 24. november 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

 26784

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Topotecan ”Ebewe”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

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

Hvert 3 ml hætteglas indeholder 3 mg topotecan (som hydrochlorid).

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar gul opløsning, praktisk taget fri for synlige partikler.

pH 2,0 – 2,5

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

Topotecan-monoterapi er indiceret til behandling af:

* patienter med metastatisk ovariekarcinom, efter svigt af førstevalgsbehandling eller efterfølgende behandling.
* patienter med recidiverende, småcellet lungecancer (SCLC) for hvem gentagelse af behandling med førstevalgsbehandling ikke anses for hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

Topotecan i kombination med cisplatin er indiceret til behandling af patienter med cervixkarcinom, som recidiverer efter strålebehandling og til patienter i sygdomsstadie IVB. For at berettige kombinationsbehandling skal patienter, der tidligere har fået cisplatin, have et vedvarende behandlingsfrit interval (se pkt. 5.1).

**4.2** **Dosering og indgivelsesmåde**

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

 Dosering

Ved brug af topotecan i kombination med cisplatin skal al ordinationsinformation for cisplatin være bekendt.

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

*Ovariekarcinom og småcellet lungecancer*

*Indledende dosis*

Den anbefalede topotecandosis er 1,5 mg/m2 legemsoverflade pr. dag. Dosis gives som en 30 minutters intravenøs infusion dagligt fem dage i træk med et interval på tre uger mellem begyndelsen af hvert behandlingsforløb. Hvis behandlingen tåles godt, kan den fortsættes, indtil sygdommen progredierer (se pkt. 4.8 og 5.1).

*Efterfølgende doser*

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

For at opretholde neutrofiltallet er det standard onkologisk praksis ved behandling af neutropeni enten at administrere topotecan sammen med andre lægemidler (f.eks. G-CSF) eller at reducere dosis.

Hvis der tages beslutning om at reducere dosis hos patienter, der får svær neutropeni (neutrofiltal < 0,5 x 109/l) i syv dage eller mere eller svær neutropeni ledsaget af feber eller infektion, eller hos patienter, som har fået behandlingen udskudt på grund af neutropeni, skal dosis reduceres med 0,25 mg/m2/dag til 1,25 mg/m2/dag (og om nødvendigt derefter til 1,0 mg/m2/dag).

Dosis skal ligeledes reduceres, hvis trombocyttallet falder til under 25 x 109/l. I kliniske studier blev behandlingen med topotecan seponeret, hvis dosis var blevet reduceret til 1,0 mg/m2/dag, og det blev nødvendigt med yderligere reduktion af dosis for at håndtere bivirkninger.

*Cervixkarcinom*

*Indledende dosis*

Den anbefalede topotecandosis er 0,75 mg/m2/dag. Dosis gives som en intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1, 2 og 3. Cisplatin gives efter topotecandosis som intravenøs infusion på dag 1 med en dosis på 50 mg/m2/dag efter topotecandosen. Denne behandlingsplan gentages hver 21. dag i seks forløb eller indtil sygdomsprogression.

*Efterfølgende doser*

Der bør ikke gives topotecan igen, med mindre neutrofiltallet er ≥ 1,5 x 109/l, trombocyttallet er ≥ 100 x 109/l og hæmoglobinniveauet er ≥ 9 g/dl (om nødvendigt efter transfusion).

For at opretholde neutrofiltallet er det standard onkologisk praksis ved behandling af neutropeni enten at administrere topotecan sammen med andre lægemidler (f.eks. G-CSF) eller at reducere dosis.

Hvis der tages beslutning om at reducere dosis hos patienter, der får svær neutropeni (neutrofiltal < 0,5 x 109/l) i syv dage eller mere eller svær neutropeni ledsaget af feber eller infektion, eller hos patienter, som har fået behandlingen udskudt på grund af neutropeni, skal dosis reduceres med 20 % til 0,60 mg/m2/dag ved de efterfølgende kure (og om nødvendigt derefter til 0,45 mg/m2/dag).

Dosis bør ligeledes reduceres, hvis trombocyttallet falder til under 25 x 109/l.

