

## DOSEREDUKSJON OG SIKKERHETSPROFIL

### Hycamtin kapsler

- Hycamtin dosen reduseres til 1,9 mg/m<sup>2</sup>/d hos
- pasienter med grad 3 eller 4 diaré og hos pasienter med alvorlig nøyttropeni, trombocytopeni eller reduserte blodplater.

### Hycamtin i.v.

Hycamtin dosen reduseres til 1,25 mg/m<sup>2</sup>/d (deretter om nødvendig til 1,0 mg/m<sup>2</sup>/d) hos

- pasienter som får alvorlig nøyttropeni i 7 dager eller lenger, eller har alvorlig nøyttropeni forbundet med feber eller infeksjon, eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøyttropeni.

### Hycamtin i.v. i kombinasjon med cisplatin

- Hycamtin dosen reduseres til 0,6 mg/m<sup>2</sup>/d ved febril nøyttropeni

### Generelt for Hycamtin kapsler, Hycamtin i.v. og Hycamtin i.v. i kombinasjon med cisplatin

- Som alternativ eller tillegg til dosereduksjon kan man gi G-CSF
- Dosen skal reduseres for pasienter med moderat nyrefunksjon

Ved serumkreatinin >1,5 mg/dl i løpet av kombinasjonsbehandlingen, er det anbefalt at preparatomtalen for cisplatin konsulteres i sin helhet.<sup>2</sup>

### Sikkerhetsprofil<sup>1,4,5,6</sup>

De hematologiske bivirkningene er forutsigbare, håndterbare, reversible og ikke kumulative.

Ikke hematologiske bivirkninger er generelt milde til moderate.

For detaljer se Hycamtin SPC

#### Referanser:

1. SPC Hycamtin 2009.
2. SPC Cisplatin.
3. Monk B et al. J Clin Oncol 23: 4617-4625.
4. Pawel J v et al. J Clin Oncol 1999; 17: 658-667.
5. O'Brien M et al. J Clin Oncol 2006 24:5441-5447.
6. Eckardt et al., J Clin Onco 2007; 25 (15): 2086-2092

