

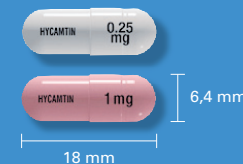
NYHET

Hycamtin® (topotecan) kapsler ved SCLC¹



Et pusterom

Godkjent som monoterapi ved behandling av residiverende SCLC



C Hycamtin GlaxoSmithKline
Cytostatikum. ATC-nr.: L01X X17

KAPSLER, harde 0,25 mg og 1 mg: Hver kapsel inneholder: Topotekanhydroklorid tils. topotekan 0,25 mg, resp. 1 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). Må ikke deles/åpnes.

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 1 mg/ml: 1 hetteglass inneholder: Topotekanhydroklorid tils. topotekan 4 mg, vinsyre, mannitol, saltsyre, natriumhydroksid. **Indikasjon:** Topotekan-infusjon monoterapi: Behandling av pasienter med metastaserende ovarialcancer etter terapivilkår for første linjebehandling eller påfølgende behandling. Pasienter med residiverende småcellet lungecancer (SCLC) hvor gjentatt terapi med første linjebehandling ikke er egnet. **Topotekan-infusjon i kombinasjon med cisplatin:** Behandling av pasienter med tilbakevendende karsinom i cervix eller strålebehandling, samt for pasienter med sykdom i fase IVB. Et vedvarende opphold i behandlingen er nødvendig for pasienter som tidligere har vært behandlet med cisplatin, for behandling med kombinasjonen. **Topotekan kapsler monoterapi:** Behandling av voksne pasienter med residiverende SCLC hvor gjentatt terapi med første linjebehandling ikke er egnet. **Dosering:** Infusjonsvæske: For den første behandlingskursen med topotekan må pasienten ha en nøytrofilverdi $\geq 1,5 \times 10^9$ /liter og trombocytverdi $\geq 100 \times 10^9$ /liter og et hemoglobinnivå på ≥ 9 g/dl (etter blodoverføring hvis nødvendig). **Ovarial og småcellet lungekarsinom: Initial dosering:** Den anbefalte topotekandosen er 1,5 mg/m²/dag administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i 5 påfølgende dager med et 3 ukers intervall mellom starten av hver behandlingskur. Hvis pasienten tåler topotekan, kan behandlingen fortsette til sykdommen progredierer. **Påfølgende dosering:** Topotekan skal ikke gis igjen for nøytrofilverdi $\geq 1 \times 10^9$ /liter, trombocytverdi $\geq 100 \times 10^9$ /liter og hemoglobinnivå ≥ 9 g/dl (etter blodoverføring dersom nødvendig). Standard praksis innen onkologi er å administrere topotekan med andre medisiner (f.eks. G-CSF (granulocyt-kolonistimulerende faktor)) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilverdi. Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilverdi $< 0,5 \times 10^9$ /liter) i 7 dager eller lenger, eller har alvorlig nøytropeni i forbindelse med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, bør dosen reduseres med 0,25 mg/m²/dag til 1,25 mg/m²/dag (eller deretter om nødvendig ned til 1,0 mg/m²/dag). Dosene skal reduseres på samme måte dersom trombocytverdi faller under 25×10^9 /liter. I kliniske utprøvinger ble topotekanbehandlingen avbrutt dersom dosen ble redusert til 1,0 mg/m² og ytterligere reduksjon av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene. **Cervikal karsinom: Initial dosering:** Anbefalt dosering med topotekan er 0,75 mg/m²/dag, administrert som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter daglig i 3 påfølgende dager. Cisplatin administreres som intravenøs infusjon på dag 1, med dosering på 50 mg/m²/dag, og skal administreres etter topotekan. Kuren gjentas hver 21. dag i 6 omganger eller inntil sykdommen progredierer. **Påfølgende dosering:** Topotekan skal ikke gis igjen for nøytrofilantallet er $1,5 \times 10^9$ /liter, blodplateantallet er $\geq 100 \times 10^9$ /liter og hemoglobinnivå er ≥ 9 g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig). Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (f.eks. G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilverdi. Hvis dosereduksjon velges for pasienter med alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall $< 0,5 \times 10^9$ /liter) i 7 dager eller lenger, eller alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, bør dosen reduseres med 20%, til 0,6 mg/m²/dag i de påfølgende behandlingskurene (eller deretter om nødvendig ned til 0,45 mg/m²/dag). Dosene skal tilsvarende reduseres hvis blodplateantallet faller til $< 25 \times 10^9$ /liter. **Dosering ved nedsett nyrefunksjon: Monoterapi, ovarial og småcellet lungekarsinom:** Anbefalt topotekandose ved kreatininclearance 20-39 ml/minutt er 0,75 mg/ml/dag i 5 påfølgende dager. Det finnes ikke