FASS

# Hycamtin

MRF

**Sandoz AS**

Kapsel, hård 0,25 mg

(Kapslarna är ogenomskinliga, vita till gulvita och märkta med ”HYCAMTIN” och ”0,25 mg”.)

Antineoplastiska medel, växtalkaloider och andra naturprodukter.

**Aktiv substans:**

Topotekan

**ATC-kod:**

L01CE01

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Hycamtin** kapsel, hård 0,25 mg och 1 mg

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

*Texten är baserad på produktresumé:* 11/2022Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida .

## Indikationer

HYCAMTIN kapslar är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande småcellig lungcancer (SCLC) för vilka ytterligare behandling med förstahandsterapi inte anses lämpligt (se avsnitt Farmakodynamik).

# Kontraindikationer

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

# Dosering

HYCAMTIN kapslar ska endast förskrivas och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av kemoterapeutiska medel.

## Dosering

Före den första behandlingskuren med topotekan ska patienten ha ett neutrofilantal på ≥1,5 x $10^9$/l, ett trombocytantal på ≥100 x $10^9$ /l och ett hemoglobinvärde på ≥90 g/l (efter blodtransfusion om så erfordras).

### *Initial dosering*

Den rekommenderade dosen HYCAMTIN kapslar är 2,3 mg/$m^2$ kroppsyta per dygn som ges under fem på varandra följande dagar, med tre veckors intervall från starten av varje behandlingskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortgå tills sjukdomen progredierar (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

Kapseln (kapslarna) måste sväljas hel(a) och får inte tuggas, krossas eller delas.

HYCAMTIN kapslar kan tas med eller utan mat (se avsnitt Farmakokinetik).

### *Fortsatt dosering*

Topotekan ska inte ges igen förrän neutrofilantalet är ≥1 x $10^9$/l, trombocytantalet ≥100 x $10^9$/l och hemoglobinnivån ≥90 g/l (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 x $10^9$/l) under 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 0,4 mg/$m^2$/dygn till 1,9 mg/$m^2$/dygn (eller därefter om så krävs ned till 1,5 mg/$m^2$/dygn).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under 25 x $10^9$/l. I kliniska studier avbröt man topotekanbehandlingen om dosen behövde reduceras till under 1,5 mg/$m^2$/dygn.

För patienter som får diarré av grad 3 eller 4 ska doserna minskas med 0,4 mg/$m^2$/dygn för de följande behandlingsomgångarna (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienter som får diarré av grad 2 kan behöva följa samma riktlinjer gällande dosmodifiering.

Förebyggande behandling av diarré med läkemedel mot diarré är viktigt. Svåra fall av diarré kan kräva administrering av orala eller intravenösa elektrolyter och vätskor och avbrott i behandlingen med topotekan (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

## *Särskilda patientgrupper*

*Patienter med nedsatt njurfunktion*

Den rekommenderade dosen av oralt topotekan vid monoterapi till patienter med småcellig lungcancer med ett kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min är 1,9 mg/$m^2$/dag under fem dagar. Om detta tolereras väl kan dosen ökas till 2,3 mg/$m^2$/dag i påföljande cykler (se avsnitt Farmakokinetik).

Begränsade data för koreanska patienter med kreatininclearance lägre än 50 ml/min antyder att en ytterligare sänkning av dosen kan krävas (se avsnitt Farmakokinetik).

Det finns inte tillräckliga data för att ge en rekommendation till patienter med kreatininclearance < 30 ml/min.

*Patienter med nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiken för HYCAMTIN kapslar har inte specifikt studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det finns inte tillräckliga

uppgifter tillgängliga för HYCAMTIN kapslar för att göra en dosrekommendation för denna patientgrupp (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

*Äldre*
Inga allmänna skillnader i effektivitet iakttogs mellan patienter över 65 år och yngre vuxna patienter. I de två studierna, i vilka såväl oralt som intravenöst topotekan administrerades, upplevde patienter som var äldre än 65 år och erhöll oralt topotekan en ökning av läkemedelsrelaterad diarré jämfört med personer som var yngre än 65 år (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

## Varningar och försiktighet

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

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

Topotekaninducerad neutropeni kan orsaka neutropen kolit. Dödsfall på grund av neutropen kolit har rapporterats i kliniska studier med topotekan. Hos patienter med feber, neutropeni och

symtom överensstämmande med buksmärta ska eventualiteten för neutropen kolit beaktas.

