

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).

De totale hoeveelheid werkzame stof in de injectieflacon resulteert in een oplossing van 1 mg werkzame stof per ml, na reconstitutie zoals aanbevolen.

### HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 4 mg topotecan (als hydrochloride).

De totale hoeveelheid werkzame stof in de injectieflacon resulteert in een oplossing van 1 mg werkzame stof per ml, na reconstitutie zoals aanbevolen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Lichtgeel tot groenachtig poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Topotecan monotherapie wordt toegepast bij de behandeling van:

- patiënten met een gemetastaseerd ovariumcarcinoom in geval eerstelijns therapie of daaropvolgende behandelingen niet aanslaan
- patiënten met recidiverende kleincellige longkanker (SCLC) voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht (zie rubriek 5.1)

Topotecan in combinatie met cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met cervixcarcinoom recidiverend na radiotherapie en voor patiënten met stadium IVB van de ziekte. Voor patiënten die eerder behandeld zijn met cisplatine is een ononderbroken behandelingsvrije periode vereist om de behandeling met de combinatie te rechtvaardigen (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Het gebruik van topotecan moet worden beperkt tot afdelingen die gespecialiseerd zijn in de toediening van cytotoxische chemotherapie. Topotecan mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van chemotherapie (zie rubriek 6.6).

## Dosering

Bij gebruik van topotecan in combinatie met cisplatine dient de volledige voorschrijfinformatie voor cisplatine te worden geraadpleegd.

Alvorens de eerste kuur met topotecan te starten, moeten patiënten bij baseline een neutrofielentelling hebben van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , een trombocytentelling van  $\geq 100 \times 10^9/l$  en een hemoglobinegehalte van  $\geq 9$  g/dl (eventueel na transfusie).

### Ovariumcarcinoom en kleincellig longcarcinoom

#### *Begindosering*

De aanbevolen dosering topotecan is vijf dagen achtereen  $1,5 \text{ mg/m}^2$  lichaamsoppervlak per dag toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten per dag, met een interval van drie weken vanaf het begin van elke kuur. Indien goed verdragen kan de behandeling worden voortgezet tot progressie van de ziekte (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

#### *Vervolgdoseringen*

Topotecan mag niet opnieuw worden toegediend, tenzij de concentratie neutrofielen  $\geq 1 \times 10^9/l$ , de concentratie trombocyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  en het hemoglobinegehalte  $\geq 9$  g/dl (eventueel na transfusie) bedragen.

De standaard oncologische richtlijn voor de behandeling van neutropenie is het toedienen van topotecan gelijktijdig met andere geneesmiddelen (bijv. G-CSF) of het verlagen van de dosering om de concentratie neutrofielen in stand te houden.

Als wordt gekozen voor het verlagen van de dosering bij patiënten met ernstige neutropenie (concentratie neutrofielen  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) gedurende zeven dagen of langer, of met ernstige neutropenie die gepaard gaat met koorts of infectie, of bij patiënten bij wie de behandeling is uitgesteld vanwege neutropenie, dient de dosering te worden verlaagd met  $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  tot  $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  (indien nodig kan verder worden verlaagd tot  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ).

De dosering moet op soortgelijke wijze worden verminderd, indien de trombocytentelling lager wordt dan  $25 \times 10^9/l$ . In klinische onderzoeken werd de behandeling met topotecan stopgezet als de dosering was teruggebracht tot  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  en verdere verlaging noodzakelijk was om de bijwerkingen onder controle te houden.

### Cervixcarcinoom

#### *Begindosering*

De aanbevolen dosering topotecan is  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ , toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op de dagen 1, 2 en 3. Cisplatine wordt toegediend als een intraveneuze infusie op dag 1 in een dosering van  $50 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  en na de dosering topotecan. Deze behandeling wordt elke 21 dagen gedurende zes kuren voortgezet of tot progressie van de ziekte.

#### *Vervolgdoseringen*

Topotecan mag niet opnieuw worden toegediend, tenzij de neutrofielentelling  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , de trombocytentelling  $\geq 100 \times 10^9/l$  en de hemoglobinespiegel  $\geq 9$  g/dl is (na transfusie, indien nodig).

De standaard oncologische richtlijn voor de behandeling van neutropenie is het toedienen van topotecan gelijktijdig met andere geneesmiddelen (bijv. G-CSF) of het verlagen van de dosering om de concentratie neutrofielen in stand te houden.

