästi kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) puhdistumaan.

Pediatriset potilaat

Topotekaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa siten, että topotekaania annettiin 30 minuuttia kestäväenä infuusiona 5 päivän ajan. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 1,4 mg/m²–2,4 mg/m² lapsilla (2-12-vuotiaat, n = 18), nuorilla (12-16-vuotiaat, n = 9) ja nuorilla aikuisilla (16-21-vuotiaat, n = 9), joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 2,0 mg/m²–5,2 mg/m² lapsilla (n = 8), nuorilla (n = 3) ja nuorilla aikuisilla (n = 3), joilla oli leukemia. Näissä tutkimuksissa ei havaittu näkyviä eroja topotekaanin farmakokinetiikassa lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla oli solideja tuumoreita tai leukemiaa. Tiedot eivät kuitenkaan riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikutusmekanisminsa vuoksi topotekaanin on genotoksinen nisäkäsoluille (hiiren lymfoomasolut ja ihmisen imusolut) *in vitro* ja hiiren luuydinsolulle *in vivo*. Topotekaanin osoitettiin myös aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta, kun sitä annettiin rotille ja kaniineille.

Toksisuutta selvittämissä lisääntymistutkimuksissa rotilla topotekaanin ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden fertiiliteettiin. Naarasrotilla havaittiin kuitenkin super-ovulaatiota sekä hieman lisääntyntä pre-implantaatiomenetyksiä.

Topotekaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Viinihappo (E 334)
Kloorivetyhappo (E 507) (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (E 524) (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo
36 kuukautta.

Laimennettu liuos

Laimentamisen jälkeen liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu olevan 30 vuorokautta 25 °C:ssa normaaleissa valo-olosuhteissa ja 2-8 °C:ssa, kun se on suojattu valolta. Valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytyskäytön aikana ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla ja eivätkä tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistaminen/laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Lääkevalmisteen laimentamisen jälkeiset säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Topotekaani 1 mg/ml, 1 ml on saatavana kullanuskeasta lasista (tyyppi I) valmistetuissa 2 ml:n injektio pulloissa, jotka on suljettu 13 mm:n flurotec-kumitulpalla ja sinetöity 13 mm:n alumiinisella vaaleansinisellä repäisysulkimella.

Topotekaani 1 mg/ml, 4 ml on saatavana kullanuskeasta lasista (tyyppi I) valmistetuissa 5 ml:n injektio pulloissa, jotka on suljettu 13 mm:n flurotec-kumitulpalla ja sinetöity 13 mm:n alumiinisella vaaleansinisellä repäisysulkimella.

Topotecan Accord on saatavissa pahvikotelossa, jossa on 1 tai 5 injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Topotecan Accord on saatavana steriilinä konsentraattina, joka sisältää 1 mg topotekaania 1 ml:ssa liuosta ja 4 mg topotekaania 4 ml:ssa liuosta.

Parenteraaliset valmisteet on ennen antamista tarkistettava visuaalisesti, ettei niissä näy hiukkasia eivätkä ne ole värjäytyneet. Tämä lääkevalmiste on kirkas, keltainen liuos. Jos siinä näkyy hiukkasia, valmistetta ei saa antaa potilaalle. Ennen potilaalle antamista tarvittava määrä tätä liuosta laimennetaan edelleen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä lopulliseen pitoisuuteen 25 - 50 mikrogrammaa/ml.

Valmistetta on käsiteltävä ja se on hävitettävä syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaan:

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkevalmisteen saattaminen käyttövalmiiksi.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkevalmistettä.
- Liuoksia valmistettaessa on käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasv suojoin, suojalasit ja käsineet.
- Kaikki annostelu- ja puhdistusarvikkeet, mukaan lukien käsineet, hävitetään ongelmajätteenä, joka poltetaan korkeassa lämpötilassa.
- Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.

