****

 4. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Topotecan ”Accord”, koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

 27354

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Topotecan ”Accord”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

 Hvert 1 ml hætteglas med koncentrat indeholder 1 mg topotecan (som hydrochlorid).

 Hvert 4 ml hætteglas med koncentrat indeholder 4 mg topotecan (som hydrochlorid).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

En klar, gul opløsning uden synlige fremmedpartikler, pH-værdi mellem 1,5 og 2,5 og osmolaritet mellem ca. 100 og 40 mOsm/l.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Monoterapi med topotecan er indiceret til behandling af:

* Patienter med metastaserende ovariekarcinom, hvor førstelinjebehandling eller efterfølgende behandling er slået fejl.
* Patienter med recidiverende småcellet lungecancer [SCLC], hvor gentagelse af førstelinjebehandling ikke anses for hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

 I kombination med cisplatin er topotecan indiceret til behandling af patienter med cervixcancer, der oplever recidiv efter strålebehandling, eller til patienter i sygdomsstadie IVB. Patienter, som tidligere har fået cisplatin, skal have haft et vedvarende behandlingsfrit interval, hvis kombinationsbehandlingen skal være berettiget (se pkt. 5.1).

* 1. **Dosering og administration**

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

Dosering

Ved brug af topotecan i kombination med cisplatin bør produktinformationen for cisplatin konsulteres.

Før administration af den første topotecan-behandling skal patienten have et neutrofiltal på ≥ 1,5 x 109/l, et trombocyttal på ≥ 100 x 109/l og et hæmoglobinniveau på ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion) ved baseline.

*Ovariekarcinom og småcellet lungecancer*

*Første dosis*

Den anbefalede topotecan-dosis er 1,5 mg/m2 legemsoverflade/dag administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver dag i 5 dage i træk med et interval på 3 uger mellem begyndelsen af hver behandling. Hvis behandlingen er veltolereret, kan den fortsætte indtil sygdomsprogression (se pkt. 4.8 og 5.1).

*Efterfølgende doser*

Topotecan bør ikke administreres igen, før neutrofiltallet er ≥1 x 109/l, trombocyttallet er ≥100 x 109/l og hæmoglobinniveauet er ≥9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion).

Onkologisk standardpraksis for behandling af neutropeni er enten administration af topotecan sammen med andre lægemidler (f.eks. G-CSF) eller at reducere dosis for at opretholde neutrofiltallet.

Hvis dosisreduktion vælges til patienter, som oplever alvorlig neutropeni (neutrofiltal < 0,5 x 109/l) i 7 dage eller mere eller alvorlig neutropeni associeret med feber eller infektion, eller hvis patientens behandling er blevet udskudt pga. neutropeni, bør dosis reduceres med 0,25 mg/m2/dag til 1,25 mg/m2/dag (eller derefter ned til 1,0 mg/m2/dag om nødvendigt).

Ligeledes skal doserne reduceres, hvis trombocyttallet falder til under 25 x 109/l. I kliniske studier blev topotecan seponeret, hvis dosis var blevet reduceret til 1,0 mg/m2/dag, og yderligere dosisreduktion var nødvendig for at håndtere bivirkninger.

*Cervixcancer*

*Første dosis*

Den anbefalede topotecan-dosis er 0,75 mg/m2/dag administreret som intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1, 2 og 3. Cisplatin administreres som intravenøs infusion på dag 1 med en dosis på 50 mg/m2/dag efter administration af topotecan. Dette behandlingsmønster gentages hver 21. dag 6 gange eller indtil sygdomsprogression.

*Efterfølgende doser*

Topotecan bør ikke administreres igen, medmindre neutrofiltallet er ≥ 1,5 x 109/l, trombocyttallet er ≥ 100 x 109/l og hæmoglobinniveauet er ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion).

Onkologisk standardpraksis for behandling af neutropeni er enten administration af topotecan sammen med andre lægemidler (f.eks. G-CSF), eller dosisreduktion for at opretholde neutrofiltallet.