Als er wordt gekozen voor het verlagen van de dosering bij patiënten die ernstige neutropenie ervaren (neutrofielentelling  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) gedurende zeven dagen of langer, of die ernstige neutropenie met koorts of infectie ervaren of bij patiënten bij wie de behandeling is uitgesteld in verband met

neutropenie, dient de dosering te worden verlaagd met 20% tot 0,60 mg/m<sup>2</sup>/dag voor daaropvolgende kuren (indien nodig kan verder worden verlaagd tot 0,45 mg/m<sup>2</sup>/dag).

De dosering moet op soortgelijke wijze worden verminderd indien de trombocytentelling lager wordt dan 25 x 10<sup>9</sup>/l.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

Monotherapie (ovariumcarcinoom en kleincellig longcarcinoom):

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van topotecan bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 20 ml/min). Gebruik van topotecan bij deze patiëntengroep wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bepaalde gegevens duiden erop, dat de dosering verlaagd moet worden bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met ovarium- of kleincellig longcarcinoom en een creatinineklaring van 20 – 39 ml/min is de aanbevolen monotherapie-dosering topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende vijf opeenvolgende dagen.

##### Combinatietherapie (cervixcarcinoom)

Bij klinisch onderzoek met topotecan in combinatie met cisplatine voor de behandeling van cervixkanker werd uitsluitend een behandeling geïnitieerd bij patiënten met een serumcreatinine lager dan of gelijk aan 1,5 mg/dl. Indien tijdens combinatietherapie met topotecan/cisplatine de serumcreatininespiegel hoger is dan 1,5 mg/dl, wordt aanbevolen de volledige voorschrijfinformatie te raadplegen voorafgaand aan een advies over dosisvermindering/-voortzetting van cisplatine. Er zijn onvoldoende gegevens over voortzetting van monotherapie met topotecan bij patiënten met cervixkanker indien met het gebruik van cisplatine wordt gestopt.

##### *Patiënten met verminderde leverfunctie*

Er is een klein aantal patiënten met verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) om de drie weken behandeld met intraveneus topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende vijf dagen. Er is daarbij een verminderde klaring van topotecan vastgesteld. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om voor deze patiëntengroep een doseringsadvies te geven (zie rubriek 4.4).

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van topotecan bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (serumbilirubine ≥ 10 mg/dl) als gevolg van cirrose. Het wordt afgeraden om topotecan bij deze patiëntengroep te gebruiken (zie rubriek 4.4).

##### *Pediatrie patiënten*

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Wijze van toediening

Topotecan moet voorafgaand aan gebruik worden gereconstitueerd en verder verdund (zie rubriek 6.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Ernstige beenmergdepressie voordat er met de eerste kuur wordt begonnen, zoals blijkt uit de baseline neutrofielentelling < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l en/of een trombocytentelling < 100 x 10<sup>9</sup>/l

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De hematologische toxiciteit is dosisafhankelijk en het volledige bloedbeeld, inclusief trombocyten, dient regelmatig bepaald te worden (zie rubriek 4.2).

Evenals bij andere cytotoxische geneesmiddelen kan topotecan ernstige myelosuppressie veroorzaken. Myelosuppressie leidend tot sepsis en overlijden door sepsis is gemeld bij patiënten die werden behandeld met topotecan (zie rubriek 4.8).

Door topotecan geïnduceerde neutropenie kan neutropene colitis veroorzaken. Overlijden door neutropene colitis is gemeld in klinische studies met topotecan. Bij patiënten met koorts, neutropenie en een gerelateerd patroon van buikpijn moet de mogelijkheid van neutropene colitis worden overwogen.

Topotecan is in verband gebracht met gevallen van interstitiële longziekte (ILD), waarvan sommige met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). Onderliggende risicofactoren omvatten eerdere gevallen van ILD, pulmonaire fibrose, longkanker, blootstelling van de thorax aan straling en het gebruik van pneumotoxische stoffen en/of koloniestimulerende factoren. Patiënten moeten worden gecontroleerd op pulmonaire symptomen die kenmerkend zijn voor ILD (zoals hoesten, koorts, dyspneu en/of hypoxie), en gebruik van topotecan moet worden beëindigd als een nieuwe diagnose van ILD is bevestigd.

Topotecan als monotherapie en topotecan in combinatie met cisplatine worden gewoonlijk geassocieerd met klinisch relevante trombocytopenie. Dit moet in overweging worden genomen bij het voorschrijven van Hycamtin, bijvoorbeeld indien de behandeling wordt overwogen bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen van de tumor.

