

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Ebewe 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).

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

Jokainen 3 ml:n injektiopullo sisältää 3 mg topotekaania (hydrokloridina).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas keltainen liuos, käytännössä vailla näkyviä hiukkasia.

pH 2,0–2,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilailla, joilla on:

- metastasoitunut munasarjasyöpä, kun ensilinjan hoitovaihtoehto tai myöhempi hoito on epäonnistunut
- relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkasyöpä (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 topotekaanihoitokuurin antoa on potilaan neutrofiiliarvon oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiä $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvon $\geq 9 \text{ g/dl}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Munasarjasyöpä ja pienisoluinen keuhkasyöpä

Aloituserä

Topotekaaniin suositeltu annos on 1,5 mg kehon pinta-alan neliometriä (m^2) kohti vuorokaudessa annettuna 30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon päivittäin viitenä peräkkäisenä päivänä. Kuuri

toistetaan kolmen viikon välein. Jos siedettävyys on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Seuraavat annokset

Topotekaania saa antaa uudelleen vain, jos neutrofiiliarvo 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 (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ tasolle $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

Vastaavasti annoksia on pienennettävä, jos trombosyyttiarvo laskee alle $25 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa topotekaanihoito lopetettiin, jos annos oli pienennetty tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, ja sitä olisi pitänyt pienentää edelleen haittavaikutusten hillitsemiseksi.

Kohdunkaulan syöpä

Aloitusannos

Topotekaanin suositeltu annos on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ annettuna 30 minuuttia kestäväenä i.v.-infuusiona päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan i.v.-infuusiona päivänä 1 annostuksella $50 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, topotekaaninannoksen jälkeen. Tätä hoito-ohjelmaa toistetaan 21 päivän välein kuusi kertaa tai kunnes tauti progredioi.

Seuraavat annokset

Topotekaania ei pidä antaa uudelleen, ellei neutrofiiliarvo 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 (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) seitsemän päivän ajan tai pidempään tai vaikea kuumeeseen tai infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää 20 % tasolle $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ seuraavien hoitajaksojen ajaksi (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Monoterapia (munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä)

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 20 \text{ ml/min}$). Topotekaanin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4). Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Kun kreatiniinipuhdistuma on $20\text{--}39 \text{ ml/min}$, annossuositus on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viitenä peräkkäisenä päivänä munasarjasyövän tai pienisoluisen keuhkosyövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulan syöpä)

Kohdunkaulan syöpää koskevissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin ainoastaan potilailla, joiden seerumin kreatiiniini oli $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Jos seerumin kreatiiniiniarvo nousee topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoiton aikana yli arvon $1,5$

mg/dl, suositellaan noudatettavaksi sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitettyjä ohjeita sisplatiiniannoksen pienentämisestä/hoidon jatkamisesta. Jos sisplatiinilääkitys keskeytetään, hoidon jatkamisesta topotekaanimonoterapiana ei ole riittävästi kokemusta kohdunkaulan syövässä.

Maksan vajaatoiminta

Pieni määrä potilaita, joilla oli maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini 1,5–10 mg/dl), sai topotekaanin 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

Topotecan Ebewe on laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai 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 verenkuva (trombosyyttiarvot mukaan lukien) on määritettävä säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Kuten muut sytotoksiset lääkkeet, topotekaanikin voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota. Sepsikseen johtanutta myelosuppressiota ja sepsiksestä johtuvia kuolemia on raportoitu topotekaanihoitoa saaneilla potilailla (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 interstiaalista keuhkosairautta. Osa tapauksista on ollut kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.8). Taustalla olevat riskitekijät ovat olleet aikaisempi interstiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi, keuhkosyöpä, rintakehään kohdistunut sädehoito ja pneumotoksisten aineiden ja/tai kasvutekijöiden käyttö. Potilaita tulee seurata interstiaaliseen keuhkosairauteen viittaavien keuhko-oireiden varalta (esim. yskä, kuume, hengenahdistus ja/tai hypoksia) ja topotekaanihoito on lopetettava, jos interstiaalinen keuhkosairaus todetaan.

Topotekaaniin monoterapiaan ja topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombosytopenia. Tämä on huomioitava määrättäessä topotekaanin, esimerkiksi jos potilaalla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

Kuten voidaan odottaa, suorituskyvyltään heikoilla potilailla (PS > 1) on pienempi vasteprosentti ja esiintyy enemmän komplikaatioita, esimerkiksi kuumetta, infektioita ja sepsistä (ks. kohta 4.8). Suorituskyvyn huolellinen arviointi on hoidon aikana tärkeää. Näin varmistaudutaan siitä, että potilaan PS 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 topotekaania laskimoon viiden päivän kuurina kolmen viikon välein. Topotekaanipuhdistuma väheni. Kuitenkin tietoa on riittämättömästi annossuosituksen antamiseksi tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä *in vivo*-yhteisvaikutustutkimuksia ihmisellä ei ole tehty.