Ved dosisreduktion hos patienter, der oplever alvorlig neutropeni (neutrofiltal < 0,5 x 109/l) i 7 dage eller mere, eller alvorlig neutropeni forbundet med feber eller infektion, eller hvis patientens behandling er blevet udskudt pga. neutropeni, bør dosis reduceres med 20 % til 0,60 mg/m2/dag i de efterfølgende behandlinger (eller derefter ned til 0,45 mg/m2/dag om nødvendigt).

Ligeledes bør doserne reduceres, hvis trombocyttallet falder til under 25 x 109/l.

Særlige patientgrupper

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Monoterapi (ovariekarcinom og småcellet lungecancer):

Der er utilstrækkelig erfaring med anvendelsen af topotecan hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance på < 20 ml/min). Anvendelse af topotecan i denne gruppe af patienter anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Begrænsede data indikerer, at dosis bør reduceres hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Den anbefalede topotecan-dosis ved monoterapi hos patienter med ovariekarcinom eller småcellet lungecancer og en kreatinin-clearance mellem 20 og 39 ml/min er 0,75 mg/m2/dag i 5 sammenhængende dage.

Kombinationsbehandling (cervixcancer):

I kliniske forsøg med kombinationsbehandling med topotecan og cisplatin til behandling af cervixcancer blev behandlingen kun påbegyndt for patienter med serumkreatinin ≤1,5 mg/dl. Hvis serumkreatinin under kombinationsbehandling overstiger 1,5 mg/dl, anbefales det at konsultere produktinformationen for cisplatin med henblik på retningslinjer for dosisreduktion/fortsat behandling. Hvis cisplatin seponeres, er der utilstrækkelige data vedrørende fortsættelse af monoterapi med topotecan til patienter med cervixcancer.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

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

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

*Pædiatrisk population*

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

Administration

Topotecan skal fortyndes yderligere inden brug (se pkt. 6.6).

* 1. **Kontraindikationer**
* Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
* Amning (se pkt. 4.6).
* Alvorlig knoglemarvssuppression allerede inden første behandlingsserie indledes, defineret som et neutrofiltal på < 1,5 x 109/l og/eller et trombocyttal på < 100 x 109/l ved baseline.
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den hæmatologiske toksicitet er dosis-relateret, og det samlede blodbillede, inklusive trombocyttal, bør fastlæggesjævnligt (se pkt. 4.2).

Som andre cytostatiske lægemidler kan topotecan forårsage svær myelosuppression. Der er rapporteret myelosuppression, som har ført til sepsis, der igen har ført til dødsfald, efter behandling med topotecan (se pkt. 4.8).

Topotecan-induceret neutropeni kan medføre neutropenisk colitis. I kliniske studier med topotecan er der set dødsfald som følge af neutropenisk colitis. Hos patienter, der har feber, neutropeni og et kompatibelt mønster med mavesmerter, bør det overvejes, om der er tale om neutropenisk colitis.

Topotecan er sat i forbindelse med rapporter om interstitiel lungesygdom (ILD), og nogle af disse tilfælde har været letale (se pkt. 4.8).

Underliggende risikofaktorer omfatter tidligere ILD, pulmonal fibrose, lungecancer, eksponering af thorax for stråler og brug af pneumotoksiske stofferog/eller kolonistimulerende faktorer. Patienter bør monitoreres for pulmonale symptomer, som indikerer ILD (f.eks. hoste, feber, dyspnø og/eller hypoxia), og topotecan bør seponeres, hvis en ny diagnose af ILD bekræftes.

Topotecan-monoterapi og topotecan i kombination med cisplatin er som regel forbundet med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør tages i betragtning, når topotecan ordineres f.eks. i tilfælde, hvor det overvejes at behandle patienter med øget risiko for tumorblødning.

Som det ville være forventet har patienter med dårlig performance-status (PS > 1) lavere responsrate og øget forekomst af komplikationer som f.eks. feber, infektion og sepsis (se pkt. 4.8). En omhyggelig vurdering af performance-status ved påbegyndelse af behandling er vigtig med henblik på at sikre, at patienters tilstand ikke forværres til PS 3.