Topotekan har förknippats med rapporter om interstitiell lungsjukdom (ILD), i vissa fall med dödlig utgång (se avsnitt Biverkningar). Underliggande riskfaktorer inkluderar tidigare ILD, lungfibros, lungcancer, exponering av torax för strålning och användning av lungtoxiska substanser och/eller kolonistimulerande faktorer. Patienter bör övervakas med avseende på pulmonära symtom som tyder på ILD (t.ex. hosta, feber, dyspné, och/eller syrebrist) och behandlingen med topotekan ska avbrytas om ny diagnos av ILD bekräftas.

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

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

Topotekan elimineras delvis via njurarna och nedsatt njurfunktion kan leda till ökad exponering för topotekan. Inga doseringsrekommendationer har fastställts för patienter, med

kreatininclearance mindre än 30 ml/min, som får oralt topotekan. Användning av topotekan rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt Dosering).

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m $^2$/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. Det finns inte tillräckligt med erfarenhet för användning av topotekan till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl). Användning av topotekan rekommenderas inte till dessa patienter (se avsnitt Dosering).

Diarré, även svår diarré som krävt sjukhusinläggning, har rapporterats under behandling med oralt topotekan. Diarré relaterad till oralt topotekan kan förekomma samtidigt med läkemedelsrelaterad neutropeni och dess sequelae. Det är viktigt att patienten informeras före läkemedelstillförsel om dessa biverkningar och att proaktiv behandling sätts in vid tidiga och alla tecken och symtom på diarré. Diarré orsakad av cancerbehandling (CTID) är förknippad med signifikant morbiditet och kan vara livshotande. Om diarré skulle uppträda under behandling med oralt topotekan tillråds läkaren att aggressivt behandla diarrén. Kliniska riktlinjer som beskriver aggressiv behandling av CTID omfattar specifika rekommendationer om patientens kommunikation och medvetenhet, igenkännande av tidiga varningstecken, användning av medel mot diarré och antibiotika, ändring av vätskeintag och kost samt behov av inläggning på sjukhus (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

Intravenöst topotekan ska övervägas vid följande kliniska situationer: okontrollerade kräkningar, sväljsvårigheter, okontrollerad diarré, kliniska tillstånd och medicinering som kan förändra gastrointestinal motilitet och absorption av läkemedel.

## Interaktioner

Inga humanfarmakokinetiska interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

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

Topotekan är ett substrat för både ABCB1 (P-glykoprotein) och ABCG2 (BCRP). Hämmare av ABCB1 och ABCG2 som administrerats med oralt topotekan har visat sig öka topotekanexponeringen.

Cyklosporin A (en hämmare av ABCB1, ABCC1 (MRP-1) och CYP3A4) som administrerats med oralt topotekan ökade AUC för topotekan till cirka 2 till 2,5 gånger kontrollen.

Patienterna ska noggrant övervakas för biverkningar när oralt topotekan administreras med en substans som hämmar ABCB1 eller ABCG2 (se avsnitt Farmakokinetik).

När topotekan kombineras med annan kemoterapi kan doserna av vardera läkemedel behöva reduceras för att förbättra tolerabiliteten. Vid kombination med platinaföreningar ses dock en klart sekvensberoende interaktion beroende på om

platinaföreningen ges på dag 1 eller 5 av topotekanbehandlingen. Om antingen cisplatin eller carboplatin ges på dag 1 av topotekanbehandlingen, måste lägre dos ges av vardera läkemedel för att förbättra tolerabiliteten, jämfört med den dos av respektive medel som kan ges om platinaföreningen ges på dag 5 av topotekanbehandlingen. Det finns för tillfället begränsad erfarenhet av att kombinera oralt topotekan med annan kemoterapi.

Farmakokinetiken för topotekan var i allmänhet oförändrad vid samtidig administrering med ranitidin.

## 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 Kontraindikationer). Även om det inte är känt om topotekan utsöndras i modersmjölk ska amning avslutas när behandling med topotekan påbörjas.