 *Særlige patientgrupper*

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

*Monoterapi (ovariekarcinom eller småcellet lungecancer):*

Der er utilstrækkelig erfaring med anvendelsen af topotecan hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 20 ml/min). Anvendelse af topotecan i denne gruppe af patienter frarådes (se pkt. 4.4). Begrænsede data tyder på, at dosis bør reduceres hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Den anbefalede topotecandosis ved monoterapi til patienter med ovariekarcinom eller småcellet lungecancer og en kreatininclearance mellem 20 og 39 ml/min er 0,75 mg/m2 /dag i fem på hinanden følgende dage.

*Kombinationsbehandling (cervixkarcinom):*

I kliniske undersøgelser af kombinationsbehandling med topotecan og cisplatin til behandling af cervixcancer, blev behandlingen kun initieret hos patienter med serum-kreatinin mindre end eller lig med 1,5 mg/dl. Hvis serum-kreatinin under kombinationsbehandling med topotecan og cisplatin overstiger 1,5 mg/dl, anbefales det at konsultere den eksisterende ordineringsinformation for rådgivning angående dosisreduktion og fortsat behandling med cisplatin.

Hvis behandling med cisplatin seponeres, er der utilstrækkelige data om fortsat 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. Der blev observeret en reduktion i topotecan-clearance. 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 alvorligt nedsat leverfunktion (serumbilirubin 10 mg/dl) på grund af cirrose. Det frarådes 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 ”Ebewe” skal fortyndes yderligere inden anvendelse (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

* Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
* Amning (se pkt. 4.6).
* Alvorlig knoglemarvssuppression før det første behandlingsforløb indledes, hvilket vises ved et baseline neutrofiltal på < 1,5 x 109/l og/eller et trombocyttal på < 100 x 109/l.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den hæmatologiske toksicitet er dosisafhængig, og det samlede blodbillede, herunder trombocyttallet, bør fastlægges jævnligt (se pkt. 4.2).

Topotecan kan som andre cytotoksiske lægemidler forårsage svær myelosuppression.

Hos patienter, der behandles med topotecan, er der rapporteret om myelosuppression, der har ført til sepsis, og dødsfald på grund af sepsis (se pkt. 4.8).

Neutropeni, som er induceret af topotecan, kan medføre neutropenisk kolitis. I de kliniske studier med topotecan er dødsfald forårsaget af neutropenisk kolitis blevet rapporteret. Risikoen for neutropenisk kolitis bør overvejes hos patienter, som har feber, neutropeni og et kompatibelt mønster med mavesmerter.

Topotecan er blevet forbundet med rapporter om interstitiel lungesygdom (ILD), hvoraf nogle var fatale (se pkt. 4.8). Underliggende risikofaktorer omfatter tidligere ILD, lungefibrose, lungecancer, eksponering af thorax over for stråler og anvendelse af pneumotoksiske stoffer og/eller kolonistimulerende faktorer. Patienter bør overvåges for lungesymptomer, der tyder på en ILD (f.eks. hoste, feber, dyspnø og/eller hypoksi). Topotecan bør seponeres, hvis en ny diagnose af ILD bekræftes.

Topotecan-monoterapi og topotecan i kombination med cisplatin forbindes ofte med klinisk relevant trombocytopeni. Det bør der tages hensyn til, når topotecan ordineres, hvis det f.eks. overvejes at behandle patienter med en øget risiko for tumorblødning.

Som det ville være forventet, har patienter med dårlig performance status (PS>1) en lavere responsrate og en øget incidens af komplikationer såsom feber, infektion og sepsis (se pkt. 4.8). Det er vigtigt at vurdere performance status omhyggeligt ved påbegyndelse af behandlingen for at sikre, at patienternes performance status ikke forværres til PS 3.

Der er ikke tilstrækkelig erfaring med brug af topotecan til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 20 ml/min) eller svært nedsat leverfunktion (serum-bilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund af cirrose. Anvendelse af topotecan i disse patientgrupper frarådes (se pkt. 4.2).