Der er ikke tilstrækkelig erfaring med brugen af topotecan til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 20 ml/min) eller svært nedsat leverfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund af cirrose. Anvendelse av topotecan til disse patienter anbefales ikke (se pkt. 4.2).

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

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført humane *in vivo* farmakokinetiske interaktionsforsøg.

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

Når topotecan gives sammen med andre kemoterapeutika kan det være nødvendigt at reducere dosis af de enkelte lægemidler for at forbedre tolerancen. Ved kombination med platin-baseret kemoterapi er der dog en særlig sekvens-afhængig interaktion, afhængigt af om platin-stoffet gives på dag 1 eller 5 i forhold til topotecan-doseringen. Hvis enten cisplatin eller carboplatin gives på dag 1 for topotecan-doseringen, skal der gives en lavere dosis af begge stoffer for at forbedre tolerancen sammenlignet med den dosis af de enkelte stoffer, som kan gives, hvis platin-stoffet gives på dag 5 for topotecan-doseringen.

Ved administration af topotecan (0,75 mg/m2 legemsoverflade/dag i 5 sammenhængende dage) og cisplatin (60 mg/m2 legemsoverflade/dag på dag 1) til 13 patienter med ovariecancer, blev en svag stigning set i AUC (12 %, n = 9) og Cmax (23 %, n = 11) på dag 5. Det er vurderet usandsynligt, at denne stigning har klinisk relevans.

Topotecan ”Accord” indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, hvilket vil sige, at det praktisk talt er ”natriumfrit”. Hvis der imidlertid anvendes en opløsning af almindeligt salt (0,9% vægt / volumen natriumchloridopløsning) til fortynding af Topotecan ”Accord” før administration, vil den modtagne dosis natrium være højere.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

 Kvinder i den fertile alder/prævention til mænd og kvinder

Prækliniske studier har vist, at topotecan medfører embryo-/fosterdødelighed og misdannelser (se pkt. 5.3). Som for andre cytostatika kan topotecan forårsage fosterskader, hvorfor kvinder i den fertile alder bør rådes til at undgå at blive gravide under behandling med topotecan.

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

Graviditet

Hvis topotecan anvendes under graviditet, eller hvis graviditet indtræder under behandling med topotecan, skal patienterne advares om den potentielle risiko for barnet.

Amning

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

Fertilitet

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

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Forsigtighed bør dog udvises ved kørsel med motorkøretøj eller ved betjening af maskineri, hvis træthed og asteni vedvarer.

* 1. **Bivirkninger**

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

Sikkerhedsprofilen fra kliniske studier med topotecan, givet i kombination med cisplatin mod cervixcancer, er i overensstemmelse med hvad der er set ved topotecan-monoterapi. Den samlede hæmatologiske toksicitet er lavere hos patienter behandlet med topotecan i kombination med cisplatin sammenlignet med topotecan-monoterapi, men højere end med cisplatin alene.

Flere bivirkninger blev set for topotecan givet i kombination med cisplatin. Disse bivirkninger er dog tidligere set som følge af behandling med cisplatin-monoterapi og skyldes ikke topotecan. Cisplatins produktinformation bør konsulteres for en komplet liste over bivirkninger associeret til brugen af cisplatin.

De samlede sikkerhedsdata for topotecan-monoterapi fremgår herunder.

Bivirkningerne nævnt herunder er opdelt efter systemorganklasse og absolut hyppighed (alle indberettede hændelser). Hyppigheden defineres som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