Zoals te verwachten is, vertonen patiënten met een slechte functionele status (FS > 1) een lager responspercentage en een verhoogde incidentie van complicaties zoals koorts, infectie en sepsis (zie rubriek 4.8). Een accurate evaluatie van de functionele status op het moment dat de therapie wordt gegeven, is belangrijk om er zeker van te zijn dat patiënten niet zijn verslechterd tot FS 3.

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van topotecan bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 20 ml/min) of ernstige leverfunctiestoornissen (serumbilirubine  $\geq$  10 mg/dl) als gevolg van cirrose. Het gebruik van topotecan bij deze patiëntengroepen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Er is een klein aantal patiënten met verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) om de drie weken behandeld met intraveneus topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende vijf dagen. Er is daarbij een verminderde klaring van topotecan vastgesteld. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om voor deze patiëntengroep een doseringsadvies te geven (zie rubriek 4.2).

#### Hycamtin bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is. Indien echter een gewone zoutoplossing (0,9% w/v natriumchloride-oplossing) wordt gebruikt voor de verdunning van Hycamtin voorafgaand aan de toediening, zal de ontvangen dosis natrium hoger zijn.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is *in vivo* geen humaan farmacokinetisch onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Topotecan remt humane P450-enzymen niet (zie rubriek 5.2). In een populatieonderzoek met de intraveneuze toedieningsweg bleek gelijktijdige toediening van granisetron, ondansetron, morfine of

corticosteroiden geen significant effect te hebben op de farmacokinetische eigenschappen van het totaal aan topotecan (actieve en inactieve vorm).

Bij combinatie van topotecan met andere chemotherapeutica kan verlaging van de dosering van elk geneesmiddel nodig zijn om de verdraagbaarheid te verbeteren. Echter, bij combinatie met platinamiddelen, is er een duidelijke, van de volgorde afhankelijke interactie, afhankelijk van of het platinamiddel wordt gegeven op dag 1 of op dag 5 van de topotecandosering. Indien ofwel cisplatine ofwel carboplatine wordt gegeven op dag 1 van de topotecandosering, moet om de tolerantie te verbeteren, een lagere dosis van het platinamiddel worden gegeven dan kan worden gegeven als het middel op dag 5 van de topotecandosering wordt gegeven.

Toen topotecan (0,75 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende vijf opeenvolgende dagen) en cisplatine (60 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1) werden toegediend bij 13 patiënten met ovariumkanker, werd een lichte stijging van de AUC (12%, n = 9) en de C<sub>max</sub> (23%, n = 11) opgemerkt op dag 5. Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat deze stijging klinisch relevant is.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat topotecan toxisch is voor het embryo en de foetus, en afwijkingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Zoals met andere cytotoxische medicijnen, kan topotecan schade veroorzaken aan de foetus en daarom dient vrouwen geadviseerd te worden niet zwanger te raken tijdens de behandeling met topotecan.

Zoals bij alle cytotoxische chemotherapie, moet patiënten die worden behandeld met topotecan worden geadviseerd dat zij of hun partner een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.

##### Zwangerschap

Als topotecan is gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt gedurende de therapie, dient de patiënt gewaarschuwd te worden over het potentiële gevaar voor de foetus.

##### Borstvoeding

Topotecan is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoedingsperiode (zie rubriek 4.3). Hoewel niet bekend is of topotecan wordt uitgescheiden in de moedermelk, moet de borstvoeding aan het begin van de therapie worden stopgezet.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen in reproductietoxiciteitsstudies bij ratten (zie rubriek 5.3). Echter, evenals andere cytotoxische geneesmiddelen, is topotecan genotoxisch en kunnen effecten op de vruchtbaarheid, inclusief de vruchtbaarheid bij de man, niet worden uitgesloten.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bij aanhoudende vermoeidheid en asthenie is voorzichtigheid geboden bij het rijden of het bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

In studies ter bepaling van de dosering bij 523 patiënten met een recidiverende ovariumkanker en 631 patiënten met een recidiverende kleincellige longkanker, bleek de dosisbeperkende toxiciteit van topotecan als monotherapie hematologisch te zijn. De toxiciteit was voorspelbaar en reversibel. Er waren geen tekenen van cumulatieve hematologische of niet-hematologische toxiciteit.

Het veiligheidsprofiel van topotecan indien gegeven in combinatie met cisplatine bij klinische studies op het gebied van cervixkanker is consistent met het profiel dat gezien wordt bij monotherapie met topotecan. De totale hematologische toxiciteit is lager bij patiënten behandeld met topotecan in combinatie met cisplatine vergeleken met topotecanmonotherapie maar hoger dan met alleen cisplatine.