#### C Hycamtin GlaxoSmithKline

Cytostatikum. ATC-nr.: L01X X17

**KAPSLES, harde 0,25 mg og 1 mg:** Hver kapsel inneh.: Topotekanhydroklorid tilsv. topotekan 0,25 mg, resp. 1 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). Må ikke deles/åpnes. **PULVER TIL KONSERTRAT TIL INFUSJONSVEŠKE, oppløsning 1 mg/ml:** 1 hetteglass inneh.: Topotekanhydroklorid tilsv. topotekan, 4 mg, vinsyre, mannitol, saltsyre, natriumhydroksid. **Indikasjoner:** Topotekan-infusjon monoterapi: Behandling av pasienter med metastaserende ovarialcancer eller terapisvikt av forstelinjebehandling eller påfølgende behandling. Pasienter med residiverende småcellet lungecancer (SCLC) hvor gjentatt terapi med forstelinjebehandling ikke er egnet. **Topotekan-infusjon i kombinasjon med cisplatin:** Behandling av pasienter med tilbakevendende karsinom i cervix etter 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, før behandling med kombinasjonen. **Topotekan kapsler monoterapi:** Behandling av voksne pasienter med residiverende SCLC hvor gjentatt terapi med forstelinjebehandling ikke er egnet. **Dosering:** Infusjonsvæske: For den første behandlingskuren med topotekan må pasienten ha en nøyttroffverdi  $\geq 1,5 \times 10^9$ /liter og trombocytverdi  $\geq 100 \times 10^9$ /liter og et hemoglobinivå  $\geq 9$  g/dl (etter blodoverføring hvis nødvendig). **Ovarial og småcellet lungekarsinom:** Initial dosering: Den anbefalte topotekandosen er 1,5 mg/m<sup>2</sup>/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 nøyttroffverdi  $\geq 1 \times 10^9$ /liter, trombocytverdi  $\geq 100 \times 10^9$ /liter og hemoglobinivå  $\geq 9$  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 nøyttroffverdi. Hvis dosereduksjon velges for pasienter som får alvorlig nøyttropeni (nøyttroffverdi  $< 0,5 \times 10^9$ /liter) i 7 dager eller lenger, eller har alvorlig nøyttropeni i forbindelse med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøyttropeni, bør dosen reduseres med 0,25 mg/m<sup>2</sup>/dag til 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dag (eller deretter om nødvendig ned til 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dag). Dosene skal reduseres på samme måte dersom trombocytverdi faller under  $25 \times 10^9$ /liter. I kliniske utprøvinger ble topotekanbehandlingen avbrutt dersom dosen ble redusert til 1,0 mg/m<sup>2</sup> og ytterligere reduksjon av dosen var nødvendig for å håndtere bivirkningene. **Cervikal karsinom:** Initial dosering: Anbefalt dosering med topotekan er 0,75 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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 nøyttroffverdi  $\geq 1,5 \times 10^9$ /liter, blodplateantallet er  $\geq 100 \times 10^9$ /liter og hemoglobinivå  $\geq 9$  g/dl (etter blodtransfusjon om nødvendig). Standard praksis innen onkologi for håndtering av nøyttropeni, er enten å administrere topotekan med andre medisiner (f.eks. G-CSF) eller å redusere dosen for å opprettholde nøyttroffverdi. Hvis dosereduksjon velges for pasienter med alvorlig nøyttropeni (nøyttroffverdi  $< 0,5 \times 10^9$ /liter) i 7 dager eller lenger, eller har alvorlig nøyttropeni i forbindelse med feber eller infeksjon eller som har fått behandlingen utsatt pga. nøyttropeni, bør dosen reduseres med 0,25 mg/m<sup>2</sup>/dag til 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dag (eller deretter om nødvendig ned til 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dag). Dosene skal reduseres på samme måte dersom trombocytverdi faller under  $25 \times 10^9$ /liter. I kliniske utprøvinger ble topotekanbehandlingen avbrutt dersom dosen måtte reduseres til 1,5 mg/m<sup>2</sup>. Hos pasienter som får diaré av grad 3 eller 4, skal dosen reduseres med 0,4 mg/m<sup>2</sup>/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 doseanbefalinger. **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. **Amning:** Pasienter som allerede for start av første kur har en alvorlig benmargssuppresjon bekreftet med «baseline»-nøyttroffverdi  $< 1,5 \times 10^9$ /liter og/eller trombocytverdi  $\leq 100 \times 10^9$ /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 blodverdiene, inkl. trombocytter skal gjøres regelmessig. Topotekan kan forårsake alvorlig myelosuppresjon. Myelosuppresjon og dødsfall pga. sepsis er rapportert. Topotekainduisert nøyttropeni kan forårsake nøyttropeni kolitt. Dødsfall pga. nøyttropeni kolitt er rapportert i kliniske studier. Hos pasienter med symptomer som feber, nøyttropeni, og et samsvarende mønster med abdominale smerter, må muligheten for nøyttropeni kolitt vurderes. Topotekan er blitt forbundet med rapporter på interstiell lungesykdom. Underliggende risikofaktorer inkluderer tidligere ILD (interstiell lungesykdom), lungefibrose, lungekreft, stråleeksponering av bryst og bruk av pneumotoksiske legemidler og/eller kolonistimulerende faktorer. Pasienter bør monitoreres for lungesykdomer som indikerer interstiell lungesykdom (f.eks. hoste, feber, dyspné, hypoksi), og topotekan skal seponeres hvis ny ILD-diagnose bekreftes. Som forventet har pasienter med nedsatt 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 nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $< 20$  ml/minutt) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin  $\geq 10$  mg/dl) pga. cirrhose. Topotekan anbefales ikke for bruk til disse pasientgrupper. Et begrenset antall pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin 1,5-10 mg/dl) ble behandlet med 1,5 mg/m<sup>2</sup> 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 sykehusinnleggelse. Dette kan inntreffe samtidig som legemiddelrelatert nøyttropeni og dets følgende. Det er viktig å behandle tidlige/alle tegn og symptomer på diaré. Kliniske retningslinjer for effektiv behandling av diaré induisert av kreftbehandling (CTD - Cancer treatment-induced diarrhoea) omfatter anbefalinger for pasientkommunikasjon og -bevissthet om CTD, oppmerksomhet på tidlige tegn, bruk av anti-diarrémidler og antibiotika, endringer i væskeinntak og diett og behov for sykehusinnleggelse. Intravenøs topotekan bør vurderes i følgende kliniske situasjoner: Ukontrollert kvalme eller diaré, sveiveløshet, kliniske tilstander som kan endre gastrointestinal motilitet og legemiddelabsorpsjon. **Interaksjoner:** Topotekan hemmer ikke cytochrom 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 dose-ene for hvert av legemidlene for å forbedre toleransen. Ved kombinasjon med platinaderivat er det en tydelig sekvensavhengig interaksjon, avhengig av om platinaderivatet er gitt på dag 1 eller 5 i topotekanbehandlingen. 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 tilstedeværende. Prekliniske studier har vist at topotekan fører til embryofotal 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/bivirkningsrekvenser. **Infusjon:** Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ): Blodlymfie: Anemi, febril nøyttropeni, leukopeni, nøyttropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominale smerter (nøyttropeni kolitt, inkl. fatal nøyttropeni 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: Utmattelse. Sjeldne ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ): Hud: Kløe. Immunsystemet: Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, urticaria. Luftrøier: Interstiell lungesykdom. Svært sjeldne ( $< 1/10000$ ): Ekskravassjon (reaksjonene har vært milde og har generelt ikke krevd spesifikk terapi). Kapsler: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ): Blodlymfie: Anemi, febril nøyttropeni, leukopeni, nøyttropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast. Hud: Alopeci. Infeksjoner: Infeksjon. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi. Øvrige: Tretthet (fatigue). Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ): Blodlymfie: Pancytopeni. Gastrointestinale: Abdominale smerter (nøyttropeni kolitt inkl. fatal nøyttropeni 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 ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ): Luftrøier: Interstiell 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: Antitumoraktivt og immunmodulerende middel. **Virkningsmekanisme:** Hemmer topoisomerase-I, et enzym som er direkte involvert i DNA-replikasjonen. 0,5-1,5 mg/m<sup>2</sup> 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. Azelet under kurven (AUC) økte omtrent proporsjonalt med økt dose. **Metabolisme:** Metabolismen utgjør  $< 10\%$  av eliminasjonen av topotekan, Topotekan hydrolyseres slik at det dannes en hydroksysyre med åpen ring. **Utskillelse:** En stor del (normalt 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 nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin 1,5-10 mg/dl) 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 blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. **Andre opplysninger:** Tilberedning: Topotekan 4 mg skal løses opp i 4 ml sterilt 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 AS, Forskningsveien 2a, Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo  
Tlf.: 22 70 20 00. Faks: 22 70 20 04. www.gsk.no