Et lille antal hepatisk svækkede patienter (serumbilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) fik topotecan 1,5 mg/m2/dag intravenøst i fem dage hver tredje uge. En reduktion i clearance af topotecan blev observeret. Der er dog ikke en tilstrækkelig mængde data tilgængelig til at kunne give en anbefaling vedrørende dosering til denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført *in vivo* farmakokinetiske interaktionsundersøgelser på mennesker.

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

Når topotecan gives sammen med andre kemoterapeutika, kan det være nødvendigt at reducere dosis af de enkelte lægemidler for at forbedre tolerabiliteten. Ved kombination med stoffer indeholdende platin er der dog en særlig sekvensafhængig interaktion, afhængig af om stoffet indeholdende platin gives på dag 1 eller 5 i løbet af doseringen med topotecan. Hvis cisplatin eller carboplatin gives på dag 1 for dosering med topotecan, skal der gives en lavere dosis af begge stoffer for at forbedre tolerabiliteten, sammenlignet med den dosis, der kan gives af stofferne indeholdende platin, hvis de gives på dag 5 for dosering med topotecan.

Hvis topotecan (0,75 mg/m2/dag i 5 på hinanden følgende dage) og cisplatin (60 mg/m2/dag på dag 1) gives til 13 patienter med ovariecancer, blev der set en lille stigning i AUC (12 %, n = 9) og i Cmax (23 %, n = 11) på dag 5. Det anses for usandsynligt, at denne stigning har klinisk relevans.

**4.6 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 graviditet, hvis de er i 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 graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid i løbet af behandlingen med topotecan, skal patienten advares om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Topotecan er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Selvom det er ukendt, om topotecan udskilles i human brystmælk, skal amning ophøre ved behandlingsstart.

Fertilitet

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

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis der forekommer vedvarende træthed og asteni, bør der dog udvises forsigtighed når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

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

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

Der blev set yderligere bivirkninger, når topotecan blev givet i kombination med cisplatin. Disse bivirkninger er dog set med monoterapi med cisplatin og skyldtes ikke topotecan. Ordinationsinformationen for cisplatin skal konsulteres for at få oplysninger om alle bivirkninger, som er forbundet med brugen af cisplatin.

De samlede sikkerhedsdata for monoterapi med topotecan fremgår af nedenstående tabel.

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 gruppering af hyppighed, præsenteres bivirkningerne efter faldende sværhedsgrad.

**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 (som alle kan være svære), obstipation, mavesmerter2, mukositis

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

1Dødsfald på grund af sepsis er rapporteret for patienter i behandling med topotecan (se pkt. 4.4).

2Neutropenisk colitis, herunder letal neutropenisk colitis, er set som en komplikation til topotecan-induceret neutropeni (se pkt. 4.4).

3Reaktionerne har været milde og har generelt ikke krævet speciel behandling.

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

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

Hæmatologisk

*Neutropeni*

Svær (neutrofiltal < 0,5 x 109/l) i løbet af behandlingsforløb 1 blev set hos 55 % af patienterne med en varighed ≥ syv dage hos 20 %. I alt hos 77 % af patienterne (39 % af behandlingsforløbene). Sammen med svær neutropeni forekom der feber eller infektion hos 16 % af patienterne i løbet af behandlingsforløb 1 og i alt hos 23 % af patienterne (6 % af behandlingsforløbene). Den mediane tid til indtræden af svær neutropeni var ni dage, og den mediane varighed var syv dage. Svær neutropeni varede længere end syv dage i 11 % af alle behandlingsforløbene. Blandt alle patienter, der blev behandlet i de kliniske studier (herunder både patienter med svær neutropeni og patienter, der ikke fik svær neutropeni), udviklede 11 % (4 % af behandlingsforløbene) feber og 26 % (9 % af behandlingsforløbene) udviklede infektion. Endvidere udviklede 5 % af alle de behandlede patienter (1 % af behandlingsforløbene) sepsis (se pkt. 4.4).