- Käyttämätön valmiste sekä valmistuksessa, laimennuksessa ja annossa käytetyt tarvikkeet on hävitettävä paikallisten sytotoksisia aineita koskevien vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(S)

MT nr: 29558

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.05.2012 / 27.02.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Accord 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Topotekan som monoterapi är indicerat för behandling av:

- patienter med metastaserande ovarialcancer efter terapivikt med förstahandsterapi eller annan efterföljande terapi
- patienter med recidiverande småcellig lungcancer (SCLC) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämpligt (se avsnitt 5.1).

Topotekan i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med cervixcancer som recidiverat efter strålbehandling eller för patienter i sjukdomsstadium IVB. Patienter som tidigare exponerats för cisplatin behöver en behandlingsfri period för att kombinationsbehandlingen ska vara berättigad (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Användningen av topotekan ska begränsas till avdelningar som är specialiserade på administrering av cytostatika. Topotekan ska endast ges under ledning av läkare som har erfarenhet av kemoterapibehandling (se avsnitt 6.6).

Dosering

När topotekan används tillsammans med cisplatin ska hela förskrivarinformationen för cisplatin beaktas.

Före den första behandlingskuren med topotekan ska patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ett trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ och ett hemoglobinvärde på ≥ 9 g/dl (efter blodtransfusion om så erfordras).

Ovarialcancer och småcellig lungcancer

Initial dosering

Den rekommenderade topotekandosen är $1,5 \text{ mg/m}^2$ kroppsytta/dygn, given som intravenös infusion under 30 minuter en gång dagligen under 5 på varandra följande dagar med 3 veckors intervall mellan starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortsätta tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Fortsatt dosering

Topotekan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytantalet $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinnivån ≥ 9 g/dl (efter blodtransfusion om så erfordras).

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

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) under 7 dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten pga. neutropeni ska dosen reduceras med $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ till $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ (eller därefter om så krävs ned till $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

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

Cervixcancer

Initial dosering

Den rekommenderade dosen av topotekan är $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ givet som en 30 minuters intravenös infusion på dag 1, 2 och 3. Cisplatin ges som en intravenös infusion på dag 1 med dosen $50 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$, efter topotekandosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i 6 omgångar eller till progredierande sjukdom.

Fortsatt dosering

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

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

Om dosminskning väljs för patienter som utvecklar allvarlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) under 7 dagar eller mer, får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion eller som har fått behandlingen uppskjuten pga. neutropeni ska dosen reduceras med 20 % till $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$ för de följande behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dygn}$).

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (ovarialcancer och småcellig lungcancer)

Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användning av topotekan hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min). Användning av topotekan rekommenderas inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4). Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den rekommenderade monoterapidosen av topotekan till patienter med ovarialcancer eller småcellig lungcancer som har ett kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är 0,75 mg/m²/dygn under 5 dagar i följd.

Kombinationsterapi (cervixcancer)

I kliniska studier har behandling med topotekan i kombination med cisplatin för behandling av cervixcancer bara inletts hos patienter med serumkreatinin mindre eller lika med 1,5 mg/dl. Om serumkreatinin överstiger 1,5 mg/dl under kombinationsterapi med topotekan/cisplatin rekommenderas att anvisningar om dosreduktion eller utsättning av cisplatin eftersöks i cisplatinns förskrivarinformation. Om cisplatin sätts ut, så finns det otillräckliga data för fortsatt monoterapi med topotekan till patienter med cervixcancer.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m²/dygn intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotekan till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin \geq 10 mg/dl) på grund av cirros. Topotekan rekommenderas inte för användning till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Topotekan måste spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Allvarlig benmärgsdepression innan första kuren påbörjas med neutrofilantal < 1,5 x 10⁹/l vid baseline och/eller trombocytantal < 100 x 10⁹/l.

4.4 Varningar och försiktighet

Den hematologiska toxiciteten är dosrelaterad och fullständig räkning av blodkroppar inkluderande trombocyter ska bestämmas regelbundet (se avsnitt 4.2).