|  |
| --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme**  |
| Meget almindelig  | Infektion  |
| Almindelig  | Sepsis1  |
| **Blod og lymfesystem**  |
| Meget almindelig  | Febril neutropeni, neutropeni (se “Mave-tarm-kanalen”), trombocytopeni, anæmi, leukopeni  |
| Almindelig  | Pancytopeni  |
| Ikke kendt  | Alvorlig blødning (associeret med trombocytopeni)  |
| **Immunsystemet**  |
| Almindelig  | Overfølsomhedsreaktion herunder udslæt  |
| Sjælden  | Anafylaktisk reaktion, angioødem, urticaria  |
| **Metabolisme og ernæring**  |
| Meget almindelig  | Anoreksi (muligvis alvorlig)  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |
| Sjælden  | Interstitiel lungesygdom (nogle tilfælde har været letale)  |
| **Mave-tarm-kanalen**  |
| Meget almindelig  | Kvalme, opkastning og diarré (alle muligvis alvorlige), forstoppelse, mavesmerter2, mucositis  |
| Ikke kendt  | Gastrointestinal perforation  |
| **Lever- og galdeveje**  |
| Almindelig  | Hyperbilirubinæmi  |
| **Hud og subkutane væv**  |
| Meget almindelig  | Alopeci  |
| Almindelig  | Pruritus  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  |
| Meget almindelig  | Pyreksi, asteni, træthed  |
| Almindelig  | Utilpashed  |
| Meget sjælden  | Ekstravasation3  |
| Ikke kendt  | Slimhindeinflammation  |
| 1 Dødsfald på grund af sepsis er rapporteret for patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4). 2 Neutropenisk colitis, herunder letal neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecaninduceret neutropeni (se pkt. 4.4). 3 Reaktionerne har været milde og har generelt ikke krævet specifik behandling.  |

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

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

*Hæmatologisk*

*Neutropeni:* Alvorlig neutropeni (neutrofiltal < 0,5 x 109/l) under behandlingsperiode 1 hos 55% af patienterne og med en varighed ≥ 7 dage hos 20% og totalt set hos 77% af patienterne (39% af behandlingerne). I forbindelse med alvorlig neutropeni forekom feber eller infektion hos 16% af patienterne under behandlingsperiode 1 og totalt set hos 23% af patienterne (6% af behandlingerne). Mediantiden til indtræden af alvorlig neutropeni var 9 dage, og medianvarigheden 7 dage. Alvorlig neutropeni varede længere end 7 dage i 11% af alle behandlingerne. Blandt alle patienter, der blev behandlet i de kliniske studier (herunder både dem med alvorlig neutropeni og dem, der ikke udviklede alvorlig neutropeni), udviklede 11% (4% af behandlingerne) feber, og 26% (9% af behandlingerne) udviklede infektion. Endvidere udviklede 5% (1% af behandlingerne) af alle de behandlede patienter sepsis (se pkt. 4.4).

*Trombocytopeni:* Alvorlig trombocytopeni (trombocyttal ≤ 25 x 109/l) hos 25% af patienterne (8% af behandlingerne), moderat (trombocyttal mellem 25,0 og 50,0 x 109/l x 109/l) hos 25% af patienterne (15% af behandlingerne). Mediantiden før indtræden af alvorlig trombocytopeni var dag 15, og medianvarigheden var 5 dage. Der blev givet trombocyttransfusioner i 4% af behandlingerne. Signifikante følger af trombocytopeni herunder dødelig tumorblødning er sjældent rapporteret.

*Anæmi:* Moderat til alvorlig anæmi (Hb ≤ 8,0 g/dl) hos 37% af patienterne (14% af behandlingerne). Der blev givet transfusioner af røde blodlegemer til 52% af patienterne (21% af behandlingerne).

*Ikke-hæmatologsk*

Hyppigt rapporterede ikke-hæmatologiske bivirkninger var gastrointestinale, såsom kvalme (52%), opkastning (32%), diarré (18%), obstipation (9%) og mucositis (14%). Hyppigheden af alvorlig (grad 3 eller 4) kvalme, opkastning, diarré og mucositis var henholdsvis 4, 3, 2 og 1%.

Lette abdominalsmerter blev rapporteret hos 4% patienterne.

Træthed blev observeret hos ca. 25% og asteni hos 16% af patienterne, som blev behandlet med topotecan. Hyppigheden af alvorlig (Grad 3 eller 4) træthed og asteni var i begge tilfælde 3%.

Total eller udtalt alopeci blev observeret hos 30% af patienterne og partiel alopeci hos 15% af patienterne.