SCLC

OVARIAL  
CANCER

CERVICAL  
CANCER

## Doseringsanbefalinger<sup>1</sup>

Hycamtin® kapsler monoterapi

Hycamtin® i.v. monoterapi

Hycamtin® i.v. i kombinasjon med cisplatin®

**HYCAMTIN**  
Topotecan

Med tanke på livskvalitet<sup>3</sup>



## SCLC

## OVARIAL CANCER

## CERVICAL CANCER

## Hycamtin monoterapi

## Indikasjoner

## - Hycamtin kapsler

- Voksne pasienter med residiverende småcellet lungecancer (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet.

## - Hycamtin i.v.

- Pasienter med residiverende småcellet lungecancer (SCLC) hvor gjentatt terapi med førstelinjebehandling ikke er egnet.

## Dosering

## Hycamtin kapsler

**2,3 mg/m<sup>2</sup>** dag 1-5 Hver 3. uke

Tas med eller uten mat

Den daglige utregnede dosen skal avrundes til nærmeste 0,25 mg og minimumantallet av 1 mg og 0,25 mg kapsler skal forskrives. Samme antall kapsler skal forskrives hver dag i 5-dagers syklusen.

## Hycamtin i.v.

**1,5 mg/m<sup>2</sup>** dag 1-5 Hver 3. uke

30-minutters infusjon

## Før den første behandlingskuren med Hycamtin må pasienten ha en

nøytrofilverdi	≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /liter
trombocytverdi	≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /liter

## Påfølgende dosering skal ikke gis igjen før

nøytrofilverdien	≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /liter
trombocytverdien	≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /liter
hemoglobinnivået	≥ 9 g/dl (etter blodoverføring om nødvendig)

## Hycamtin monoterapi

## Indikasjon

## - Hycamtin i.v.

- Behandling av pasienter med metastaserende ovarialcancer etter terapivikt av førstelinjebehandling eller påfølgende behandling.

## Dosering

## Hycamtin i.v.

**1,5 mg/m<sup>2</sup>** dag 1-5 Hver 3. uke

30-minutters infusjon

## Før den første behandlingskuren med Hycamtin må pasienten ha en

nøytrofilverdi	≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /liter
trombocytverdi	≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /liter

## Påfølgende dosering skal ikke gis igjen før

nøytrofilverdien	≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /liter
trombocytverdien	≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /liter
hemoglobinnivået	≥ 9 g/dl (etter blodoverføring om nødvendig)

## Hycamtin i kombinasjon med cisplatin

## Indikasjon

## - Hycamtin i.v. pluss cisplatin

- Pasienter med tilbakevendende karsinom i cervix etter 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, før behandlingen med kombinasjonen.

## Dosering

## Hycamtin i kombinasjon med cisplatin

Dag 1	<b>0,75 mg/m<sup>2</sup> Hycamtin</b> etterfulgt av	} Hver 3. uke 30 minutters infusjon
Dag 2	<b>50 mg/m<sup>2</sup> cisplatin</b>	
Dag 3	<b>0,75 mg/m<sup>2</sup> Hycamtin</b>	

## Påfølgende dosering skal ikke gis igjen før

nøytrofilverdien	≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /liter
trombocytverdien	≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /liter
hemoglobinnivået	≥ 9 g/dl (etter blodoverføring om nødvendig)

Dersom Hycamtin er godt tolerert kan pasienten behandles frem til optimal effekt oppnås

Dersom Hycamtin er godt tolerert kan pasienten behandles frem til optimal effekt oppnås

Kuren gjentas hver 21. dag i 6 omganger eller inntil sykdommen progredierer