Topotekaanin ei estä ihmisellä P450-entsyymiä (ks. 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 topotekaanin yhdistetään muihin kemoterapia-aineisiin, jokaisen lääkeaineen annosta on mahdollisesti vähennettävä siedettävyyden parantamiseksi. Kun topotekaanin yhdistetään platinavalmisteisiin, on kuitenkin huomattava, että interaktio riippuu siitä, annetaanko platinavalmiste 1. vai 5. päivänä topotekaaninannostelun aloittamisesta. Jos sisplatiinia tai karboplatiinia annetaan 1. päivänä topotekaaninannostelun aloittamisesta, on annostusta vähennettävä enemmän jokaisen lääkeaineen kohdalla siedettävyyden parantamiseksi, verrattuna annostasoon, jota käytetään silloin, kun platinavalmiste annetaan 5. päivänä topotekaaninannostelun aloittamisesta.

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

4.6 Hedelmällisyys, 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, topotekaanin saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemista topotekaanihoidon aikana.

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

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä topotekaanihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Miesten suositellaan käyttävän tehokasta ehkäisyä ja olemaan siittämättä lasta topotekaanihoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Potilasta on varoitettava mahdollisista sikiöön kohdistuvista haitoista, jos topotekaanin käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi topotekaanihoidon aikana.

Imetys

Topotekaanin on kontraindisoitu imetysaikana (ks. kohta 4.3). Vaikka topotekaanin erittymisestä äidinmaitoon ei ole varmuutta, imetys on lopetettava, kun topotekaanin hoito aloitetaan.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uroksen tai naaraan fertiiliteettiin (ks. kohta 5.3). Kuten muut sytotoksiset lääkkeet, topotekaanikin on genotoksinen. Vaikutukset fertiiliteettiin, miehen fertiiliteetti mukaan lukien, ovat mahdollisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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 keuhkosityöpää sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa topotekaanin monoterapia-annosta rajoittava toksisuus todettiin hematologiseksi. Toksisuus oli ennustettavissa ja korjautuva. Merkkejä kumulatiivisesta hematologisesta tai ei-hematologisesta toksisuudesta ei havaittu.

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

Haittatapahtumia havaittiin lisää, kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa: kyseiset tapahtumat eivät kuitenkaan liittyneet topotekaaniin, vaan niitä havaittiin sisplatiini-monoterapian yhteydessä. Sisplatiinin valmisteyhteenvedossa on täydellinen luettelo sisplatiinin käyttöön liittyvistä haittatapahtumista.

Yhtenäiset tiedot topotekaanin turvallisuudesta monoterapiana 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 ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Hyvin yleinen: Infektiot

Yleinen: Sepsis¹

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Kuumeinen neutropenia, neutropenia, (ks. ruoansulatuselimistö), trombositopenia, anemia, leukopenia

Yleinen: Pansytopenia

Tuntematon: Vaikea verenvuoto (liittyy trombositopeniaan)

Immuunijärjestelmä

Yleinen: Yliherkkyysoireita, ihottuma mukaan lukien

Harvinainen: Anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: Ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: Interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi, oksentelu, ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), ummetus, vatsakipu², limakalvotulehdus

Tuntematon: Maha-suolikanavan perforaatio

Maksa ja sappi

Yleinen: Hyperbilirubinemia

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleinen: Hiustenlähtö

Yleinen: Kutina

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Kuume, voimattomuus, väsymys

Yleinen: Sairaudentunne

Hyvin harvinainen: Ekstravasaatio³

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 neutropenian komplikaationa (ks. kohta 4.4).

³ Reaktiot ovat olleet lieviä eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.

Yllä olevia haittatapahtumia saattaa ilmaantua yleisemmin potilailla, joilla on heikentynyt suorituskyky (ks. kohta 4.4).

Alla luetellut hematologisten ja ei-hematologisten haittavaikutusten esiintymistiheydet edustavat haittavaikutusraportteja, joiden katsotaan liittyvän/mahdollisesti liittyvän topotekaanihoitoon.

Hematologiset haittavaikutukset

Neutropenia

Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) todettiin 1. hoitokuurin aikana 55 %:lla potilaista, \geq seitsemän päivää kestäväenä 20 %:lla ja kaikkiaan 77 %:lla potilaista (39 % hoitokuureista).

Vaikeaan neutropeniaan liittyvää kuumetta tai infektiota esiintyi 16 %:lla potilaista 1. hoitokuurin aikana ja kaikkiaan 23 %:lla potilaista (6 % hoitokuureista). Mediaaniaika vaikean neutropenian kehittymiseen yhdeksän päivää ja sen mediaanikesto seitsemän päivää. Vaikea neutropenia kesti yli seitsemän päivää kaikkiaan 11 %:ssa hoitokuureista.