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

Topotekaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska studier med topotekan. Hos patienter med feber, neutropeni och symptom överensstämmande med buksmärta ska eventualiteten för neutropen kolit beaktas.

Topotekan har förknippats med rapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD), i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av torax för strålning och användning av lungtoxiska substanser och/eller

kolonistimulerande faktorer. Patienter bör övervakas med avseende på pulmonära symtom som tyder på ILD (t.ex. hosta, feber, dyspné, och/eller syrebrist) och behandlingen med topotekan ska avbrytas om ny diagnos av ILD bekräftas.

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

Som förväntat har patienter med dålig allmänstatus (PS > 1) en lägre svarsfrekvens och en ökad frekvens av komplikationer som exempelvis feber, infektion och sepsis (se avsnitt 4.8). Noggrann bedömning av allmänstatus när behandling ges är viktigt för att säkerställa att patienten inte har försämrat sin allmänstatus till klass 3.

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotekan till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min) eller allvarligt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin \geq 10 mg/dl) på grund av cirrhos. Användning av topotekan rekommenderas inte till dessa patientgrupper (se avsnitt 4.2).

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m²/dygn intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Topotecan Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Om en saltlösning (natriumklorid, lösning 9 mg/m) används för att späda Topotecan Accord innan administrering blir dock natriumdosen högre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Topotekan hämmar inte humana P450-enzym (se avsnitt 5.2). I en populationsstudie med intravenös administrering föreföll inte samtidig administrering av granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider ha någon signifikant effekt på farmakokinetiken för total topotekan (aktiv och inaktiv form).

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

När topotekan (0,75 mg/m²/dygn 5 dagar i följd) och cisplatin (60 mg/m²/dygn dag 1) gavs till 13 patienter med ovarialcancer noterades en lätt ökning av AUC (12 %, n=9) och C_{max} (23 %, n=11) dag 5. Att denna ökning skulle ha någon klinisk relevans anses osannolikt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/ Preventivmedel hos män och kvinnor

Topotekan har visats förorsaka embryo-fetal mortalitet och missbildningar i pre-kliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom med andra cytotoxiska läkemedel kan topotekan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotekan.

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

I dosfinnande studier omfattande 523 patienter med recidiverande ovarialcancer och 631 patienter med recidiverande småcellig lungcancer befanns den dosbegränsande toxiciteten för topotekan i monoterapi var hematologisk. Toxiciteten var förutsägbar och reversibel. Det fanns inga tecken på kumulativ hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet.

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

Ytterligare biverkningar sågs när topotekan gavs i kombination med cisplatin. Dessa händelser sågs dock för cisplatin i monoterapi och kan inte tillskrivas topotekan. Förskrivarinformationen för cisplatin bör studeras för att få en fullständig lista över biverkningar förknippade med användning av cisplatin.

Integrerade säkerhetsdata för topotekan i monoterapi presenteras nedan.

Biverkningar är listade nedan efter organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Infektion
Vanliga	Sepsis ¹
Blodet och lymfsystemet	

Mycket vanliga	Febril neutropeni, neutropeni (se "Magtarmkanalen"), trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanliga	Pancytopeni
Ingen känd frekvens	Svår blödning (i samband med trombocytopeni)
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Anorexi (vilken kan vara allvarlig)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), förstoppning, 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 administrationsstället	
Mycket vanliga	Feber, asteni, trötthet
Vanliga	Sjukdomskänsla
Mycket sällsynta	Extravasation ³
Ingen känd frekvens	Inflammation i slemhinnor
<p>¹ Dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt 4.4)</p> <p>² Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4).</p> <p>³ Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt speciell behandling.</p>	

De biverkningar som anges ovan kan förekomma med en högre frekvens hos patienter som har dålig allmänstatus (se avsnitt 4.4).