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Der er indberetninger om overdosering hos patienter, der er behandlet med intravenøs topotecan (op til 10 gange den anbefalede dosis) og topotecankapsler (op til 5 gange den anbefalede dosis). De tegn og symptomer der blev observeret efter overdosering var i overensstemmelse med de kendte uønskede hændelser, der forbindes med topotecan (se pkt. 4.8). De primære komplikationer til overdosering er knoglemarvssuppression og mucositis. Der er desuden indberettet forhøjede leverenzymer ved overdosering af intravenøs topotecan.

 Der er ingen kendt antidot mod overdosis af topotecan. Yderligere behandling skal ske efter klinisk indikation eller ifølge et eventuelt nationalt giftcenters anbefalinger.

* 1. **Udlevering**

 BEGR

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, plantealkaloider og andre naturprodukter, ATC-kode: L01CE01.

Virkningsmekanisme

 Anti-tumor-aktiviteten af topotecan involverer hæmning af topoisomerase-1, et enzym tæt involveret i DNA-replikation, da den eliminerer det torsionale belastning, der opstår foran den bevægelige replikationsgaffel. Topotecan hæmmer topoisomerase-1 ved at stabilisere det kovalente kompleks af enzym og strengkløvet DNA, som er et intermediært produkt af den katalytiske mekanisme. Den cellulære følge af topotecans hæmning af topoisomerase-1 skyldes proteinassocierede enkelstrengsbrud på DNA.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Recidiverende ovariecancer*

I en sammenlignende undersøgelse med topotecan og paclitaxel hos patienter tidligere behandlet for ovariecancer med platinbaseret kemoterapi (henholdsvis n = 112 og n = 114), var responsraten (95% CI) 20,5% (13%, 28%) versus 14% (8%, 20%) og mediantiden til progression var 19 uger versus 15 uger (risiko-ratio 0.7 [0.6, 1.0]) for henholdsvis topotecan og paclitaxel. Median samlet overlevelse var 62 uger for topotecan versus 53 uger for paclitaxel (risiko-ratio 0.9 [0.6, 1.3]).

Responsraten i hele ovariecancerprogrammet (n = 392, alle tidligere behandlet med cisplatin eller cisplatin og paclitaxel) var 16%. I kliniske studier var mediantiden til respons 7,6-11,6 uger. Hos patienter, der var refraktære eller som fik tilbagefald inden for 3 måneder efter cisplatinbehandling (n = 186), var responsraten 10%.

Disse data bør evalueres i lyset af den totale sikkerhedsprofil af lægemidlet, specielt den signifikante hæmatologiske toksicitet (se pkt. 4.8).

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

*Recidiverende SCLC*

I et fase III-studie (studie 478) blev oral topotecan plus Best Supportive Care [BSC] [n=71] sammenlignet med BSC alene [n = 70] hos patienter, som havde tilbagefald efter 1. linje-behandling [mediantid til progression [TTP] fra 1. linje-behandling: 84 dage for oral topotecan + BSC, 90 dage for BSC alene] og for hvem gentagelse af behandling med intravenøs kemoterapi ikke var hensigtsmæssig. I oral topotecan plus BSC-gruppen var der en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med gruppen med BSC alene (log-rank p = 0,0104). Det ikke-justerede risikoforhold for oral topotecan plus BSC-gruppen i forhold til gruppen med BSC alene var 0,64 (95% CI; 0,45; 0,90). Medianoverlevelsen hos patienter behandlet med oral topotecan + BSC var 25,9 uger [95% C.I. 18,3; 31,6] sammenlignet med 13,9 uger [95% C.I. 11,1; 18,6] for patienter, der fik BSC alene [p = 0.0104].

Patienternes egen rapportering af symptomer vha. ublindede vurderinger viste en klar tendens mod symptomforbedring med oral topotecan + BSC.

Et fase II-studie (studie 065) og et fase III-studie (studie 396) blev gennemført til vurdering af virkningen af oral topotecan versus intravenøs topotecan til patienter, der havde oplevet tilbagefald > 90 dage efter afslutningen af et tidligere behandlingsforløb med kemoterapi (se tabel 1). I patienternes egne rapporteringer vha. en ublindet vurdering på en symptomskala i begge forsøg var oral og intravenøs topotecan forbundet med samme symptomlindring hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC.