Kaikista kliinisissä tutkimuksissa hoidetuista potilaista (kehittyipä vaikea neutropenia tai ei) 11 %:lle (4 % hoitokuureista) kehittyi kuume ja 26 %:lle (9 % hoitokuureista) infektiota. Lisäksi 5 %:lle (1 % hoitokuureista) kaikista hoidetuista potilaista kehittyi sepsis (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia

Vaikeaa trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo $< 25 \times 10^9/l$) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitokuureista) ja keskivaikeaa trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo $25,0\text{--}50,0 \times 10^9/l$) 25 %:lla potilaista (15 % hoitokuureista). Mediaaniaika vaikean trombosytopenian kehittymiseen oli 15 päivää ja sen mediaanikesto viisi päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 %:ssa hoitokuureista. Huomattavat trombosytopeniaan liittyvät jälkitaudit olivat satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia

Keskivaikeaa tai vaikeaa anemiaa ($Hb \leq 8,0 \text{ g/dl}$) todettiin 37 %:lla potilaista (14 % hoitokuureista). Punasolusiirtoja annettiin 52 %:lle potilaista (21 % hoitokuureista).

Ei-hematologiset haittavaikutukset

Useimmin raportoidut ei-hematologiset vaikutukset liittyivät ruoansulatuskanavaan, kuten esim. pahoinvointi (52 %), oksentelu (32 %), ripuli (18 %), ummetus (9 %) ja limakalvotulehdus (14 %). Vaikea-asteista (aste 3 tai 4) pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja limakalvotulehdusta ilmaantui vastaavasti 4, 3, 2 ja 1 %:lla.

Lievää vatsakipua raportoitiin 4 %:lla potilaista.

Väsymystä havaittiin noin 25 %:lla topotekaanin saavista potilaista ja voimattomuutta noin 16 %:lla. Vaikeaa (aste 3 tai 4) väsymystä ja voimattomuutta ilmaantui kumpaakin 3 %:lla.

Täydellistä tai huomattavaa hiustenlähtöä havaittiin 30 %:lla potilaista ja osittaista hiustenlähtöä 15 %:lla potilaista.

Muita vakavia tapahtumia, jotka kirjattiin topotekaanihoitoon liittyviksi tai siihen mahdollisesti liittyviksi olivat ruokahaluttomuus (12 %), huonovointisuus (3 %) ja hyperbilirubinemia (1 %).

Yliherkkyysoireita, mukaan lukien ihottuma, urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot, on raportoitu harvoin. Kliinisissä tutkimuksissa ihottumaa raportoitiin 4 %:lla ja kutinaa 1,5 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu potilailla iv-annostuksessa (jopa 10-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden) ja oraalissa annostuksessa (jopa 5-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden). Yliannostusten jälkeen havaitut oireet ja löydökset olivat yhdenmukaiset topotekaanin ei-toivottujen tapahtumien kanssa (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus. Lisäksi iv-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: muut antineoplastiset aineet, ATC-koodi: L01CE01.

Vaikutusmekanismi

Topotekaanin antitumorigeeninen vaikutus perustuu topoisomeraasi-I:n estoon. Topoisomeraasi-I on kiinteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaanin estää topoisomeraasi-I:ta stabiloimalla entsyymin kovalenttikompleksia

ja säikeikseen auennutta DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaanin aikaansaama topoisomeraasi-I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin liittyviä yksittäisen DNA-säikeen katkoksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Relapsivaiheessa oleva munasarjasyöpä

Topotekaanin (n = 112) ja paklitakselin (n = 114) vertailututkimuksessa aiemmin platinajohdoksia munasarjasyövän hoitoon saaneilla potilailla vasteprosentti (95 % CI) oli topotekaanilla 20,5 % (13 %, 28 %) ja paklitakselilla 14 % (8 %, 20 %), ja mediaaniaika taudin etenemiseen topotekaanilla 19 viikkoa ja paklitakselilla 15 viikkoa (riskisuhde 0,7 [0,6; 1,0]). Kokonaiseloonjäämisen mediaani oli topotekaanilla 62 viikkoa ja paklitakselilla 53 viikkoa (riskisuhde 0,9 [0,6; 1,3]).

Vasteprosentti koko munasarjasyöpäohjelmassa (n = 392, kaikki aiemmin sisplatiinia tai sisplatiinia ja paklitakselia saaneet) oli 16 %. Mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli kliinisissä tutkimuksissa 7,6–11,6 viikkoa. Hoitoon reagoimattomilla tai kolmen kuukauden sisällä sisplatiinihoidosta relapsoituneilla (n = 186) vasteprosentti oli 10 %.

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

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

Relapsivaiheessa oleva pienisolainen keuhkosityöpä (SCLC)

Eräässä vertailevassa faasin III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalisen topotekaanin ja parhaan tukihoidon (BSC) yhdistelmää (n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen tukihoidon (n = 70) potilailla, joille oli tullut relapsi ensilinjan hoidon jälkeen [mediaaniaika oireiden uusiutumiseen (TTP) oli 84 päivää oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 90 päivää pelkkää BSC:tä saaneiden ryhmässä]. Näille potilaille laskimoon annettava uusintakemoterapia ei tullut kysymykseen. Kokonaiselossaoloaika oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä (log-rank-p = 0,0104). Oraalista topotekaania + BSC:tä saaneiden ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90) pelkkää BSC:tä saaneiden ryhmään nähden. Eloissaoloaika (mediaaniarvo) oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa 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 = 0,0104).