Additionele bijwerkingen werden gezien wanneer topotecan werd gegeven in combinatie met cisplatine, maar deze bijwerkingen werden gezien met cisplatine als monotherapie en waren niet het gevolg van het gebruik van topotecan. De voorschrijfinformatie voor cisplatine moet geraadpleegd worden voor een volledige lijst van bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van cisplatine.

De volledige veiligheidsgegevens voor topotecan als monotherapie staan hieronder weergegeven.

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar systeem/orgaanklassen en absolute frequentie (alle gerapporteerde gebeurtenissen). Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in afnemende mate van ernst.

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Infectie
Vaak	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Febriële neutropenie, neutropenie (zie “Maagdarmstelselaandoeningen”), trombocytopenie, anemie, leukopenie
Vaak	Pancytopenie
Niet bekend	Ernstige bloeding (geassocieerd met trombocytopenie)
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	Overgevoeligheidsreactie, inclusief rash
Zelden	Anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Anorexie (die ernstig kan zijn)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zelden	Interstitiële longziekte (in sommige gevallen fataal)
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Nausea, braken en diarree (die alle ernstig kunnen zijn), obstipatie, buikpijn <sup>2</sup> , mucositis
Niet bekend	Gastro-intestinale perforatie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	Hyperbilirubinemie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Alopecia
Vaak	Pruritus

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Pyrexie, asthenie, vermoeidheid
Vaak	Malaise
Zeer zelden	Extravasatie <sup>3</sup>
Niet bekend	Slijmvliesontsteking
<sup>1</sup> Er zijn bij patiënten die met topotecan zijn behandeld, fatale gevallen van sepsis gemeld (zie rubriek 4.4). <sup>2</sup> Er is melding gemaakt van neutropene colitis, inclusief fatale neutropene colitis, als complicatie van door topotecan veroorzaakte neutropenie (zie rubriek 4.4). <sup>3</sup> Lichte reacties waarvoor in het algemeen geen specifieke therapie nodig was.	

De hierboven genoemde bijwerkingen kunnen met een hogere frequentie optreden bij patiënten met een slechte functionele status (zie rubriek 4.4).

De frequenties waarin de hematologische en niet-hematologische bijwerkingen zoals hieronder vermeld optreden, geven de gerapporteerde bijwerkingen weer die gerelateerd of mogelijk gerelateerd zijn aan de topotecantherapie.

### Hematologisch

#### Neutropenie

Ernstige neutropenie (neutrofielentelling  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) tijdens kuur 1 bij 55% van de patiënten, met een duur van  $\geq$  zeven dagen bij 20% en in totaal bij 77% van de patiënten (39% van de kuren). Gelijktijdig met ernstige neutropenie traden koorts of infectie op bij 16% van de patiënten gedurende kuur 1 en in totaal bij 23% van de patiënten (6% van de kuren). De mediane tijdsperiode, waarna ernstige neutropenie begon, bedroeg negen dagen en de mediane duur bedroeg zeven dagen. In 11% van de kuren duurde ernstige neutropenie langer dan zeven dagen. Van alle patiënten die in klinisch onderzoek werden behandeld (zowel degenen met ernstige neutropenie als degenen die geen ernstige neutropenie ontwikkelden) kreeg 11% (4% van de kuren) koorts en 26% (9% van de kuren) een infectie. Bovendien ontwikkelde 5% van alle behandelde patiënten sepsis (1% van de kuren) (zie rubriek 4.4).

#### Trombocytopenie

Ernstige trombocytopenie (aantal trombocyten  $< 25 \times 10^9/l$ ) trad op bij 25% van de patiënten (8% van de kuren); matig (aantal bloedplaatjes tussen  $25,0$  en  $50,0 \times 10^9/l$ ) bij 25% van de patiënten (15% van de kuren). De mediane tijdsperiode, waarna ernstige trombocytopenie begon, bedroeg 15 dagen terwijl de mediane duur hiervan vijf dagen bedroeg. In 4% van de kuren werd een trombocytentransfusie gegeven. Meldingen van ernstige gevolgen gerelateerd aan trombocytopenie, waaronder sterfgevallen als gevolg van bloeding van de tumor, kwamen niet vaak voor.

#### Anemie

Matige tot ernstige anemie trad op ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) bij 37% van de patiënten (14% van de kuren), 52% van de patiënten (21% van de kuren) kreeg een transfusie met rode bloedcellen.