**Tabel 1. Oversigt over overlevelse, responsrate og tid til progression hos SCLC-patienter, der er behandlet med oral topotecan eller intravenøs topotecan**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Forsøg 065** | **Forsøg 396** |
| **Oral topotecan** | **Intravenøs****topotecan** | **Oral topotecan** | **Intravenøs****topotecan** |
| **(N = 52)** | **(N = 54)** | **(N = 153)** | **(N = 151)** |
| **Median overlevelse (uger)**  | 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) |
|  Risikoforhold (95% CI)  | 0,88 (0,59, 1,31) | 0,88 (0,7, 1,11) |
| **Responsrate (%)**  | 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) |
| **Forskel i responsrate****(95% CI)** | 8,3 (-6,6, 23,1) | -3,6 (-12,6, 5,5) |
| **Median tid til****progression (uger)** | 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) |
|  Risikoforhold (95% CI)  | 0,90 (0,60, 1,35) | 1,21 (0,96, 1,53) |

N = antal behandlede patienter

CI = konfidensinterval

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

Responsraten for topotecan var 20,2% i det kombinerede program for småcellet lungecancer [n = 480] for patienter med recidiverende sygdom efter 1. linje-behandling. Medianoverlevelsen var 30,3 uger (95% CI: 27,6; 33,4).

I en population af patienter med refraktær SCLC (dem, som ikke responderer på 1. linje-behandling) var responsraten 4,0%.

*Cervixcancer*

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

**Tabel 2: Resultater studie GOG-0179**

|  |
| --- |
| **ITT-population** |
|   | **Cisplatin****50 mg/m2 på dag 1,****hver 21. dag.** | **Cisplatin****50 mg/m2 på dag 1 +****topotecan****0,75 mg/m2 på dag 1-3,****hver 21. dag**  |
| **Overlevelse (måneder)**  | **(n = 146)** | **(n = 147)** |
| Median (95% CI) | 6,5 (5,8, 8,8) | 9,4 (7,9, 11,9) |
| Risikoforhold (95% CI) | 0,76 (0,59, 0,98) |
| Log-rank-p-værdi | 0,033 |
| **Patienter uden forudgående cisplatin kemo/stråleterapi** |
|  | **Cisplatin** | **Topotecan/cisplatin** |
| **Overlevelse (måneder)**  | **(n = 46)** | **(n = 44)** |
| Median (95% CI) | 8,8 (6,4, 11,5) | 15,7 (11,9, 17,7) |
| Risikoforhold (95% CI) | 0,51 (0,31, 0,82) |
| **Patienter med forudgående cisplatin kemo/stråleterapi** |
|   | **Cisplatin** | **Topotecan/cisplatin** |
| Overlevelse (måneder)  | (n = 72) | (n = 69) |
| Median (95% CI)  | 5,9 (4,7, 8,8) | 7,9 (5,5, 10,9) |
| Risikoforhold (95% CI) | 0,85 (0,59, 1,21) |

For patienter (n = 39) med recidiv inden for 180 dage efter kemo/stråleterapi med cisplatin, var medianoverlevelsen 4,6 mdr. i gruppen, der fik topotecan + cisplatin (95% CI: 2,6; 6,1) versus 4,5 mdr. (95% CI: 2,9; 9,6) i gruppen, der fik cisplatin alene med et risikoforhold på 1,15 (0,59; 2,23). For de patienter (n = 102) med recidiv efter 180 dage, var medianoverlevelse 9,9 mdr. i gruppen, der fik topotecan + cisplatin (95% CI: 7; 12,6) versus 6,3 mdr. (95% CI: 4,9; 9,5) i gruppen, der fik cisplatin alene med et risikoforhold på 0,75 (0,49; 1,16).

*Pædiatrisk population*

Administration af topotecan til børn er undersøgt, men kun begrænsede data om virkning og sikkerhed er tilgængelige.