Potilaiden ei-sokkoutettuun itsearviointiin perustuvat raportit oireista osoittivat oireiden jatkuvasti olevan vähäisempiä oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Potilaille, jotka saivat relapsin ≥ 90 vuorokauden kuluttua yhden aikaisemman kemoterapiahoidon jälkeen, tehtiin yksi faasin II tutkimus (tutkimus 065) ja yksi faasin III tutkimus (tutkimus 396). Tutkimuksissa verrattiin oraalisen topotekaanin tehoa i.v.-topotekaaniin (ks. Taulukko 1). Nämä raportit osoittavat, että oraalaisella topotekaanilla ja i.v.-topotekaanilla saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivistä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita täyttämällä ei-sokkoutettua arviointitaulukkoa.

Taulukko 1. Eloonjääminen, vaste ja aika taudin etenemiseen oraalista tai laskimonsisäistä topotekaanihoitoa saaneilla pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla

Tutkimus 065

Tutkimus 396

	Oraallinen topotekaani	i.v. -topotekaani	Oraallinen topotekaani	i.v. -topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Eloonjäämisen mediaani (viikkoina) (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)
Riskisuhde (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Vaste (%) (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)
Vasteen ero (%) (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediaaniaika taudin etenemiseen (viikkoina) (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)
Riskisuhde (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä
CI = luottamusväli

Topotekaania laskimoon (i.v.) annosteltuna on myös tutkittu eräissä satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluista keuhkosityöpää (SCLC). Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa topotekaaniryhmässä ja 12,3 viikkoa CAV-ryhmässä). Eloönjäämisen mediaani topotekaaniryhmässä oli 25,0 ja CAV-ryhmässä 24,7 viikkoa. Laskimonsisäisen topotekaanin ja CAV:in välinen riskisuhde liittyen eloonjäämiseen 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 ensilinjan hoidolle sensitiivinen tauti. Elossaoloaika oli 30,3 viikkoa (mediaaniarvo, 95 % CI: 27,6, 33,4).

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

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasin III tutkimuksessa (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179) topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n = 146) potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutuva tai IV B-asteen kohdunkaulansyöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaanin ja sisplatiinin hoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävä hyöty kokonaiseloonjäämisessä pelkkää sisplatiinihoitoa saavaan ryhmään verrattuna, kun tulokset oli tarkistettu välianalyysien tietojen perusteella (Log-rank p = 0,033).

Taulukko 2 Tutkimuksen GOG 0179 tulokset

ITT-populaatio

	Sisplatiini 50 mg/m² päivänä 1, 21 päivän välein	Sisplatiini 50 mg/m² päivänä 1 + topotekaani 0,75 mg/m² päivinä 1–3, 21 päivän välein
Eloonjääminen (kuukausina)	(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
Eloonjääminen (kuukausina)	(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
Eloonjääminen (kuukausina)	(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)	

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

Pediatriset potilaat

Topotekaania tutkittiin myös pediatrisilla potilailla, mutta sen turvallisuudesta ja tehosta on saatavilla vain rajoitetusti tietoa.

Avoimessa tutkimuksessa topotekaania annettiin lapsille (n = 108, ikäryhmä: alle 16-vuotiaat, pikkulapset mukaan lukien), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisiä kiinteitä kasvaimia. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m² ja se annettiin 30 minuuttia kestävässä infuusiona viitenä päivänä ja toistettiin joka kolmas viikko yhden vuoden ajan vasteesta riippuen. Kasvaintyyppit olivat Ewingin sarkooma./primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rhabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettia todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Pediatrisilla potilailla, joilla oli uusiutuva ja refraktaarinen kiinteä kasvain, topotekaaniin toksisuus oli samanlaista kuin aiemmin aikuispotilailla havaittu. Tässä tutkimuksessa 46 (43 %) potilasta sai G-CSF:ää 192 (42,1 %) hoitokuurin ajan; 65 (60 %) potilasta sai veren punasoluja 139 (30,5 %) hoitokuurin ajan ja 50 (46 %) potilasta sai trombosyyttejä 159 (34,9 %) hoitokuurin ajan. Farmakokineettisessä tutkimuksessa pediatrisilla potilailla, joilla oli refraktaarisia kiinteitä kasvaimia, myelosuppressiota pidettiin annostusta rajoittavana toksisuutena. Tässä tutkimuksessa G-CSF-lääkitystä saaneilla pediatrisilla potilailla korkein siedetty annos oli 2,0 mg/m²/vrk. Ilman G-CSF-lääkitystä korkein siedetty annos oli 1,4 mg/m²/vrk (ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Kun topotekaaia annettiin 0,5–1,5 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiona päivittäin viitenä peräkkäisenä päivänä, sen plasmapuhdistuma osoittautui erittäin suureksi (62 l/h, SD 22) vastaten noin 2/3 maksaperfuusiosta. Topotekaanilla oli myös suuri jakautumistilavuus, noin 132 l (SD 57), ja suhteellisen lyhyt 2–3 tunnin puoliintumisaika. Farmakokineettisten parametrien vertailu ei viitannut farmakokineetiikan muutoksiin 5 päivän annostelun aikana. AUC-arvo kasvoi suurin piirtein suhteessa annokseen. Topotekaani 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 eliminaatitietie oli laktonirenkaan hydrolyysi, jolloin muodostuu avorenkainen karboksylaatti. Topotekaanista < 10 % eliminoituu metaboloitumalla. Virtsasta, plasmasta ja ulosteesta on löytynyt N-desmetyylimetaboliitti, jolla on solututkimuksessa osoitettu sama tai heikompi aktiviteetti kuin topotekaanilla. Pääasiallisen metaboliitin / topotekaanin AUC suhde oli < 10 % sekä kokonaistopotekaanille että topotekaanilaktonille. Virtsasta on todettu topotekaanin O-glukuronidaatiometaboliitti ja N-desmetyylimetaboliitti.