*Trombocytopeni*

Svær (trombocyttal < 25 x 109/l) hos 25 % af patienterne (8 % af behandlingsforløbene), moderat (trombocyttal mellem 25,0 og 50,0 x 109/l) hos 25 % af patienterne (15 % af behandlingsforløbene). Den mediane tid til indtræden af svær neutropeni var dag 15, og den mediane varighed var fem dage. Der blev givet trombocyttransfusioner i 4 % af behandlingsforløbene. Der blev sjældent rapporteret om signifikante sequelae af trombocytopeni, herunder dødelig udgang, der skyldes tumorblødning.

*Anæmi*

Moderat til svær (Hb ≤ 8,0 g/dl) hos 37 % af patienterne (14 % af behandlingsforløbene). Der blev givet transfusion af røde blodlegemer til 52 % af patienterne (21 % af behandlingsforløbene).

Ikke-hæmatologisk

De hyppigst rapporterede ikke-hæmatologiske virkninger var i mave-tarm-kanalen, såsom kvalme (52 %), opkastning (32 %), og diarré (18 %), obstipation (9 %) og mukositis (14 %). Hyppigheden af svær (grad 3 eller 4) kvalme, opkastning, diarré og mukositis var hhv. 4, 3, 2 og 1 %.

Der blev rapporteret om lette mavesmerter hos 4 % af patienterne.

Der blev observeret træthed hos ca. 25 % og asteni hos 16 % af patienterne, mens de blev behandlet med topotecan. Hyppigheden af svær (grad 3 eller 4) træthed og asteni var i begge tilfælde 3 %.

Der blev observeret total eller udtalt alopeci hos 30 % af patienterne og delvis alopeci hos 15 % af patienterne.

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

I sjældne tilfælde er der rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, herunder hududslæt, urticaria, angioødem og anafylaktiske reaktioner. I kliniske studier er der rapporteret om hududslæt hos 4 % af patienter 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. Sundhedspersoner 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**

Overdosering er blevet rapporteret hos patienter i behandling med intravenøs topotecan (op til 10 gange den anbefalede dosis) og topotecan kapsler (op til 5 gange den anbefalede dosis). De tegn og symptomer, der blev observeret efter overdosering, var i overensstemmelse med de kendte bivirkninger forbundet med topotecan (se pkt. 4.8). De primære komplikationer forbundet med overdosering er knoglemarvssuppression og mucositis. Yderligere er forhøjede leverenzymer blevet rapporteret ved overdosering med topotecan intravenøst.

Der findes ikke nogen kendt antidot mod topotecan-overdosering. Yderligere behandling bør være som klinisk indiceret eller efter anbefaling fra Giftlinjen.

* 1. **Udlevering**

 BEGR

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: L01CE01. Andre antineoplastiske stoffer.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Topotecans anti-tumoraktivitet involverer hæmning af topoisomerase-I, et enzym, som er stærkt involveret i DNA-replikationen, da det lindrer torsionsbelastningen, der opstår foran den bevægelige replikationsgaffel. Topotecan hæmmer topoisomerase-I ved at stabilisere det kovalente kompleks af enzym og strengkløvet DNA, som er et mellemprodukt af den katalytiske mekanisme. Det cellulære sequelae af hæmningen af topoisomerase-I, som er forårsaget af topotecan, er en induktion af proteinassocierede enkelstrengsbrud på DNA.

 Klinisk virkning og sikkerhed

*Recidiverende ovariecancer*

I en komparativ undersøgelse af topotecan og paclitaxel hos patienter med tidligere behandling for ovariekarcinom med platinbaseret kemoterapi (hhv. n = 112 og 114) var responsraten (95 % CI) 20,5 % (13 %; 28 %) versus 14 % (8 %; 20 %) og median tid til progression 19 uger versus 15 uger (hazard ratio 0,7 [0,6; 1,0]), for hhv. topotecan og paclitaxel. Median samlet overlevelse var 62 uger for topotecan versus 53 uger for paclitaxel (hazard ratio 0,9 [0,6; 1,3]).