### Niet-hematologisch

Frequent gemelde niet-hematologische bijwerkingen waren gastro-intestinaal van aard, zoals nausea (52%), braken (32%), diarree (18%), obstipatie (9%) en mucositis (14%). De incidentie van ernstige (graad 3 en 4) nausea, braken, diarree en mucositis was respectievelijk 4, 3, 2 en 1%.

Lichte buikpijn werd bij 4% van de patiënten gemeld.



Bij de patiënten die met topotecan werden behandeld, werd bij ongeveer 25% vermoeidheid en bij 16% asthenie waargenomen. De incidentie van ernstige (graad 3 en 4) vermoeidheid en asthenie was in beide gevallen 3%.

Bij 30% van de patiënten werd volledige of ernstige alopecia waargenomen, terwijl bij 15% gedeeltelijke alopecia werd waargenomen.

Andere ernstige bijwerkingen die werden geregistreerd als gerelateerd of mogelijk gerelateerd aan de behandeling met topotecan, waren anorexia (12%), malaise (3%) en hyperbilirubinemie (1%).

Overgevoeligheidsreacties waaronder rash, urticaria, angio-oedeem en anafylactische reacties zijn zelden gemeld. In klinische studies werd rash gerapporteerd bij 4% van de patiënten en pruritis bij 1,5% van de patiënten.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn overdoseringen tot het tienvoudige van de aanbevolen dosering gemeld bij patiënten die met intraveneus topotecan zijn behandeld; bij patiënten die met topotecancapsules zijn behandeld zijn overdoseringen tot het vijfvoudige van de aanbevolen dosering gemeld. De klachten en symptomen die zijn waargenomen na overdosering zijn consistent met de bekende bijwerkingen die geassocieerd zijn met topotecan (zie rubriek 4.8). De primaire complicaties van overdosering zijn beenmergsuppressie en mucositis. Bovendien zijn verhoogde leverenzymen gemeld bij een intraveneuze topotecanoverdosering.

Er is geen antidotum voor overdosering met topotecan bekend. Verdere behandeling moet plaatsvinden op klinische geleide of volgens de aanbevelingen van het nationale Vergiftigingen Informatie Centrum, indien aanwezig.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, plantaardige alkaloiden en andere natuurlijke producten, ATC-code: L01CE01.

#### Werkingsmechanisme

De antitumorwerking van topotecan betreft de remming van topoisomerase-I, een enzym dat zeer nauw betrokken is bij DNA-replicatie, omdat het de draaibelasting juist voor de bewegende replicatievork verlicht. Topotecan remt topoisomerase-I door het covalente complex van enzym en gespleten DNA, dat een tussenproduct is in het katalytisch mechanisme, te stabiliseren. Het gevolg op cellulair niveau betreft de inductie van breuken in de eiwitcoderende enkelvoudige strengen van het DNA.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### Recidiverende ovariumkanker

Tijdens een vergelijkend onderzoek tussen topotecan en paclitaxel (n = 112 resp. 114) bij patiënten met ovariumcarcinoom, die eerder met platinabevattende chemotherapie werden behandeld, was het responspercentage (95%-betrouwbaarheidsinterval) 20,5% (13%, 28%) versus 14% (8%, 20%) en de mediane tijdsduur tot progressie 19 weken versus 15 weken (hazardratio 0,7 [0,6; 1,0]), voor topotecan resp. paclitaxel. De mediane totale overleving bedroeg 62 weken voor topotecan versus 53 weken voor paclitaxel (hazardratio 0,9 [0,6; 1,3]).

Het responspercentage in het gehele ovariumcarcinoomprogramma (n = 392, allen eerder behandeld met cisplatine of cisplatine en paclitaxel) bedroeg 16%. In klinische onderzoeken was de mediane responstijd 7,6–11,6 weken. Bij refractaire patiënten of patiënten die binnen 3 maanden na therapie met cisplatine een relaps kregen (n = 186), was het responspercentage 10%.

Deze gegevens zouden moeten worden geëvalueerd in de context van het totale veiligheidsprofiel van het geneesmiddel, met name in relatie tot de significante hematologische toxiciteit (zie rubriek 4.8).

Een supplementaire, retrospectieve analyse werd uitgevoerd op gegevens van 523 patiënten met recidiverend ovariumcarcinoom. In totaal werden er 87 complete en partiële responsen waargenomen, waarvan er 13 optraden tijdens kuren 5 en 6 en waarvan er 3 optraden na de zesde kuur. Van de patiënten die meer dan 6 behandelingskuren kregen, voltooidde 91% de studie zoals gepland of werd behandeld tot progressie van de ziekte. Slechts 3% van de patiënten trok zich uit de studie terug in verband met bijwerkingen.