Eliminaatio

Viiden päivittäisen laskimoon annetun annoksen jälkeen topotekaaniin liittyviä yhdisteitä on löytynyt kaikkiaan 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 aineksista oli läsnä N-desmetyylimetaboliittina virtsassa ja ulosteessa. Topotekaani-O-glukuronidia ja N-desmetyyli-topotekaani-O-glukuronidia oli virtsassa vähemmän kuin 2,0 %.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-demetyloitunutta topotekaaia. Topotekaani 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 topotekaaia annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa (sisplatiinia päivänä 1, topotekaaia 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 %:iin 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 %:iin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Jakautumistilavuus pieneni hieman, jolloin puoliintumisaika piteni vain 14 %. Keskipaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa topotekaanin

plasmapuhdistuma aleni 34 %:iin kontrolliryhmän potilaiden arvosta. Keskimääräinen puoliintumisaika piteni 1,9 tunnista 4,9 tuntiin.

Ikä/paino

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

Pediatriiset potilaat

Topotekaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa siten, että topotekaania annettiin 30 minuuttia kestäväenä infuusiona 5 peräkkäisenä päivänä. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 1,4–2,4 mg/m² lapsilla (2–12-vuotiaat, n = 18), nuorilla (12–16-vuotiaat, n = 9) ja nuorilla aikuisilla (16–21-vuotiaat, n = 9), joilla oli refraktaarisia kiinteitä kasvaimia. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 2,0–5,2 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 kiinteitä kasvaimia tai leukemiaa. Tiedot eivät kuitenkaan riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Topotekaanilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutusta urosten eikä naaraiden fertiilitettiin. Naarasrotilla havaittiin kuitenkin super-ovulaatiota sekä ennen alkion kiinnittymistä tapahtuvien alkiokuolemien lievää lisääntymistä.

Topotekaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Viinihappo
Kloorivetyhappo, laimea
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

Avaamattomat injektiopullot
30 kuukautta.

Liuoksen stabiilius käyttövalmiiksi laimentamisen jälkeen

Käyttövalmiiksi laimennetun liuoksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 7 päivän ajan, kun liuos laimennetaan pitoisuuteen 0,01–0,05 mg/ml joko 5-prosenttisellä glukosilla tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridilla ja sitä säilytetään lämpötilassa, joka on 2 °C – 8 °C:n ja huoneenlämmön (20 °C – 25 °C) välillä.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti

saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, jossa on harmaa kumitulppa ja muovisella irtinapsautettavalla (flip-off) korkilla varustettu alumiinisineti, muovisuojuksella (Onco-Safe tai suojakalvo) tai ilman. Onco-Safe ja suojakalvo eivät joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suojaavat valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää hoito- ja apteekkihenkilöstön turvallisuutta. Injektiopullot on sinetöity puristetulla alumiinisinetillä.

Pakkauskoot:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml
1 x 3 ml, 5 x 3 ml, 10 x 3 ml
1 x 4 ml, 5 x 4 ml, 10 x 4 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkastus ennen käyttöä

Kuten kaikki parenteraaliset lääkevalmisteet, Topotecan Ebewe:kin on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten suhteen. Älä käytä Topotecan Ebewe:ää, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Laimennusohjeet

Laimennettava ennen käyttöä.

Sopiva määrä infuusiokonsentraattia, liuosta varten, laimennetaan edelleen joko 0,9-prosenttisella natriumkloridi-infuusionesteellä tai 5-prosenttisellä glukoosi-infuusionesteellä lopulliseen pitoisuuteen 10–50 mikrog/ml (0,01 mg/ml, 0,025 mg/ml ja 0,05 mg/ml).

Tarvittava määrä voidaan vetää suoraan injektiopullosta.

Potilaan tarvitsemaa annosta varten voidaan tarvita useampi kuin yksi injektiopullollinen. Riippuen potilaan tarvitsemasta annoksesta (ilmaistu milligrammoina), vedä vastaava määrä 1 mg/ml topotekaania sisältävää liuosta aseptisesti asianmukaisesta määrästä injektiopulloja mitta-asteikolla varustetuilla ruiskuilla. Esimerkiksi, 2,7 mg annokseen topotekaania tarvittaisiin 2,7 ml topotekaani-infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Ruiskuta tarvittava määrä konsentraattia 100 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

Jos tarvittava topotekaaniannos on suurempi kuin 5 mg, käytä suurempaa määrää laimennetta, niin ettei topotekaaniin pitoisuus ylitä 0,05 mg/ml.