## Fertilitet

Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har iakttagits i reproduktionstoxicitetsstudier på råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Liksom andra cytostatika är topotekan emellertid genotoxiskt och effekter på fertilitet, även manlig fertilitet, kan inte uteslutas.

### Fertila kvinnor/Preventivmedel hos män och kvinnor

Topotekan har visats orsaka embryofetal mortalitet och missbildningar i prekliniska studier (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Liksom 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.

## Trafik

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet bör dock iakttas vid framförande av fordon och användning av maskiner om trötthet och svaghet kvarstår.

## Biverkningar

I kliniska studier omfattande patienter med recidiverande småcellig lungcancer fann man att den dosbegränsande toxiciteten för topotekan i monoterapi var hematologisk. Toxiciteten var förutsägbar och reversibel. Det fanns inga tecken på kumulativ hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet.

De frekvenser som hör till de presenterade hematologiska och icke-hematologiska biverkningarna gäller biverkningar som anses vara relaterade/möjligen relaterade till behandling med oralt topotekan.

Biverkningar är listade nedan efter organklass och absolut frekvens (alla inrapporterade fall). Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1

000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna anges inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

| | |
|---|---|
| **Infektioner och infestationer** | |
| Mycket vanliga | Infektion |
| Vanliga | Sepsis[1] |
| **Blodet och lymfsystemet** | |
| Mycket vanliga | Febril neutropeni, neutropeni (se "Magtarmkanalen"), trombocytopeni, anemi, leukopeni |
| Vanliga | Pancytopeni |
| Ingen känd frekvens | Svår blödning (i samband med trombocytopeni) |
| **Immunsystemet** | |
| Vanliga | Överkänslighetsreaktion inkluderande hudutslag |
| Sällsynta | Anafylaktisk reaktion, angioödem, urtikaria |
| **Metabolism och nutrition** | |
| Mycket vanliga | Anorexi (vilken kan vara allvarlig) |
| **Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum** | |
| Sällsynta | Interstitiell lungsjukdom (några fall har haft dödlig utgång) |
| **Magtarmkanalen** | |
| Mycket vanliga | |

| | |
|---|---|
| | Illamående, kräkningar och diarré (vilka alla kan vara allvarliga), vilket kan leda till dehydrering (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet) |
| Vanliga | Buksmärta[2],förstoppning, mukosit, dyspepsi |
| 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 | Trötthet |
| Vanliga | Asteni, feber, sjukdomskänsla |
| Ingen känd frekvens | Inflammation i slemhinnor |
| [1] Dödsfall på grund av sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med topotekan (se avsnitt Varningar och försiktighet)<br>[2] Neutropen kolit, inklusive neutropen kolit med dödlig utgång, har rapporterats som en komplikation till topotekaninducerad neutropeni (se avsnitt Varningar och försiktighet). | |

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

Säkerhetsdata presenteras baserat på en integrerad datauppsättning bestående av 682 patienter med recidiverande lungcancer vilka gavs 2 536 behandlingskurer av oralt topotekan i

monoterapi (275 patienter med recidiverande SCLC och 407 med recidiverande icke-SCLC).

## Hematologiska

### *Neutropeni*

Allvarlig neutropeni (grad 4 - neutrofilantal <0,5 x $10^9$/l) förekom hos 32 % av patienterna vid 13 % av behandlingskurerna. Mediantiden till utveckling av allvarlig neutropeni var dag 12 och medianduration var 7 dagar. Allvarlig neutropeni varade i mer än 7 dagar vid 34 % av behandlingarna. I behandlingskur 1 var förekomsten 20 %, vid 4 behandlingskurer var förekomsten 8 %. Infektion, sepsis och febril neutropeni förekom hos 17 %, 2 % respektive 4 % av patienterna. Dödsfall till följd av sepsis förekom hos 1 % av patienterna. Pancytopeni har rapporterats. Tillväxtfaktorer administrerades till 19 % av patienterna vid 8 % av behandlingskurerna.