I et ikke blindet forsøg med børn (n = 108; aldersgruppe: børn op til 16 år) med recidiverende eller progredierende solide tumorer, blev topotecan administreret med en startdosis på 2,0 mg/m2 som intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage, og behandlingen blev gentaget hver 3. uge i op til et år afhængig af terapirespons. Følgende tumortyper var inkluderet: Ewings sarkom/primitiv neuroektoderm tumor, neuroblastoma, osteoblastoma og rhabdomyosarcoma. Antitumoraktivitet blev primært påvist hos patienter med neuroblastoma. Topotecans toksicitet hos børn med recidiverende og refraktære solide tumorer svarende til, hvad der tidligere er set hos voksne patienter. I dette forsøg fik 46 patienter (43%) G-CSF over 192 (42,1%) behandlingsserier. 65 patienter (60%) fik transfusion af pakket blod, og 50 patienter (46%) fik transfusion af trombocytter henholdsvis over 139 og 159 behandlingsserier (henholdsvis 30,5% og 34,9%). På baggrund af den toksiske grænseværdi for myelosuppression blev den maksimalt tolererede dosis (MTD) fastsat til 2,0 mg/m2/dag med G-CSF og 1,4 mg/m2/dag uden G-CSF i et farmakokinetisk forsøg hos børn med refraktære solide tumorer (se pkt. 5.2).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

 Efter intravenøs administration af topotecandoser på 0,5 til 1,5 mg/m2, som 30 minutters infusion daglig i 5 dage, viste topotecan en høj plasmaclearance på 62 l/time (SD 22), hvilket svarer til ca. 2/3 af blodgennemstrømning gennem leveren. Topotecan havde ligeledes et højt distributionsvolumen på omkring 132 l (SD 57), samt en relativ kort halveringstid på 2-3 timer. Sammenligning af farmakokinetiske parametre viste ingen farmakokinetiske ændringer i løbet af de 5 doseringsdage. Arealet under kurven (AUC) øges omtrent proportionalt med dosis. Der ses ringe eller ingen akkumulering af topotecan ved gentagen daglig dosering, og der er ingen tegn på ændring i farmakokinetikken efter multiple doser. Prækliniske forsøg tyder på, at topotecans plasmaproteinbinding er lav (35%), og fordelingen mellem blodceller og plasma er omtrent homogen.

Biotransformation

Eliminationen af topotecan er kun delvist undersøgt hos mennesker. En vigtig eliminationsvej for topotecan var hydrolyse af laktonringen, så der dannes ringåbnet carboxylat.

Metabolisme udgør < 10% af topotecans eliminering. En N-desmethylmetabolit, som i et cellebaseret assay har vist sig at have samme eller mindre aktivitet end lægemiddelstoffet, er fundet i urin, plasma og fæces. Det gennemsnitlige forhold mellem hovedmetabolitten og lægemiddelstoffets AUC var ˂ 10% for såvel topotecan som topotecanlakton. En O-glukuroniseret metabolit af topotecan og N-desmethyltopotecan er identificeret i urin.

Elimination

Overordnet genfinding af topotecan-relateretmateriale efter fem daglige doser af topotecan var 71 til 76% af den administrerede intravenøse dosis. Omtrent 51% blev udskilt som uomdannet topotecan og 3% blev udskilt som N-desmethyltopotecan i urinen. Fæcal eliminering af uomdannet topotecan udgjorde 18% mens fæcal eliminering af N-desmethyltopotecan var 1,7%. Samlet set bidrog N-desmethylmetabolitten i gennemsnit mindre end 7% (interval 4-9%) til det topotecanrelaterede materiale i urin og fæces, som der kunne gøres rede for. Topotecan-O-glukuronid og N-desmethyltopotecan-O-glukuronid i urinen var mindre end 2,0%.

*In vitro*-data vedr. humane levermikrosomer indikerer dannelsen af små mængder af N-demethyleret topotecan. *In vitro* hæmmede topotecan hverken de menneskelige P450-enzymer CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A og CYP4A eller de menneskelige cytosoliske enzymer dihydropyrimidin eller xanthinoxidase.

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

Særlige patientgrupper

*Nedsat leverfunktion*

Plasmaclearance hos patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) faldt til ca. 67% sammenlignet med en kontrolgruppe af patienter. Halveringstiden for topotecan steg med ca. 30%, men der observeredes ingen åbenbar ændring i distributionsvolumen. Plasmaclearance af total-topotecan (aktiv eller inaktiv form) hos patienter med nedsat leverfunktion faldt kun ca. 10% sammenlignet med kontrolgruppen.