### Recidiverende kleincellige longkanker

In een fase III-onderzoek (studie 478) werd oraal topotecan plus optimale ondersteunende zorg (OOZ) (n = 71) vergeleken met OOZ alleen (n = 70) bij patiënten met recidief na een eerstelijns therapie (mediane tijd tot progressie [TTP] vanaf eerstelijns therapie: 84 dagen voor oraal topotecan plus OOZ en 90 dagen voor OOZ alleen) en voor wie opnieuw behandelen met intraveneuze chemotherapie niet geschikt werd geacht. In de groep met oraal topotecan plus OOZ was er een statistisch significante verbetering in totale overleving vergeleken met de groep met OOZ alleen (logrank p = 0,0104). De niet-gecorrigeerde hazardratio voor de groep met oraal topotecan plus OOZ vergeleken met de groep met alleen OOZ was 0,64 (95% BI: 0,45, 0,90). De mediane overleving bij patiënten behandeld met oraal topotecan plus OOZ was 25,9 weken (95%-BI: 18,3; 31,6) vergeleken met 13,9 weken (95%-BI: 11,1; 18,6) voor patiënten die alleen OOZ kregen (p = 0,0104).

De door patiënten zelf gemelde symptomen met gebruik van een niet-geblindeerde beoordeling, lieten een consistente trend zien in het voordeel van symptomen van oraal topotecan plus OOZ.

Eén fase II-onderzoek (studie 065) en één fase III-onderzoek (studie 396) werden uitgevoerd om de werkzaamheid van oraal topotecan versus intraveneus topotecan te evalueren bij patiënten met recidief  $\geq 90$  dagen na voltooiing van één voorafgaande behandeling met chemotherapie (zie tabel 1). In elk van deze studies werd in zelfrapportages van patiënten met behulp van niet-geblindeerde symptoombeoordeling identieke symptoomverlichting bij patiënten met recidiverend gevoelig SCLC in verband gebracht met oraal en intraveneus topotecan.

## **Tabel 1. Samenvatting van overleving, responspercentage en tijd tot progressie bij SCLC-**

**patiënten behandeld met oraal of intraveneus topotecan**

	Studie 065		Studie 396	
	Oraal topotecan	Intraveneus topotecan	Oraal topotecan	Intraveneus topotecan
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
<b>Mediane overleving (weken)</b> (95%-BI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazardratio (95%-BI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Responspercentage (%)</b> (95%-BI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
<b>Vershil in responspercentage (95%-BI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Mediane tijd tot progressie (weken)</b> (95%-BI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazardratio (95%-BI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

n = totaal aantal behandelde patiënten

BI = betrouwbaarheidsinterval

In een ander fase III gerandomiseerd onderzoek, dat intraveneus (i.v.) topotecan vergeleek met cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine (CAV) bij patiënten met recidiverende snel reagerende SCLC, was het totale responspercentage 24,3% voor de topotecangroep en 18,3% voor de CAV-groep. De mediane tijd tot progressie was in de twee groepen vergelijkbaar (respectievelijk 13,3 weken en 12,3 weken). De mediane overleving in de twee groepen was respectievelijk 25,0 en 24,7 weken. De hazardratio voor overleving met i.v. topotecan relatief tot CAV was 1,04 (95%-BI: 0,78; 1,40).

Het responspercentage bij topotecan in het gecombineerde kleincellige longkankerprogramma (n = 480) bij patiënten met een recidief van de ziekte, die snel reageerden op de eerstelijns therapie was 20,2%. De mediane overleving bedroeg 30,3 weken (95%-BI: 27,6; 33,4).

In een patiëntenpopulatie met refractaire SCLC (patiënten die niet reageerden op eerstelijns therapie), was de respons 4,0% voor topotecan.

*Cervixcarcinoom*

In een gerandomiseerd, vergelijkend fase III-onderzoek uitgevoerd door de Gynecologic Oncology Group (GOG 0179) werd topotecan plus cisplatine (n = 147) vergeleken met alleen cisplatine (n = 146) voor de behandeling van bevestigd, persisterend, recidiverend of stadium IVB cervixcarcinoom waarvoor curatieve behandeling met chirurgie en/of bestraling niet geschikt werd geacht. Topotecan plus cisplatine had een statistisch significant voordeel wat betreft het totale overlevingscijfer vergeleken met cisplatine als monotherapie, na aanpassing voor interimanalyses (Log-rank p = 0,033).