### *Trombocytopeni*

Allvarlig trombocytopeni (grad 4 - trombocyter <10 x $10^9$/l) förekom hos 6 % av patienterna vid 2 % av behandlingskurerna. Mediantiden till utveckling av allvarlig trombocytopeni var dag 15 och medianduration var 2,5 dagar. Allvarlig trombocytopeni varade i mer än 7 dagar vid 18 % av behandlingarna. Måttlig trombocytopeni (grad 3 - trombocyter mellan 10,0 och 50,0 x $10^9$/l) förekom hos 29 % av patienterna vid 14 % av behandlingskurerna. Transfusion av trombocyter gavs till 10 % av patienterna vid 4 % av behandlingarna. Rapporter om betydande följdtillstånd i samband med trombocytopeni, inklusive dödsfall beroende på tumörblödning, har varit sällsynta.

### *Anemi*

Måttlig till allvarlig anemi (grad 3 och 4 - Hb ≤8,0 g/dl) förekom hos 25 % av patienterna (12 % av behandlingskurerna). Mediantiden till utveckling av allvarlig anemi var dag 12 med en medianduration på 7 dagar. Måttlig till allvarlig anemi varade i mer än 7 dagar vid 46 % av behandlingarna. Transfusion av röda blodkroppar gavs till 30 % av patienterna (13 % av behandlingarna). Erytropoietin gavs till 10 % av patienterna vid 8 % av behandlingarna.

## Icke-hematologiska

De oftast rapporterade icke-hematologiska effekterna var illamående (37 %), diarré (29 %), trötthet (26 %), kräkningar (24 %), alopeci (21 %) och anorexi (18 %). Alla fall var oberoende av orsakssamband. För allvarliga fall (CTC grad 3/4) som rapporterades som relaterade/möjligen relaterade till topotekanadministration var incidensen för diarré 5 % (se avsnitt Varningar och försiktighet), trötthet 4 %, kräkningar 3 %, illamående 3 % och anorexi 2 %.

Den totala incidensen för läkemedelsrelaterad diarré var 22 %, inkluderande 4 % med grad 3 och 0,4 % med grad 4. Läkemedelsrelaterad diarré var mera frekvent hos patienter ≥65 års ålder (28 %) jämfört med dem som var under 65 års ålder (19 %).

Total alopeci som var relaterad/möjligen relaterad till topotekanadministration sågs hos 9 % av patienterna och partiell alopeci som var relaterad/möjligen relaterad till topotekanadministration hos 11 % av patienterna.

Terapeutiska interventioner som hade samband med icke-hematologiska effekter omfattade antiemetiska medel som gavs till 47 % av patienterna vid 38 % av behandlingskurerna och medel mot diarré som gavs till 15 % av patienterna vid 6 % av behandlingskurerna. En 5-HT3-antagonist gavs till 30 % av patienterna vid 24 % av behandlingskurerna. Loperamid gavs till 13 % av patienterna vid 5 % av behandlingskurerna. Mediantiden till utveckling av diarré grad 2 eller sämre var 9 dagar.

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

# Överdosering

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

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

# Farmakodynamik

## Verkningsmekanism

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

## Klinisk effekt och säkerhet

### *Recidiverande SCLC*

I en fas III-studie (studie 478) jämfördes oralt topotekan plus bästa stödjande vård (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 kemoterapi intravenöst inte ansågs vara lämpligt. Gruppen som erhöll oralt topotekan plus BSC hade en statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad jämfört med gruppen som erhöll enbart BSC (log rank p = 0,0104). Ojusterad riskkvot (hazard ratio) för gruppen som erhöll oralt

topotekan plus BSC relativt gruppen som erhöll enbart BSC var 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90).
Medianöverlevnadstiden för patienter behandlade med oralt topotekan plus BSC var 25,9 veckor (95 % CI: 18,3, 31,6) jämfört med 13,9 veckor (95 % CI: 11,1, 18,6) för patienter som erhöll enbart BSC (p = 0,0104).

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

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

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

| | **Studie 065** | | **Studie 396** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Oralt topotekan** | **Intravenöst topotekan** | **Oralt topotekan** | **Intravenöst topotekan** |
| | **(N = 52)** | **(N = 54)** | **(N = 153)** | **(N = 151)** |
| | 32,3 | 25,1 | 33,0 | 35,0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Medianöverlevnad (veckor)** | | | | |
| (95 % CI) | (26,3, 40,9) | (21,1, 33,0) | (29.1, 42.4) | (31.0, 37.1) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0,88 (0,59, 1,31) | | 0,88 (0,7, 1,11) | |
| **Behandlingssvar (%)** | 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) |
| **Skillnad i behandlingssvar (95 % CI)** | 8,3 (-6,6, 23,1) | | -3,6 (-12,6, 5,5) | |
| **Mediantid till progression (veckor)** | 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) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0,90 (0,60, 1,35) | | 1,21 (0,96, 1,53) | |

N = totalt antal behandlade patienter.