*Nedsat nyrefunktion*

Plasmaclearance hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance på 41-60 ml/min) faldt til ca. 67% sammenlignet med kontrolgruppen. Distributionsvolumen faldt en anelse, hvorved halveringstiden kun steg 14%. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion faldt topotecan plasmaclearance til 34% af værdien for kontrolgruppens patienter. Den gennemsnitlige halveringstid steg fra 1,9 time til 4,9 time.

*Alder/vægt*

I et populationsforsøg havde et antal faktorer, herunder alder, vægt og ascites ingen signifikant virkning på clearance af total-topotecan (aktiv og inaktiv form).

*Pædiatrisk population*

Topotecans farmakokinetik efter intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage er undersøgt i to forsøg. Et forsøg med et doseringsinterval på 1,4-2,4 mg/m2 til børn (fra 2 år og op til 12 år; n = 18), til unge (fra 12 år op til 16 år; n = 9) og yngre voksne (fra 16 år op til 21 år; n = 9) med refraktære solide tumorer. Det andet forsøg havde et doseringsinterval på 2,0-5,2 mg/m2 til børn (n = 8), unge (n = 3) og yngre voksne (n = 3) med leukæmi. Der var i disse forsøg ikke nogen synlige forskelle i topotecans farmakokinetik hos børn, unge og yngre voksne med solide tumorer eller leukæmi, men data er for begrænsede til en definitiv konklusion.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

I reproduktionstoksiske forsøg med topotecan til rotter sås ingen virkning på fertilitet hverken hos hanner eller hunner. Hos hunnerne sås dog super-ovulation og let forhøjet præimplantationstab.

Topotecans karcinogene potentiale er ikke blevet undersøgt.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Vinsyre (E334)

Saltsyre (til justering af pH-værdi) (E507)

Natriumhydroxid (til justering af pH-værdi)

Vand til injektionsvæske

* 1. **Uforligeligheder**

 Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

* 1. **Opbevaringstid**

 *Uåbnede hætteglas*

3 år

*Fortyndet opløsning*

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er demonstreret i 30 dage ved 25 °C under normale lysforhold og ved 2-8 °C beskyttet mod lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid- og -forhold før anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares ved temperaturer under 25°C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys. Vedrørende opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Topotecan 1 mg/ml, 1 ml leveres i 2 ml type I ravgule hætteglas og er lukket med en 13 mm Flurotec-gummiprop og forseglet med kongeblå, 13 mm aluminium-flip off-forsegling.

Topotecan 1 mg/ml, 4 ml leveres i 5 ml type I ravgule hætteglas og er lukket med en 13 mm Flurotec-gummiprop og forseglet med kongeblå, 13 mm aluminium-flip off-forsegling.

Topotecan til infusion fås i kartoner indeholdende 1 og 5 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Topotecan leveres som sterilt koncentrat indeholdende 1 mg topotecan i 1 ml opløsning og 4 mg topotecan i 4 ml opløsning.

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Dette lægemiddel er en klar, gul opløsning. Hvis der er synlige partikler, bør lægemidlet ikke administreres. Yderligere fortynding med enten 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid til infusionsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glucose til infusionsvæske er påkrævet for at opnå en endelig koncentration på mellem 25 og 50 mikrogram/ml før administration til patienten.

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

* Personale skal oplæres i rekonstitution af medikamentet.
* Gravide kvinder blandt personalet må ikke arbejde med dette medikament.
* Personale, som håndterer dette medikament under rekonstitution, skal bære beskyttelsesdragt, herunder maske, beskyttelsesbriller og handsker.
* Alle genstande brugt under håndtering eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoaffaldsposer beregnet til forbrænding ved høj temperatur.
* Hvis man ved et uheld får medikamentet på huden eller i øjnene, skal der straks skylles med rigelige mængder vand. Ved fortsat irritation skal læge kontaktes.
* Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 48501

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 1. marts 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. marts 2024