Sekoita infuusiopussin tai -pulloin sisältö käsin heiluttelemalla sitä edestakaisin.

Yleiset varoitimet

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

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen laimentaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Henkilökunnan on luoksia valmistettaessa käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluvat kasv suojaus, suojalasit ja käsineet.

- Kaikki annostelu- ja puhdistusarvikkeet, mukaan lukien käsiaineet, pannaan ongelmajätessäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Nestemäisen jätteen voi huuhdella viemäriin runsaalla vedellä. Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestraße 11
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27823

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.09.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.07.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Topotecan Ebewe 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Varje injektionsflaska med 3 ml innehåller 3 mg topotekan (som hydroklorid).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, gul lösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar.

pH 2,0–2,5.

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 (SCLS) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämplig (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 kombinationsterapi ska vara berättigad (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Användning av topotekan ska begränsas till avdelningar som är specialiserade på administrering av cytostatika. Topotekan ska endast ges under ledning av en 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 behandlingkuren 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 topotekandos är 1,5 mg/m² kroppsytta per dygn, given som en 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 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 hemoglobinvärdet ≥ 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 $< 0,5 \times 10^9/l$) i sju dagar eller mer, som får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten p g a neutropeni ska dosen reduceras med 0,25 mg/m²/dygn till 1,25 mg/m²/dygn (eller därefter om så krävs ned till 1,0 mg/m²/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 mg/m²/dygn och en ytterligare reduktion av dosen var nödvändig för att hantera biverkningarna.

Cervixcancer

Initial dosering

Den rekommenderade dosen av topotekan är 0,75 mg/m²/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 mg/m²/dygn efter topotekadosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i sex omgångar eller till progredierande sjukdom.

Fortsatt dosering

Topotekan ska ej ges igen förrän neutrofilantalet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyt-antalet 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 sju dagar eller mer, eller får allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller som har fått behandlingen uppskjuten p g a neutropeni, ska dosen reduceras med 20 % till 0,60 mg/m²/dygn för de följande behandlingsomgångarna (eller därefter om så krävs ned till 0,45 mg/m²/dygn).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om antalet trombocyter 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 4.4). 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. Om serumkreatinin överstiger 1,5 mg/dl under kombinationsterapi med topotekan/cisplatin rekommenderas att anvisningar om dosreduktion eller utsättning av cisplatin eftersöks i cisplatin fullständiga 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).

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Topotecan Ebewe måste spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Allvarlig benmärgsdepression innan första kuren påbörjas med neutrofilantal $< 1,5 \times 10^9/l$ vid baseline och/eller trombocytantal $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Topotekan har förknippats med rapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD), i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av thorax för strålning samt 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 respons rate och ökad frekvens av komplikationer såsom feber, infektion och sepsis (se avsnitt 4.8). Noggrann bedömning av

allmänstatus när behandling ges är viktigt för att säkerställa att patientens inte har försämrats 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 cirros. 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 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 doseringsrekommendation till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

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

När topotekan kombineras med ett annat cytostatikum 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 en 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 mg/m²/dygn under 5 dagar i följd) och cisplatin (60 mg/m²/dygn på dag 1) gavs till 13 patienter med ovarialcancer noterades en lätt ökning av AUC (12 %, n = 9) och C_{max} (23 %, n = 11) på 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 orsaka embryofetal mortalitet och missbildningar i prekliniska studier (se avsnitt 5.3). Liksom med andra cytostatika kan topotekan orsaka skada på fostret och därför ska fertila kvinnor rådas att undvika att bli gravida under behandling med topotekan.

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

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med topotekan och i 6 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas att använda effektiv preventivmetod och att inte göra någon gravid under behandling med topotekan och i 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

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

Amning

Topotekan är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Även om det inte är känt om topotekan utsöndras i bröstmjölk ska amning avbrytas 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. Man bör dock vara försiktig med att framföra fordon och använda maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

4.8 Biverkningar

I dosfinnande studier där 523 med patienter recidiverande ovarialcancer och 631 patienter med recidiverande småcellig lungcancer fann man att den dosbegränsande toxiciteten för topotekan i monoterapi var hematologisk. Toxicitet 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 behandlats 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 kunde inte tillskrivas topotekan. Förskrivarinformationen för cisplatin bör studeras för en fullständig lista över biverkningar associerade 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: infektioner

Vanliga: sepsis¹

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, angioneurotiskt ödem, 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, diarré (vilka alla kan vara allvarliga), förstoppning, buksmärta² och mukositt

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: Pyrexia, asteni, trötthet

Vanliga: Sjukdomskänsla

Mycket sällsynta: Extravasering³

Ingen känd frekvens: Inflammation i slemhinnor

¹ Dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotecan (se avsnitt 4.4)

² Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation vid topotecaninducerad neutropeni (se avsnitt 4.4).

³ Reaktionerna har varit lindriga och har i allmänhet inte krävt någon särskild behandling.