tilstrekkelig med data for å anbefale behandling ved kreatininclearance < 20 ml/minutt. **Kombinasjonsbehandling, cervikal karsinom:** Ved serumkreatinin $> 1,5$ mg/dl i løpet av kombinasjonsbehandlingen, er det anbefalt at preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet, som veiledning for enten dosereduksjon eller fortsatt cisplatinbehandling. Hvis cisplatinbehandling avsluttes, er de tilgjengelige data utlitteklige mht. fortsatt behandling med topotekan monoterapi. **Barn:** Det kan ikke gis retningslinjer for behandling av barn pga. utilittrkelige data vedrørende effekt og sikkerhet. **Kapsler: Initial dosering:** Pasienten må ha baselinenøytrofilantall $\geq 1,5 \times 10^9$ /liter og blodplateantall $\geq 100 \times 10^9$ /liter og et hemoglobinnivå på ≥ 9 g/dl (etter blodoverføring hvis nødvendig). 2,3 mg/m²/dag administrert i 5 påfølgende dager med 3 ukers intervall mellom starten av hver behandlingskur. Hvis pasienten tåler legemidlet kan behandlingen fortsette til sykdommen progredierer. **Påfølgende dosering:** Topotekan skal ikke gis igjen for nøytrofilantallet er $\geq 1 \times 10^9$ /liter, blodplateantallet er $\geq 100 \times 10^9$ /liter og hemoglobinnivå er ≥ 9 g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig). Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøytropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (f.eks. G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøytrofilverdi. Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøytropeni (nøytrofilantall $< 0,5 \times 10^9$ /liter) i 7 dager eller lenger, eller har alvorlig nøytropeni forbundet med feber eller infeksjon, eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøytropeni, skal dosen reduseres med 0,4 mg/m²/dag til 1,9 mg/m²/dag (eller senere redusert til 1,5 mg/m²/dag hvis nødvendig). Dosen skal reduseres på samme måte dersom blodplateantallet faller $< 25 \times 10^9$ /liter. I kliniske utprøvinger ble topotekanbehandlingen avbrutt dersom dosen måtte reduseres til 1,5 mg/m². Hos pasienter som får diaré av grad 3 eller 4, skal dosen reduseres med 0,4 mg/m²/dag i de påfølgende behandlingskurene. Pasienter med diaré av grad 2 kan ha behov for samme dosereduksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Doseringsanbefaling for oral topotekan for pasienter med ClCR < 60 ml/minutt er ikke etablert. **Nedsatt leverfunksjon:** Det finnes ikke tilstrekkelige data for å gi doseanbefaling. **Barn:** Ikke anbefalt til barn pga. begrenset erfaring. **Eldre:** Det er ikke observert generelle forskjeller i effekt mellom pasienter > 65 år og yngre voksne pasienter. Pasienter > 65 år får allikevel hyppigere legemiddelrelatert diaré. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for topotekan og/eller de andre innholdsstoffene. Amming. Pasienter som allerede for start av første kur har en alvorlig benmargssuppresjon bekreftet med «baseline»-nøytrofilverdi $< 1,5 \times 10^9$ /liter og/eller trombocytverdi på $< 100 \times 10^9$ /liter. **Forsiktighetsregler:** Bruken av topotekan skal begrenses til avdelinger som er spesialisert på behandling med cytostatika og skal bare gis under veiledning av leger som har erfaring i kjemoterapibehandling. Hematologisk toksisitet er doserelatert og fullstendig kontroll av blodverdier, inkl. trombocytter skal gjøres regelmessig. Topotekan kan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon og dødsfall pga. sepsis er rapportert. Topotekanindusert nøytropeni kan forårsake nøytropen kolitt. Dødsfall pga. nøytropen kolitt er rapportert i kliniske studier. Hos pasienter med symptomer som feber, nøytropeni, og et samsvarende mønster med abdominale smerter, må muligheten for nøytropen kolitt vurderes. Topotekan er blitt forbundet med rapporter på interstitiell lungesykdom. Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD (interstitiell lungesykdom), lungefibrose, lungekreft, stråleeksponering av bryst og bruk av pneumotoksiske legemidler og/eller kolonistimulerende faktorer. Pasienter bør monitoreres for lungesykdommer som indikerer interstitiell lungesykdom (f.eks. hoste, feber, dyspné, hypoksi), og topotekan skal seponeres hvis ny ILD-diagnose bekreftes. Som forventet har pasienter med nedsett allmenntilstand en lavere responsfrekvens og en økt frekvens av komplikasjoner når det gjelder feber, infeksjoner og sepsis. Topotekan elimineres delvis renalt,