Responsraten i hele programmet for ovariekarcinom (n = 392, alle tidligere behandlet med cisplatin eller cisplatin og paclitaxel) var 16 %. Median tid til respons i kliniske studier var 7,6- 11,6 uger. Hos patienter, som var refraktære til, eller recidiverende inden for 3 måneder efter behandling med cisplatin (n = 186), var responsraten 10 %.

Disse data bør evalueres på baggrund af den samlede sikkerhedsprofil for lægemidlet, især 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 fuldstændigt og delvist respons observeret for 87 patienter, hvoraf 13 af disse forekom i løbet af behandlingsrunde 5 og 6 og 3 forekom derefter. Af de patienter, som fik flere end 6 runder med behandling, gennemførte 91 % studiet som planlagt, eller de blev behandlet indtil sygdomsprogression, og kun 3 % blev trukket ud af undersøgelsen pga. 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 førstevalgsbehandling (mediantid til progression [TTP] fra førstevalgsbehandling: 84 dage for oral topotecan plus BSC, 90 dage for BSC alene) og hos patienter hos hvem gentagelse af behandling med intravenøs kemoterapi ikke blev anset for hensigtsmæssig. I gruppen, der fik oral topotecan plus BSC, var der en statistisk signifikant forbedring i samlet overlevelse sammenlignet med gruppen, der fik BSC alene (log-rank p = 0,0104). Den ikke-justerede hazard ratio for gruppen, der fik oral topotecan plus BSC i forhold til gruppen, der kun fik BSC, var 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Den mediane overlevelse hos patienter, som blev behandlet med oral topotecan plus BSC, var 25,9 uger (95 % CI: 18,3; 31,6) sammenlignet med 13,9 uger (95 % CI: 11,1; 18,6) for patienter, der fik BSC alene (p = 0,0104).

Patienternes egen rapportering af symptomer ved brug af ublindede vurderinger viste en konsistent tendens til symptomforbedring med oral topotecan plus BSC.

Der blev foretaget et fase II-studie (studie 065) og et fase III-studie (studie 396) til evaluering af virkningen af oral topotecan versus intravenøs topotecan hos patienter, der havde fået tilbagefald ≥ 90 dage efter gennemførslen af et tidligere behandlingsforløb med kemoterapi (se tabel 1). I begge studier var oral og intravenøs topotecan forbundet med en sammenlignelig symptomlindring hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC i henhold til patienternes egne rapportering på en ublindet symptomskala.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Studie 065** | **Studie 396** |
| **Oral** **topotecan** | **Intravenøs topotecan** | **Oral** **topotecan** | **Intravenøs topotecan** |
| **(N = 52)** | **(N = 54)** | **(N = 153)** | **(N = 151)** |
| **Median overlevelse (uger)** (95 % CI)  | 32,3(26,3; 40,9) | 25,1(21,1; 33,0) | 33,0(29,1; 42,4) | 35,0(31,0; 37,1) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0;88 (0,59; 1,31) | 0,88 (0,7; 1,11) |
| **Responsrate (%)**(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) |
| **Forskel i responsrate (95 % CI)** | 8,3 (-6,6; 23,1) | -3,6 (-12,6; 5,5) |
| **Median tid til progression (uger)** (95 % CI)  | 14,9(8,3; 21,3) | 13,1(11,6; 18,3) | 11,9(9,7; 14,1) | 14,6(13,3; 18,9) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0;90 (0,60; 1,35) | 1,21 (0,96; 1,53) |

N = totalt antal behandlede patienter.

CI = konfidensinterval

I et andet randomiseret fase III-studie, som sammenlignede intravenøs topotecan med cyclophosphamid, adriamycin (doxorubicin) og vincristin (CAV) hos patienter med recidiverende, sensitiv SCLC var den samlede responsrate 24,3 % for topotecan-gruppen sammenlignet med 18,3 % for CAV-gruppen. Median tid til progression var sammenlignelig i de to grupper (hhv. 13,3 uger og 12,3 uger). Den mediane overlevelse for de to grupper var hhv. 25,0 og 24,7 uger. Hazard ratio for overlevelse med intravenøs topotecan i forhold til CAV var 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

Responsraten for topotecan i det kombinerede program for småcellet lungecancer (n = 480) for patienter med recidiverende sygdom sensitiv til førstevalgsbehandling var 20,2 %. Medianoverlevelsen var 30,3 uger (95 % CI: 27,6; 33,4).