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

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

Hematologiska biverkningar

Neutropeni

Allvarlig neutropeni (neutrofilantal < 0,5 x 10⁹/l) konstaterades hos 55 % av patienterna under behandlingskur 1, varade ≥ sju dagar hos 20 % av patienterna och sågs totalt hos 77 % av patienter (39 % av behandlingarna). I samband med allvarlig neutropeni förekom feber och infektion hos 16 % av patienterna under behandlingskur 1, och totalt hos 23 % av patienterna (6 % av behandlingskurerna). 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 alla 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 trombocytopeni (trombocytantal < 25 x 10⁹/l) hos 25 % av patienterna (8 % av behandlingarna); måttlig (trombocytantal mellan 25,0 och 50,0 x 10⁹/l) hos 25 % av patienterna (15 % av behandlingarna). Mediantiden till debut för allvarlig trombocytopeni var 15 dagar och mediandurationen var fem 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 anemi (Hb ≤ 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

Icke-hematologiska effekter som rapporterades ofta var av gastrointestinal typ såsom illamående (52 %), kräkningar (32 %), diarré (18 %), förstoppning (9 %) och mukositis (14 %). Incidensen av allvarligt (grad 3 eller 4) illamående, kräkningar, diarré och mukositis var 4, 3, 2, respektive 1 %.

Lätta buksmärta 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 patienter 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 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 4.8). De primära komplikationerna vid överdosering är benmärgssuppression och mukositis. Dessutom har förhöjda nivåer av leverenzym rapporterats vid överdosering med topotecan intravenöst.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra antineoplastiska medel, ATC-kod: L01CE01.

Verkningsmekanism

Den antineoplastiska aktiviteten hos topotecan innefattar hämning av topoisomeras-I, ett enzym direkt inblandat i DNA-replikationen eftersom det eliminerar den vridningsspänning som bildas framför den rörliga replikationsgaffeln. Topotecan 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 studie som jämförde topotekan (n = 112) och paklitaxel (n = 114) hos patienter som tidigare behandlats för ovarialcancer med platinumbaserad kemoterapi var responsfrekvensen (95 % KI) 20,5 % (13 %, 28 %) jämfört med 14 % (8 %, 20 %) och mediantiden till progression var 19 veckor jämfört med 15 veckor ("riskkvot" 0,7 [0,6; 1,0]) för topotekan respektive paklitaxel. Mediantiden för överlevnad var 62 veckor för topotekan mot 53 veckor för paklitaxel ("riskkvot" 0,9 [0,6; 1,3]).

Responsfrekvensen för 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 responsfrekvensen 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 behandlingsskurer avslutade 91 % studien som planerat eller behandlades tills sjukdomen progredierade medan endast 3 % avbröt 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 för gruppen som erhöll oralt topotekan plus BSC relativt gruppen som erhöll enbart BSC var 0,64 (95 % KI: 0,45, 0,90). Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med oral topotekan plus BSC var 25,9 veckor (95 % KI: 18,3; 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % KI: 11,1; 18,6) för patienter som fick 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 hos patienter som recidiverat ≥ 90 dagar efter att en tidigare behandlingsregim med kemoterapi slutförts (se tabell 1). Oralt och intravenöst topotecan 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, behandlingssvar och tid till progression hos SCLC-patienter behandlade med oralt eller intravenöst topotekan

	Studie 065		Studie 396	
	Oralt topotekan (N = 52)	Intravenöst topotekan (N = 54)	Oralt topotekan (N = 153)	Intravenöst topotekan (N = 151)
Median överlevnad (veckor) (95 % KI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)

Risikkvot (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Behandlingssvar (%) (95 % KI)	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 responsfrekvens (96 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediantid till progression (veckor) (95 % KI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Risikkvot (95 % KI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = totalt antal behandlade patienter.
KI = konfidensintervall

I en annan randomiserad fas III-studie som jämförde intravenös (i.v.) topotekan med cyklofosamid, doxorubicin och vinkristin (CAV) till patienter med recidiverande SCLC med känslighet för behandling, var den totala responsfrekvensen 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. ”Risikkvot” för överlevnad för i.v. topotekan relativt CAV var 1,04 (95 % KI 0,78–1,40).

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

I en patientpopulation med refraktär SCLC (de som inte svarat på förstahandsterapi) var responsfrekvensen 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 total överlevnad jämfört med cisplatin som monoterapi efter korrigering för interimanalys (Log-rank p = 0,033).