og redusert nyrefunksjon kan gi økt eksponering. Det mangler erfaring når det gjelder bruk av topotekan til pasienter med alvorlig nedsett nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/minutt) eller alvorlig nedsett leverfunksjon (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) pga. cirrose. Topotekan anbefales ikke for bruk til disse pasientgrupper. Et begrenset antall pasienter med nedsett leverfunksjon (serumbilirubin 1,5-10 mg/dl) ble behandlet med 1,5 mg/m² i 5 dager hver 3. uke. Det ble observert reduksjon i topotekanclearance, men disse data er ikke tilstrekkelig til å gi doseanbefaling for denne gruppen. Det bør utvises forsiktighet ved bilkjøring eller arbeid med maskiner ved tretthet og asteni. Topotekan og topotekan i kombinasjon med cisplatin, assosieres ofte med klinisk relevant trombocytopeni. Dette bør tas i betraktning, f.eks. hvis pasienter med økt risiko for tumorblødninger vurderes for behandling. Topotekan administrert oralt kan gi alvorlig diaré som krever sykehussinleggelse. Dette kan inntreffe samtidig som legemiddelrelatert nøytropeni og dets følgende. Det er viktig å behandle tidlige/alle tegn og symptomer på diaré. Kliniske retningslinjer for effektiv behandling av diaré indusert av kreftbehandling (CTID - Cancer treatment-induced diarrhoea) omfatter anbefalinger for pasientkommunikasjon og -bevissthet om CTID, oppmerksomhet på tidlige tegn, bruk av anti-diaremidler og antibiotika, endringer i væskeinntak og diett og behov for sykehussinleggelse. Intravenøs topotekan bør vurderes i følgende kliniske situasjoner: Ukontrollert kvalme eller diaré, svele vansker, kliniske tilstander som kan endre gastrointestinal motilitet og legemiddelabsorpsjon. **Interaksjoner:** Topotekan hemmer ikke cytokrom P-450-enzymene. Topotekan er substrat både for ABCB1 (P-glykoprotein) og ABCG2 (BCRP). Økt eksponering av topotekan er vist ved samtidig administrering av hemmer av disse enzymene. Samtidig administrering av enten granisetron, ondansetron, morfin eller kortikosteroider har ikke signifikant effekt på farmakokinetikken. I kombinasjon med andre kjemoterapeutika kan det bli nødvendig å redusere dosene for hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. Ved kombinasjon med platinaderivat er det en tydelig sekvensavhengig interaksjon, avhengig av om platinaderivat er gitt på dag 1 eller 5 i topotekanbehandling. Hvis cisplatin eller karboplatin gis på dag 1, må det gis en lavere dose av hver substans for å forbedre toleransen, sammenliknet med dosen av hver substans som kan gis hvis platinastoffet gis på dag 5. Det er begrenset erfaring med å kombinere oral topotekan med annen kjemoterapi. Farmakokinetikken til oral topotekan er stort sett uendret når administrert sammen med ranitidin. **Graviditet/Amning:** Se Kontraindikasjoner. Overgang i placenta: Risiko for reproduksjonstoksiske effekter er tilstede. Prekliniske studier har vist at topotekan fører til embryoføtal mortalitet og misdannelser. Kvinner i fertil alder skal rådes til ikke å bli gravid. Sikker prevensjon må brukes når den ene partneren behandles med topotekan. Dersom topotekan brukes under graviditet eller pasienten blir gravid under behandling, må det informeres om de skadelige effektene på fosteret. **Overgang i morsmelk:** Risiko ved bruk under amming er ikke klarlagt. Amming er kontraindisert. **Bivirkninger:** Den dosebegrensende toksisiteten av topotekan monoterapi er hematologisk. Toksisiteten er forutsigbar og reversibel. Det er ikke sett tegn til kumulativ hematologisk eller ikke-hematologisk toksisitet. Bivirkningsprofilen for topotekan i kombinasjon med cisplatin, er tilsvarende den som er sett ved topotekan monoterapi. Den samlede hematologiske toksisiteten er lavere ved topotekan i kombinasjon med cisplatin, sammenliknet med topotekan monoterapi, men høyere enn ved cisplatin alene. Ytterligere bivirkninger er sett ved kombinasjon med cisplatin, men disse er observert ved cisplatin monoterapi, og kan ikke knyttes til topotekan. For en fullstendig oversikt over bivirkninger knyttet til bruk av cisplatin, bør preparatomtalen for cisplatin konsulteres. Infusjon og kapsler kan gi forskjellige bivirkninger/bivirkningsfrekvenser. **Infusjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Blod/lymfe: Anemi, febril nøytropeni, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominale smerter (nøytropen kolitt, inkl. fatal nøytropen kolitt er rapportert), diaré, forstoppelse, kvalme, mukositt, oppkast. Hud: Alopeci. Infeksjoner: Infeksjon. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi. Øvrige: Asteni, feber, tretthet (fatigue). **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Hud: Kløe. Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaksjoner inkl. utslett. Infeksjoner: Sepsis. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. Øvrige: Urticaria. **Sjeldne ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Immunsystemet: Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urticaria. Luftveier: Interstitiell lungesykdom. **Svært sjeldne ($< 1/1000$):** Ekstravasasjon (reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi). **Kapsler: Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Blod/lymfe: Anemi, febril nøytropeni, leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast. Hud: Alopeci. Infeksjoner: Infeksjon. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi. Øvrige: Tretthet (fatigue). **Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):** Blod/lymfe: Pancytopeni. Gastrointestinale: Abdominale smerter (nøytropen kolitt inkl. fatal nøytropen kolitt er rapportert), dyspepsi, forstoppelse, stomatitt. Hud: Kløe. Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaksjoner inkl. utslett. Infeksjoner: Sepsis. Øvrige: Asteni, feber, uvelhet. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Lever/galle: Hyperbilirubinemi. **Sjeldne ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):** Luftveier: Interstitiell lungesykdom. Ukjent: Immunsystemet: Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urticaria. **Overdosering/Forgiftning:** Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering med topotekan. De primære komplikasjonene ved overdosering forventes å være benmargssuppresjon og slimhinnebetennelse. **Egenskaper: Klassifisering:** Antitumorkraktivt og immunmodulerende middel. **Virkningsmekanisme:** Hemmer topoisomerase-I, et enzym som er direkte involvert i DNA-replikasjonen. 0,5-1,5 mg/m², gitt som en 30 minutters infusjon daglig i 5 dager, ga plasmaclearance 62 liter/time. Distribusjonsvolum ca. 132 liter. **Proteinbinding:** Ca. 35%. Halveringstid: 2-3 timer. Areal under kurven (AUC) økte omtrent proporsjonalt med økt dose. **Metabolisme:** Metabolismen utgjør $< 10\%$ av eliminasjonen av topotekan, Topotekan hydrolyseres slik at det dannes en hydrokysyre med åpen ring. **Utskillelse:** En stor del (nomtatt 20-60%) av dosen utskilles i urin som topotekan eller den åpne ringformen. Ingen/liten akkumulering ved gjentatt dosering. Det finnes ikke belegg for at farmakokinetikken endres etter flere doser. Ved nedsett leverfunksjon (serumbilirubin 1,5-10 mg/dl) ble plasmaclearance redusert og halveringstiden økte. Noen tydelig forandring av distribusjonsvolumet ble ikke observert. Ved nedsett nyrefunksjon (kreatininclearance 41-60 ml/minutt) ble plasmaclearance redusert. Distribusjonsvolumet ble redusert noe og halveringstiden økte. **Oppbevaring og holdbarhet: Infusjonskonsentrat og infusjonsvæske:** Preparatet må brukes umiddelbart etter oppløsning ettersom det ikke inneholder antibakterielt konserveringsmiddel. Dersom oppløsning og fortykning skjer under strenge aseptiske forhold (f.eks. i LAF-benk) skal produktet brukes (infusjonen avsluttes) innen 12 timer ved oppbevaring i romtemperatur, eller innen 24 timer dersom det oppbevares ved 2-8°C etter at hetteglasset er perforert første gangen. For oppløsning må produktet oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Kapsler: Oppbevares i kjøleskap. Må ikke fryses. Oppbevar bilisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. **Andre opplysninger: Tilberedning:** Topotekan 4 mg skal løses opp i 4 ml steril vann. Ytterligere fortykning av den rekonstituerte oppløsningen med passende volum av enten natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml eller glukose infusjonsvæske 50 mg/ml er nødvendig for å få en endelig konsentrasjon på mellom 25 og 50 mikrogram/ml. Administrering og håndtering: Se bruksanvisning i pakningen samt Arbeidstilsynets forskrifter. **Pakninger og priser: Kapsler: 0,25 mg:** 10 stk. kr 2121,10. **1 mg:** 10 stk. kr 8379,20. **Pulver til konsentrat til infusjonsvæske:** Hetteglass: 1 stk. kr 4207,10. **Sist endret:** 03.02.2009