**Tabel 2 Onderzoeksresultaten onderzoek GOG-0179**

<b>ITT populatie</b>		
	<b>Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, elke 21 dagen.</b>	<b>Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 + Topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-3, elke 21 dagen</b>
<b>Overleving (maanden)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediaan (95%-BI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95%-BI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-waarde	0,033	
<b>Patiënten zonder voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine</b>		
	<b>Cisplatine</b>	<b>Topotecan/Cisplatine</b>
<b>Overleving (maanden)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediaan (95%-BI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95%-BI)	0,51 (0,31; 0,82)	
<b>Patiënten met voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine</b>		
	<b>Cisplatine</b>	<b>Topotecan/Cisplatine</b>
<b>Overleving (maanden)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediaan (95%-BI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95%-BI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Bij patiënten (n = 39) met een recidief binnen 180 dagen na chemoradiotherapie met cisplatine was de mediane overleving in de topotecan plus cisplatine-arm 4,6 maanden (95%-BI: 2,6; 6,1) versus 4,5 maanden (95%-BI: 2,9; 9,6) voor de cisplatine-arm met een hazardratio van 1,15 (0,59; 2,23). Bij de patiënten (n = 102) met een recidief na 180 dagen was de mediane overleving in de topotecan plus cisplatine-arm 9,9 maanden (95%-BI: 7; 12,6) versus 6,3 maanden (95%-BI: 4,9; 9,5) voor de cisplatine-arm met een hazardratio van 0,75 (0,49; 1,16).

#### Pediatrische patiënten

Topotecan werd ook geëvalueerd bij kinderen, maar er zijn alleen beperkte gegevens met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar.

In een open-label onderzoek bij kinderen (n = 108, leeftijdscategorie: kinderen tot 16 jaar) met recidiverende of progressieve solide tumoren, werd topotecan als begin dosering van 2,0 mg/m<sup>2</sup> gegeven als een 30 minuten durende infusie dagelijks gedurende vijf dagen, herhaald elke drie weken gedurende maximaal een jaar, afhankelijk van de reactie op de behandeling. Tumortypen waren Ewing's sarcoom/primitieve neuro-ectodermale tumor, neuroblastoom, osteoblastoom en rhabdomyosarcoom. Antitumoractiviteit werd primair aangetoond bij patiënten met neuroblastoom. Bij kinderen met herhaalde en refractaire solide tumoren was de toxiciteit van topotecan gelijk aan die welke werd gezien bij volwassenen. In dit onderzoek kregen 46 (43,0%) patiënten G-CSF verdeeld over 192 (42,1%) kuren; 65 (60,0%) kregen transfusies met erythrocytenconcentraat en 50 (46%) kregen transfusies met trombocyten verdeeld over 139 respectievelijk 159 kuren (30,5% en 34,9%). Gebaseerd op dosisbeperkende toxiciteit van myelosuppressie was de maximale verdraagbare dosis (MTD) vastgesteld op 2,0 mg/m<sup>2</sup>/dag met G-CSF en 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dag zonder G-CSF in een farmacokinetiekonderzoek bij kinderen met refractaire solide tumoren (zie rubriek 5.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Distributie

Na intraveneuze toediening van topotecan, in doses van 0,5 tot 1,5 mg/m<sup>2</sup> via infusie gedurende 30 minuten per dag over een periode van vijf opeenvolgende dagen, is er sprake van een hoge plasmaklaring van 62 l/uur (SD 22) van topotecan, overeenkomend met ongeveer 2/3 van de bloedtoevoer naar de lever. Topotecan had eveneens een groot distributievolumen, ongeveer 132 l, (SD 57), en een relatief korte halfwaardetijd van 2-3 uur. Bij vergelijking van farmacokinetische parameters werd voor de periode van vijf dagen geen verandering hierin gevonden. De toename van de AUC was ongeveer evenredig aan de verhoging van de dosis. Er is weinig tot geen accumulatie van topotecan bij herhaald dagelijks doseren en er is geen bewijs voor een verandering in de farmacokinetiek na meerdere doseringen. Preklinische onderzoeken geven aan dat de plasma-eiwitbinding laag is (35%) en dat de verdeling tussen bloedcellen en plasma tamelijk homogeen is.

### Biotransformatie

De eliminatie van topotecan bij de mens is slechts gedeeltelijk onderzocht. Een belangrijke route van klaring van topotecan is hydrolyse van de lactonring, met als gevolg de vorming van het carboxylaat met open ring.