CI = konfidensintervall.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effektivitet för oralt topotekan har inte fastställts för pediatriska patienter.

## Farmakokinetik

### Distribution

Farmakokinetiken för topotekan efter oral administration har utvärderats bland cancerpatienter som fått doser från 1,2 till 3,1 mg/$m^2$/dygn och 4 mg/$m^2$/dygn som tillförts dagligen i 5 dagar. Biotillgängligheten för oralt topotekan (totalt och lakton) är cirka 40 % hos människa. Plasmakoncentrationer av totalt topotekan (dvs. lakton- och karboxylatformer) och topotekanlakton (aktiv del) når toppvärde vid omkring 2,0 timmar respektive 1,5 timmar och sjunker biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på cirka 3,0 till 6,0 timmar. Total exponering (AUC) ökar ungefär proportionellt med dosen. Det sker en liten eller ingen ackumulering av topotekan med upprepad daglig dosering och det finns inget bevis för någon förändring av farmakokinetiken efter flera doser. Prekliniska studier tyder på att bindningen av topotekan till plasmaproteiner är låg (35 %) och distributionen mellan blodkroppar och plasma var i stort sett homogen.

### Metabolism

En viktig elimineringsväg för topotekan är hydrolys av laktonringen så att ett karboxylat med öppen ring bildas. Förutom hydrolys elimineras topotekan främst via njurarna medan en mindre del metaboliseras till N-desmetylmetaboliten (SB-209780) som identifieras i plasma, urin och feces.

## Eliminering

Total återhämtning av topotekanrelaterat material efter fem dagliga doser topotekan var 49 till 72 % (genomsnitt 57 %) av den tillförda orala dosen. Omkring 20 % utsöndrades som totalt topotekan och 2 % utsöndrades som N-desmetyltopotekan i urinen. Fekal eliminering av totalt topotekan utgjorde 33 % medan N-desmetyltopotekan eliminerades fekalt till 1,5 %. Totalt utgjorde N-desmetylmetaboliten i medeltal mindre än 6 % (intervall 4–8 %) av totalt topotekanrelaterat material i urin och feces. Topotekan-O-glucuronid och N-desmetyltopotekan-O-glucuronid har identifierats i urinen. Medelvärdet för förhållandet mellan AUC för metabolit och modersubstans var mindre än 10 % för både totalt topotekan och topotekanlakton.

*In vitro* hämmar topotekan varken de humana P450-enzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A eller CYP4A eller de humana cytosoliska enzymerna dihydropyrimidin eller xantinoxidas.

Efter administration av ABCB1- (P-gp) och ABCG2- (BCRP) hämmare, elakridar (GF120918) vid 100 till 1 000 mg samtidigt med oralt topotekan ökade $AUC_{0-\infty}$ för topotekanlakton och totalt topotekan omkring 2,5-faldigt (se avsnitt Interaktioner för vägledning).

Administration av oralt cyklosporin A (15 mg/kg), en hämmare av transporterare ABCB1 (P-gp) och ABCC1 (MRP-1) samt metaboliseringsenzym CYP3A4 inom 4 timmar efter oralt topotekan ökade dosnormaliserat AUC0-24h för topotekanlakton och totalt

topotekan omkring 2,0- respektive 2,5-faldigt (se avsnitt Interaktioner).
Exponeringsgraden var liknande efter en måltid med högt fettinnehåll och fastande medan $t_{max}$ sköts upp från 1,5 till 3 timmar (topotekanlakton) och från 3 till 4 timmar (totalt topotekan).