I patientpopulationen med refraktær SCLC (patienter, som ikke responderer på førstevalgsbehandling) var responsraten efter behandling med topotecan 4,0 %.

*Cervixkarcinom*

I et randomiseret, komparativ fase III-studie, som blev udført af Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), blev topotecan plus cisplatin (n = 147) sammenlignet med cisplatin alene (n = 146) i behandlingen af histologisk bekræftet, persisterende, recidiverende eller stadium IVB cervixkarcinom, hvor kurativ behandling med kirurgi og/eller strålebehandling ikke var vurderet hensigtsmæssig. Behandling med topotecan plus cisplatin resulterede i en statistisk signifikant fordel i samlet overlevelse i forhold til monoterapi med cisplatin, efter justering for interimanalyser (log-rank p = 0,033).

**Tabel 2. Studieresultater 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) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0,76 (0,59-0,98) |
| Log rank p-værdi | 0,033 |
|    |    |
| **Patienter uden forudgående kemoterapi og strålebehandling med cisplatin** |
|   | **Cisplatin** | **Topotecan/Cisplatin** |
| **Overlevelse (måneder)**  | **(n = 46)** | **(n = 44)** |
| Median (95 % CI) | 8,8 (6,4; 11,5) | 15,7 (11,9; 17,7) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0,51 (0,31; 0,82) |
|    |    |
| **Patienter med forudgående kemoterapi og strålebehandling med cisplatin** |
|   | **Cisplatin** | **Topotecan/Cisplatin** |
| **Overlevelse (måneder)**  | **(n = 72)** | **(n = 69)** |
| Median (95 % CI)  | 5,9 (4,7; 8,8) | 7,9 (5,5; 10,9) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0,85 (0,59; 1,21) |

Hos patienter (n = 39) med recidiv inden for 180 dage efter kemoterapi/strålebehandling med cisplatin, var den mediane overlevelse i den gruppe, der fik topotecan plus cisplatin 4,6 måneder (95 % CI: 2,6; 6,1) versus 4,5 måneder (95 % CI: 2,9; 9,6) for gruppen med cisplatin med en hazard ratio på 1,15 (0,59; 2,23). Hos de patienter (n = 102) med recidiv efter 180 dage var medianoverlevelsen i den gruppe, der fik topotecan plus cisplatin, 9,9 måneder (95 % CI: 7; 12,6) versus 6,3 måneder (95 % CI: 4,9; 9,5) for gruppen med cisplatin med en hazard ratio på 0,75 (0,49; 1,16).

*Pædiatrisk population*

Topotecan er også evalueret i den pædiatriske population, men der foreligger kun begrænsede data om virkning og sikkerhed.

I et åbent studie hos børn (n = 108, aldersgruppe: spædbørn til 16 år) med recidiverende eller progredierende faste tumorer, blev topotecan givet i en startdosis på 2,0 mg/m2, som intravenøs infusion over 30 minutter i 5 dage. Behandlingen blev gentaget hver 3. uge i op til et år afhængig af behandlingsrespons. De inkluderede tumortyper var: Ewings sarkom/primitiv neuroektoderm tumor, neuroblastom, osteoblastom og rhabdomyosarkom. Der blev primært påvist antitumoraktivitet hos patienter med neuroblastom. Toksiciteten af topotecan hos pædiatriske patienter med recidiverende og refraktære faste tumorer svarer til, hvad der tidligere er set for voksne patienter. I dette studie fik 46 patienter (43 %) G-CSF i 192 (42,1 %) behandlingsforløb; 65 (60 %) fik transfusion af pakkede røde blodlegemer, og 50 (46 %) fik transfusion af trombocytter i hhv. 139 og 159 behandlingsforløb (30,5 % og 34.9 %). I en farmakologisk undersøgelse af pædiatriske patienter med refraktære faste tumorer 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 på baggrund af den dosisbegrænsende toksicitet af myelosuppression (se pkt. 5.2).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Topotecan havde en høj plasmaclearance på 62 l/t (SD 22) efter intravenøs indgivelse af topotecan med doser på 0,5 til 1,5 mg/m2 givet som en 30-minutters infusion dagligt i 5 dage. Det svarer til ca. 2/3 af blodgennemstrømningen gennem leveren. Topotecan havde ligeledes et højt distributionsvolumen på omkring 132 l (SD 57) og en relativ kort halveringstid på 2 - 3 timer. En sammenligning af de farmakokinetiske parametre tydede ikke på farmakokinetiske ændringer i løbet af de 5 doseringsdage. Arealet under kurven øgedes omtrent i proportionalt med dosisforøgelsen. Der er ringe eller ingen akkumulering af topotecan efter gentagen daglig dosering, og der er ingen tegn på ændringer i farmakokinetikken efter flere doser. Prækliniske undersøgelser indikerer, at topotecans plasmaproteinbinding er lav (35 %), og at fordelingen mellem blodceller og plasma er ret homogen.