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

Hematologiska

Neutropeni: Allvarlig (neutrofilantal $<0,5 \times 10^9/l$) hos 55 % av patienterna under behandlingskur 1 varade ≥ 7 dagar hos 20 % av patienterna och sågs totalt hos 77 % av patienterna (39 % av behandlingarna). I samband med allvarlig neutropeni inträffade feber eller infektion hos 16 % av patienterna under behandlingskur 1, och totalt hos 23 % av patienterna (6 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var 9 dagar och mediandurationen var sju dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än 7 dagar vid 11 % av behandlingarna. Bland de patienter som behandlades i kliniska studier (inkluderande både de med allvarlig neutropeni och de som inte utvecklade allvarlig neutropeni) fick 11 % (4 % av behandlingarna) feber och 26 % (9 % av behandlingarna) infektion. Dessutom utvecklade 5 % av alla patienter som behandlades (1 % av behandlingarna) sepsis (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni: Allvarlig (trombocyter $< 25 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (8 % av behandlingarna); måttlig (trombocyter mellan $25,0$ och $50,0 \times 10^9/l$) hos 25 % av patienterna (15 % av behandlingarna). Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och mediandurationen var 5 dagar. Transfusion av trombocyter gavs vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande sequelae i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

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

Icke-hematologiska

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

Lätta buksmärter rapporterades hos 4 % av patienterna.

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, växtalkaloider och andra naturprodukter
ATC-kod, L01CE01

Verkningsmekanism

Den antineoplastiska aktiviteten hos topotekan innefattar hämning av topoisomeras-I, ett enzym direkt inblandat i DNA-replikationen eftersom det eliminerar den vridningsspänning som bildas framför den rörliga replikationsgaffeln. Topotekan hämmar topoisomeras-I genom att stabilisera det kovalenta komplexet av enzym och spjälkad DNA-kedja som är en intermediär produkt i den katalytiska mekanismen. Det cellulära resultatet av topotekans hämning av topoisomeras-I är bildning av proteinassocierade enkelsträngsbrott i DNA.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverande ovarialcancer

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

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

Dessa data ska bedömas i relation till läkemedlets totala säkerhetsprofil, i synnerhet den signifikanta hematologiska toxiciteten (se avsnitt 4.8).

En kompletterande retrospektiv analys utfördes på data från 523 patienter med recidiv av ovarialcancer. Totalt observerades 87 fall av fullständig och partiell respons, varav 13 av dessa uppträdde under behandlingskur 5 och 6 och 3 uppträdde därefter. För patienter som fått mer än 6

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 + BSC, 90 dagar för BSC enbart) och för vilka ytterligare behandling med kemoterapi intravenöst 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 oral topotekan + BSC var 25,9 veckor (95 % CI: 18,3, 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % CI: 11,1, 18,6) för patienter som fått enbart BSC (p=0,0104).

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

En fas II-studie (studie 065) och en fas III-studie (studie 396) genomfördes för utvärdering av effektiviteten hos oralt topotekan jämfört med intravenöst topotekan till patienter som recidiverat ≥ 90 dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (se tabell 1). Oralt och intravenöst topotekan ledde till en liknande symtomlindring hos patienter med recidiverande känslig SCLC när patienternas egen rapportering på en oblindad symtombedömningskala jämfördes i var och en av dessa två studier.

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

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan	Oralt topotekan	Intravenöst topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianöverlevnad (veckor) (95 % CI)	32.3 (26.3, 40.9)	25.1 (21.1, 33.0)	33.0 (29.1, 42.4)	35.0 (31.0, 37.1)
Hazard ratio (95 % CI)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
Svarsfrekvens (%) (95 % CI)	23.1 (11.6, 34.5)	14.8 (5.3, 24.3)	18.3 (12.2, 24.4)	21.9 (15.3, 28.5)
Skillnad i svarsfrekvens (95 % CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Mediantid till progression (veckor) (95 % CI)	14.9 (8.3, 21.3)	13.1 (11.6, 18.3)	11.9 (9.7, 14.1)	14.6 (13.3, 18.9)

Hazard ratio (95 % CI)	0.90 (0.60, 1.35)	1.21 (0.96, 1.53)
------------------------	-------------------	-------------------

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = konfidensintervall.