## Särskilda patientgrupper

### *Nedsatt leverfunktion*
Farmakokinetiken för oralt topotekan har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

### *Nedsatt njurfunktion*
Resultaten från en korsstudieanalys tyder på att exponering för topotekanlakton, den aktiva molkylen efter administrering av topotekan, ökar vid nedsatt njurfunktion. Det geometriska medelvärdet för dosnormaliserad $AUC_{(0-\infty)}$ för topotekanlakton var 9,4, 11,1 och 12,0 ng*h/ml hos patienter med kreatininvärden över 80 ml/min, 50 till 80 ml/min respektive 30 till 49 ml/min. I den här analysen beräknades kreatininclearance med Cockcroft-Gault-metoden. Liknande resultat uppnåddes då glomerulär filtrationshastighet (ml/min) uppskattades med hjälp av MDRD-formeln korrigerad för kroppsvikt. Patienter med kreatininclearance >60 ml/min har inkluderats i effekt/säkerhetsstudier för topotekan. Därför kan användning av normal startdos, för patienter med en liten minskning av njurfunktionen, anses etablerad (se avsnitt Dosering).

Koreanska patienter med nedsatt njurfunktion hade generellt högre exponering än ickeasiatiska patienter med samma nivå av njurfunktionsnedsättning. Den kliniska signifikansen för denna observation är oklar. Det geometriska medelvärdet för dosnormaliserad $AUC_{(0-\infty)}$ för topotekanlakton, hos koreanska patienter, var 7,9, 12,9 och 19,7 ng*h/ml hos patienter med kreatininvärden över 80 ml/min, 50 till 80 ml/min respektive 30 till 49 ml/min (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). Det finns inga data för asiatiska patienter med nedsatt njurfunktion utöver koreaner.

### *Kön*

En korsstudieanalys av 217 patienter med avancerade solida tumör er tydde på att kön inte hade någon effekt på farmakokinetiken för HYCAMTIN kapslar i någon kliniskt relevant grad.

## Prekliniska uppgifter

Till följd av verkningsmekanismen är topotekan genotoxiskt för mammalieceller (lymfomceller hos möss och humana lymfocyter) *in vitro* samt benmärgsceller hos möss *in vivo*. Topotekan visades också orsaka embryo-fetal mortalitet givet till råtta och kanin.

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

Den carcinogena potentialen hos topotekan har inte studerats.

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

### HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 0,25 mg topotekan (som hydroklorid).

**HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar**

Varje kapsel innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).

## Förteckning över hjälpämnen

**HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar**

*Kapselinnehåll*
Hydrogenerad vegetabilisk olja
Glycerylmonostearat

*Kapselhölje*
Gelatin
Titandioxid (E171)

*Förseglingsband*
Gelatin

*Svart bläck*
Svart järnoxid (E172)
Shellack
Vattenfri etanol – se bipacksedeln för ytterligare information
Propylenglykol
Isopropylalkohol
Butanol
Koncentrerad ammoniaklösning

Kaliumhydroxid

### HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar

*Kapselinnehåll*
Hydrogenerad vegetabilisk olja
Glycerylmonostearat

*Kapselhölje*
Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

*Förseglingsband*
Gelatin

*Svart bläck*
Svart järnoxid (E172)
Shellack
Vattenfri etanol – se bipacksedeln för ytterligare information
Propylenglykol
Isopropylalkohol
Butanol
Koncentrerad ammoniaklösning
Kaliumhydroxid

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för topotekan är framtagen av företaget Pfizer för Topotecan Hospira*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av topotekan kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att topotekan är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att topotekan kan bioackumuleras, då data saknas.

# Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2ºC-8ºC).

Får ej frysas.

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### Särskilda anvisningar för destruktion

HYCAMTIN kapslar ska inte öppnas eller krossas.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

# Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård kapsel.

### HYCAMTIN 0,25 mg hårda kapslar

Kapslarna är ogenomskinliga, vita till gulvita och märkta med ”HYCAMTIN” och ”0,25 mg”.

### HYCAMTIN 1 mg hårda kapslar

Kapslarna är ogenomskinliga, rosa och märkta med ”HYCAMTIN” och ”1 mg”.

## Förpackningsinformation

*Kapsel, hård 0,25 mg* Kapslarna är ogenomskinliga, vita till gulvita och märkta med ”HYCAMTIN” och ”0,25 mg”.
10 kapsel/kapslar blister, 2012:77, F
*Kapsel, hård 1 mg* Kapslarna är ogenomskinliga, rosa och märkta med ”HYCAMTIN” och ”1 mg”.
10 kapsel/kapslar blister, 7906:31, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Kapsel, hård 1 mg