Biotransformation

Elimineringen af topotecan er kun delvist undersøgt hos mennesker. Hydrolyse af laktonringen med dannelse af et ringåbnet carboxylat er en vigtig udskillelsesvej for topotecan.

Under 10 % topotecan udskilles via metabolisering. I urin, plasma og fæces er der fundet en N-desmethylmetabolit, som i en cellebaseret assay har vist sig at have samme eller mindre aktivitet end udgangsstoffet. Det gennemsnitlige forhold mellem hovedmetabolittens og udgangsstoffets AUC var < 10 % for både total topotecan og topotecanlakton. Der er fundet en O-glucuroniseret metabolit af topotecan og N-desmethyltopotecan i urinen.

Elimination

Efter fem daglige topotecandoser blev der i alt genfundet 71 til 76 % af topotecan-materiale fra den indgivne intravenøse dosis. Ca. 51 % blev udskilt som total topotecan og 3 % blev udskilt som N-desmethyl topotecan i urinen. Udskillelsen af total topotecan med fæces udgjorde 18 %, mens den fækale eliminering af N-desmethyltopotecan var 1,7 %. Samlet set bidrog N-desmethylmetabolitten med mindre end 7 % (interval 4 - 9 %) af det totale lægemiddelrelaterede materiale, som blev genfundet i urin og fæces. Topotecan-O-glucuronid og N-desmethyltopotecan-O-glucuronid i urinen udgjorde mindre end 2,0 %.

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

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

Særlige patientgrupper

*Nedsat leverfunktion*

Plasmaclearance hos patienter med nedsat leverfunktion (serum-bilirubin mellem 1,5 og 10 mg/dl) faldt til ca. 67 %, sammenlignet med en kontrolgruppe af patienter. Topotecans halveringstid steg med ca. 30 %, men der blev ikke set nogen klar ændring i fordelingsvoluminet. Sammenlignet med kontrolgruppen af patienter faldt plasmaclearance af total topotecan (aktiv og inaktiv form) hos patienter med nedsat leverfunktion kun med omkring 10 %.

*Nedsat nyrefunktion*

Plasmaclearance hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 41 - 60 ml/min) faldt til omkring 67 % sammenlignet med en kontrolgruppe af patienter. Fordelingsvoluminet var let nedsat, hvorved halveringstiden kun steg med 14 %. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion faldt topotecans plasmaclearance med 34 % af værdien hos patienter i kontrolgruppen. Den gennemsnitlige halveringstid steg fra 1,9 timer til 4,9 timer.