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

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

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

Cervixcancer

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

Tabell 2 Studie resultat för studie GOG-0179

ITT-population		
	Cisplatin 50 mg/m² dag 1, var 21:e dag	Cisplatin 50 mg/m² dag 1 + Topotekan 0.75 mg/m² dag 1-3 var 21:e dag
Överlevnad (månader)	(n= 146)	(n= 147)
Median (95 % CI)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Hazard ratio (95% C.I.)	0.76 (0.59, 0.98)	
Log-rank p-värde	0.033	
Patienter utan tidigare cisplatin-kemoradioterapi		
	Cisplatin	Topotekan/Cisplatin
Överlevnad (månader)	(n= 46)	(n= 44)
Median (95 % CI)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Hazard ratio (95% C.I.)	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 % C.I.)	0.85 (0.59, 1.21)	

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

Pediatrik population

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

I en öppen studie på barn (n=108, åldersintervall: spädbarn till 16 år) med recidiverande eller progredierande solida tumörer gavs topotekan med en startdos på 2,0 mg/m² givet som en 30 minuters infusion i 5 dagar vilket upprepades var 3:e vecka i upp till ett år beroende på behandlingssvar. Tumörtyperna som inkluderades var Ewings sarkom/primitiv neuroektodermal tumör, neuroblastom, osteoblastom och rabdomyosarkom. Antitumoral aktivitet kunde främst visas hos patienter med neuroblastom. Topotekans toxicitet hos pediatrika patienter med recidiverande och refraktära solida tumörer liknade den som historiskt setts hos vuxna patienter. I denna studie erhöll 46 (43 %) patienter G-CSF under 192 (42,1 %) behandlingsskuror; 65 (60 %) fick transfusion med röda blodkroppar och 50 (46 %) fick trombocyter under 139 respektive 159 behandlingsskuror (30,5 % och 34,9 %). Baserat på dosbegränsande toxicitet med myelosuppression låg den maximalt tolererbara dosen (MTD) vid 2,0 mg/m²/dygn med G-CSF och 1,4 mg/m²/dygn utan G-CSF i en farmakokinetisk studie av pediatrika patienter med refraktära solida tumörer (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

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

Metabolism

Topotekans elimination har endast delvis utretts hos människa. En viktig elimineringsväg för topotekan är hydrolys av laktoringen 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 topotekanlaktone. En O-glukuronideringsmetabolit av topotekan och N-desmetyltopotekan har identifierats i urinen.

Eliminering

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

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

Topotekans clearance var lägre dag 5 jämfört med dag 1 (19,1 l/h/m² jämfört med 21,3 l/h/m² [n=9]) när det gavs tillsammans med cisplatin (cisplatin dag 1, topotekan dag 1 till 5) (se avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) minskade till ungefär 67 % jämfört med en kontrollgrupp av patienter. Halveringstiden för topotekan ökade med ungefär 30 % men ingen tydlig förändring av distributionsvolymen sågs. Plasmaclearance för totala topotekan (aktiv och inaktiv form) hos patienter med nedsatt leverfunktion minskade bara med ungefär 10 % jämfört med kontrollgruppen.

Nedsatt njurfunktion

Plasmaclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 41–60 ml/min) minskade till ungefär 67 % jämfört med kontrollgruppens patienter. Distributionsvolymen var något lägre och därmed ökade halveringstiden med endast 14 %. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion reducerades plasmaclearance till 34 % av värdet hos kontrollpatienter. Den genomsnittliga halveringstiden ökade från 1,9 timmar till 4,9 timmar.

Ålder/vikt

I en populationsstudie hade ett antal faktorer såsom ålder, vikt och ascites ingen signifikant effekt på clearance för totala topotekan (aktiv och inaktiv form).

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Den carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska
36 månader.

Utspädd lösning

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 29558

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29.05.2012 / 27.02.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.01.2023