Tabell 2 Studieresultat från 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 % KI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Risikkvot (95 % KI)		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 % KI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Risikkvot (95 % KI)		0,51 (0,31; 0,82)

Patienter med tidigare cisplatin-kemoradioterapi

	Cisplatin	Topotekan/cisplatin
Överlevnad (månader)	(n = 72)	(n = 69)
Median (95 % KI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Risikkvot (95 % KI)		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% KI: 2,6; 6,1) för kombinationen topotekan plus cisplatin jämfört med 4,5 månader (95% KI: 2,9; 9,6) för dem som fick enbart cisplatin, med en risikkvot på 1,15 (0,59; 2,23). Hos patienter (n = 102) med recidiv 180 dagar efter kemoradioterapi med cisplatin, var medianöverlevnaden 9,9 månader (95% KI: 7; 12,6) för kombinationen topotekan plus cisplatin jämfört med 6,3 månader (95 % KI: 4,9; 9,5) för dem som fick enbart cisplatin, med en risikkvot 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: under 16 år) med recidiverande eller progredierande solida tumörer gavs topotecan 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. Tumörhämmande aktivitet demonstrerades främst 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 % respektive 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 pekade inte på någon förändring i farmakokinetiken under de 5 behandlingsdagarna. 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 inga belegg 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 svarar för < 10 % av elimineringen av topotekan. En N-desmetylm metabolit, som visade motsvarande eller mindre aktivitet än modersubstansen i ett cellbaserat test, har återfunnits i urin, plasma och feces. Medelvärde för förhållandet mellan AUC för metabolit: modersubstans var < 10 % för både totalt topotekan och topotekanlaktone. En O-glukuronideringsmetabolit av topotecan och N-desmetyltopotecan har identifierats i urinen.

Eliminering

Efter 5 dagliga doser av topotekan kunde totalt 71 till 76 % av den administrerade intravenösa dosen återfinnas som topotekanrelaterat material. Cirka 51 % utsöndrades som totalt topotekan och 3 % utsöndrades som N-desmetyltopotecan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotekan utgjorde 18 % medan N-desmetyltopotecan eliminerades fekal till 1,7 %. Totalt utgjorde N-desmetylm metaboliten i medeltal mindre än 7 % (4-9 %) av totalt läkemedelsrelaterat material i urin och feces. Topotekan-O-glucuronid och N-desmetyltopotecan-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 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 observerades. 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 totalt 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, men data är alltför begränsade för att kunna dra några definitiva slutsatser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Till följd av verkningsmekanismen är topotekan genotoxiskt för mammalieceller (lymfoceller hos mus och lymfocyter hos människa) *in vitro* samt benmärgsceller hos mus *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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vinsyra
Utspädd saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor
30 månader.

Hållbarhet efter spädning
Kemisk och fysikalisk stabilitet har vistats i 7 dagar då läkemedlet späds till en koncentration på 0,01-0,05 mg/ml med 5 % glukos eller natriumklorid 0,9 %, och förvaras mellan 2 °C till 8 °C och rumstemperatur (20 °C till 25 °C).

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före administrering. De ska normalt inte överskrida 24 timmar vid förvaring vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av färglöst typ 1-glas med grå gummipropp, och aluminiumförslutning med snäpplock av plast, med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie). Onco-Safe och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet under transport, vilket ökar säkerheten för apoteks- och sjukvårdspersonal. Injektionsflaskorna är förseglade med krymplock av aluminium.

Förpackningsstorlekar:
1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml
1 x 3 ml, 5 x 3 ml, 10 x 3 ml
1 x 4 ml, 5 x 4 ml, 10 x 4 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inspektion före användning

Liksom med alla parenterala läkemedel ska Topotecan Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före användning. Använd inte Topotecan Ebewe vid synliga tecken på försämring.

Spädningsanvisningar

Måste spädas före användning.

Ytterligare spädning av lämplig volym koncentrat till infusionsvätska, lösning med antingen 0,9 % natriumklorid, intravenös infusionsvätska eller 5 % glukos intravenös infusionsvätska krävs för att få en slutlig koncentration på mellan 10 och 50 mikrogram/ml (0,01 mg/ml, 0,025 mg/ml och 0,05 mg/ml).

Erforderlig volym kan dras upp direkt ur injektionsflaskan.

Mer än en injektionsflaska kan behövas för att få den önskade dosen för patienten. Baserat på erforderlig dos till patienten uttryckt i mg, dra upp motsvarande volym av 1 mg/ml topotekan med aseptisk teknik från lämpligt antal injektionsflaskor med en graderad spruta. Till exempel, för en dos på 2,7 mg topotekan behövs 2,7 ml topotekan koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Injicera erforderlig volym i en 100 ml infusionspåse eller infusionsflaska innehållande antingen 5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning.

Om en dos större än 5 mg topotekan behövs, använd en större volym infusionsvehikel så att topotekankoncentrationen inte överskrider 0,05 mg/ml.

Blanda innehållet i infusionspåsen eller infusionsflaskan manuellt genom en vaggande rörelse.

Allmänna försiktighetsåtgärder

Normala procedurer för korrekt hantering och kassering av cytostatika ska tillämpas, nämligen:

- Personal ska ha fått utbildning i hur läkemedlet ska spädas.
- Gravid personal får inte arbeta med detta läkemedel.
- Personal som hanterar detta läkemedel under spädning ska bära skyddskläder, inklusive ansiktsmask, skyddsglasögon och skyddshandskar.
- Allt material som används för administrering eller rengöring, inklusive skyddshandskar, ska placeras i avfallspåsar avsedda för riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med rikliga mängder vatten. Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med rikliga mängder vatten.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestraße 11
A-4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27823

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.09.2012
Datum för den senaste förnyelsen: 21.07.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.04.2024