*Alder/vægt*

I en populationsundersøgelse havde flere 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 blev evalueret i to undersøgelser. Den ene undersøgelse brugte et doseringsinterval på 1,4 mg/m2 til 2,4 mg/m2 til børn (fra 2 til 12 år, n = 18), unge (fra 12 til 16 år, n = 9) og unge voksne (fra 16 til 21 år, n = 9) med refraktære, faste tumorer. Den anden undersøgelse brugte et doseringsinterval på 2,0til 5,2 mg/m2 til børn (n = 8), unge (n = 3) og unge voksne(n = 3) med leukæmi. I disse undersøgelser var der ingen synlige forskelle i topotecans farmakokinetik hos børn, unge og unge voksne med faste tumorer eller leukæmi, men der er for få data til en definitiv konklusion.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

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

I reproduktionstoksiske undersøgelser med topotecan til rotter sås ingen effekt på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner. Hos hunnerne blev dog set super-ovulation og let forhøjet præimplantationstab.

Det karcinogene potentiale af topotecan er ikke undersøgt.

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

 Vinsyre

Fortyndet saltsyre

Vand til injektionsvæsker

* 1. **Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

* 1. **Opbevaringstid**

*Uåbnede hætteglas*

30 måneder

*Stabilitet efter anbrud og fortynding*

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet efter anbrud og fortynding i 7 dage, når produktet fortyndes til en koncentration på 0,01 – 0,05 mg/ml med glucose 5 % eller natriumchlorid 0,9 % og opbevares ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C og stuetemperatur (20 °C til 25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke bruges straks, er opbevaringstiderne og betingelserne efter anbrud og indtil anvendelsen brugerens ansvar. Opbevaringstiden vil normalt ikke være længere end 24 timer ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C, med mindre fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Farveløse hætteglas af type 1 med grå gummipropper og aluminiumforseglinger med flip-off låg af plast, med eller uden plastbeskyttelse (Onco-Safe eller beskyttelsesfolie). Onco-Safe og beskyttelsesfolie har ingen kontakt med lægemidlet og øger sikkerheden for medicinsk og farmaceutisk personale under transport. Hætteglassene er forseglede med krympelåg af aluminium.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Inspektion før anvendelse

Som for alle parenterale lægemiddelprodukter skal Topotecan ”Ebewe” koncentration til infusionsvæske, opløsning, undersøges visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Hvis der bemærkes visse tegn på nedbrydning, må Topotecan ”Ebewe” ikke bruges.

Vejledning for fortynding

Skal fortyndes inden brug.

Der kræves yderligere fortynding med et passende volumen af koncentratet til infusionsvæske, opløsning, med enten 0,9 % natriumchlorid intravenøs infusion eller 5 % glucose intravenøs infusion for at opnå en slutkoncentration på mellem 10 og 50 mikrogram/ml (0,01 mg/ml, 0,025 mg/ml og 0,05 mg/ml).

Det påkrævede volumen kan udtages direkte fra hætteglasset.

Det kan være nødvendigt med mere end et hætteglas for at opnå den påkrævede dosis for patienten. Baseret på den påkrævede dosis for patienten, udtrykt i mg, udtages det korresponderende volumen indeholdende 1 mg/ml topotecan aseptisk fra det passende antal hætteglas, ved at anvende dosisinddelte injektionssprøjter. For eksempel vil en dosis på 2,7 mg topotecan kræve 2,7 ml topotecan koncentrat for infusionsvæske, opløsning.

Det påkrævede volumen injiceres i en 100 ml infusionspose eller flaske indeholdende enten 5 % glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchloridopløsning.

Hvis en dosis over 5 mg topotecan påkræves, anvendes et større volumen infusionsvæske som hjælpestof, så en koncentration på 0,05 mg/ml topotecan ikke overskrides.

Infusionsposen eller flasken blandes manuelt med en vuggende bevægelse.

Generelle forholdsregler

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

* Personalet skal oplæres i fortynding af lægemidlet.
* Gravide kvinder blandt personalet må ikke arbejde med dette lægemiddel.
* Personale, som håndterer dette lægemiddel, skal bære beskyttelsesdragt, herunder maske, beskyttelsesbriller og handsker.
* Alle genstande, som er brugt under administration eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoaffaldsposer til forbrænding ved høj temperatur. Flydende affald kan skylles ud med rigelige mængder vand.
* Hvis man ved et uheld får lægemidlet på huden eller i øjnene, skal der straks skylles med rigelige mængder vand.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

 Østrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 45500

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. juli 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 24. november 2021