GlaxoSmithKline, Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo
Tlf: 22 70 20 00. Faks: 22 70 20 04. www.gsk.no

HYCAMTIN
Topotecan
Med tanke på livskvalitet²

18122009/1/3/12

Hycamtin kapsler

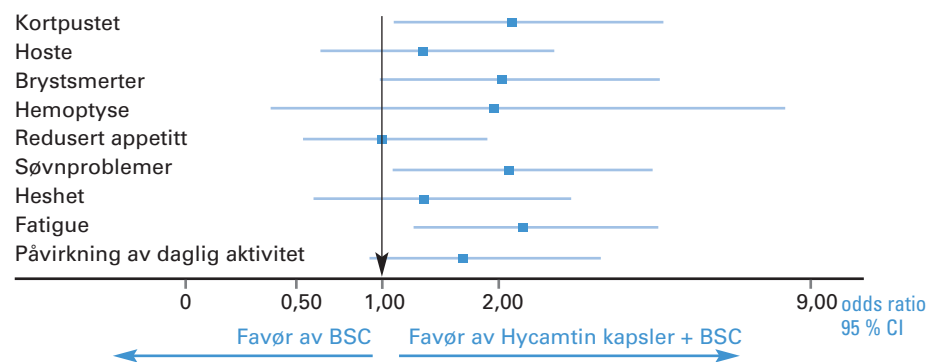
– bedring av gjennomsnittlig totaloverlevelse³

	Median totaloverlevelse (uker)	6 mnd. overlevelse
Hycamtin kapsler + BSC (n=71)	25,9 uker (95% CI, 18,3 - 31,6)	49 %
BSC alene (n=70)	13,9 uker (95% CI, 11,1 - 18,6)	26 %

Tabell utarbeidet av GSK på bakgrunn av: O'Brien M et al. J Clin Oncol 2006 24:5441-5447

Hycamtin kapsler³

– forbedrer flere lungekreftrelaterte symptomer³



Figur utarbeidet av GSK på bakgrunn av: O'Brien M et al. J Clin Oncol 2006 24:5441-5447

Hycamtin kapsler

– like effektiv som Hycamtin i.v.⁴

	Hycamtin kapsler (n = 153)	Hycamtin i.v. (n = 151)
Total respons	18,3 % (95% CI, 12,2 - 24,4%)	21,9 % (95% CI, 15,3 - 28,5%)
Median overlevelse	33,0 uker (95% CI, 29,1 - 42,4)	35,0 uker (95% CI, 31,0 - 37,4)
1 års overlevelse	33 %	29 %

Tabell utarbeidet av GSK på bakgrunn av: Eckardt et al., J Clin Onco 2007; 25 (15): 2086–2092

Hycamtin kapsler

– i kombinasjon med BSC gir bedre livskvalitet vs. BSC alene³

(EQ-5D spørreskjema)

Når?

Hycamtin kapsler er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende SCLC hvor gjentatt terapi med førstelinje-behandling ikke er egnet¹

Hvorfor?

- Hycamtin kapsler nesten doubler median overlevelse sammenlignet med BSC³
- Hycamtin kapsler forbedrer QOL³
- Hycamtin kapsler er enklere å administrere enn Hycamtin i.v.⁴

Hvordan?

Hycamtin kapsler

2,3 mg/m² dag 1-5 Hver 3. uke

- Samme antall kapsler skal forskrives for hver dag i 5-dagers syklusen
- Den daglige utregnede dosen skal avrundes til nærmeste 0,25 mg

Hycamtin dosen skal reduseres hos

- Pasienter med alvorlig neutropeni, trombocytopeni eller reduserte blodplater (reduksjon med 0,4 mg/m²/d)
- Pasienter med grad 3 eller 4 diaré: (reduksjon med 0,4 mg/m²/d)
- Pasienter med moderat nyrefunksjon (dosering for pasienter med clearance < 60 ml/min ikke klarlagt)

Hycamtin anbefales ikke brukt til

- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 20 ml/min)

Insidensen av diaré var høyere i gruppen som fikk Hycamtin kapsler.

Bivirkningen var håndterbar, diaré ble behandlet primært med loperamid.

For detaljer se Hycamtin SPC

Referanser:

1. SPC Hycamtin 2009.
2. Gralla RJ. The Oncologist 2004; 9 (suppl 6): 14-24
3. O'Brien M et al. J Clin Oncol 2006 24:5441-5447
4. Eckardt et al., J Clin Onco 2007; 25 (15): 2086–2092

HYCAMTIN
Topotecan

Med tanke på livskvalitet²