De eliminatie van topotecan verloopt voor minder dan 10% via metabolisering. Een N-desmethylmetabool die een vergelijkbare of lagere activiteit heeft dan het moedermolecuul in een celgebaseerde analyse, werd aangetroffen in de urine, plasma en feces. De gemiddelde metabool/moeder-AUC-ratio bedroeg < 10% voor zowel totale topotecan als topotecan lacton. Een O-glucuronidatiemetabool van topotecan en N-desmethyl-topotecan zijn in de urine teruggevonden.

### Eliminatie

Van al het topotecangerelateerde materiaal werd na vijf dagelijkse doseringen topotecan 71 tot 76% van de toegediende i.v. dosering teruggevonden. Ongeveer 51% werd uitgescheiden als totaal topotecan en 3% werd uitgescheiden als N-desmethyl-topotecan in de urine. Fecale eliminatie van totaal topotecan bedroeg 18% terwijl fecale eliminatie van N-desmethyl-topotecan 1,7% bedroeg. In totaal bedroeg de N-desmethylmetaboolbijdrage gemiddeld minder dan 7% (variërend van 4-9%) van het totale topotecangerelateerde materiaal dat in urine en feces werd uitgescheiden. De topotecan-O-glucuronide en N-desmethyl-topotecan-O-glucuronide in de urine bedroegen minder dan 2,0%.

*In vitro*-gegevens met menselijke levermicrosomen wijzen op vorming van kleine hoeveelheden N-gedemethyleerd topotecan. Topotecan remde *in vitro* niet de humane P450-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A of CYP4A, noch remde het de enzymen dihydropyrimidine of xantine-oxidase, enzymen die in het cytosol van menselijke cellen voorkomen.

Indien gegeven in combinatie met cisplatine (cisplatine dag 1, topotecan dagen 1 tot en met 5) was de klaring van topotecan verminderd op dag 5 vergeleken met dag 1 (19,1 l/h/m<sup>2</sup> vergeleken met 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (zie rubriek 4.5).

### Speciale patiëntengroepen

#### Verminderde leverfunctie

De plasmaklaring bij patiënten met een verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) daalde tot ongeveer 67% ten opzichte van de controlegroep patiënten. De halfwaardetijd van topotecan werd verlengd met ongeveer 30%, maar een duidelijk verschil in distributievolumen werd niet waargenomen. De plasmaklaring van het totaal aan topotecan (zowel actieve- als inactieve vorm) bij patiënten met een verminderde leverfunctie daalde met slechts 10% ten opzichte van de controlegroep patiënten.

### Verminderde nierfunctie

De plasmaklaring bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring 41-60 ml/min) daalde tot ongeveer 67% vergeleken met de controlegroep patiënten. Het distributievolume was enigszins verlaagd en daardoor steeg de halfwaardetijd met slechts 14%. Bij patiënten met een matige verminderde nierfunctie daalde de plasmaklaring van topotecan tot 34% van de waarde bij controlepatiënten. De gemiddelde halfwaardetijd steeg van 1,9 tot 4,9 uur.

### Leeftijd/gewicht

In een populatiestudie had een aantal factoren waaronder leeftijd, gewicht en ascites geen significant effect op de klaring van totaal topotecan (actieve en inactieve vorm).

### Pediatrische patiënten

In twee onderzoeken werd de farmacokinetiek geëvalueerd van topotecan als een 30 minuten durende infusie gedurende vijf dagen gegeven. Het ene onderzoek omvatte een doseringsbereik van 1,4 tot 2,4 mg/m<sup>2</sup> bij kinderen (leeftijd van 2 tot 12 jaar, n = 18), adolescenten (leeftijd 12 tot 16 jaar, n = 9) en jongvolwassenen (leeftijd 16 tot 21 jaar, n = 9) met refractaire solide tumoren. Het tweede onderzoek omvatte een doseringsbereik van 2,0 tot 5,2 mg/m<sup>2</sup> bij kinderen (n = 8), adolescenten (n = 3) en jongvolwassenen (n = 3) met leukemie. In deze onderzoeken waren er geen duidelijke verschillen in de farmacokinetiek van topotecan tussen kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met solide tumoren of leukemie, maar de gegevens zijn te beperkt om definitieve conclusies te trekken.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Als gevolg van het werkingsmechanisme is topotecan *in vitro* genotoxisch voor zoogdiercellen (lymfocellen van de muis en menselijke lymfocyt) en *in vivo* voor beenmergcellen van de muis. Tevens werd aangetoond dat topotecan embryofetale letaliteit veroorzaakte bij toediening aan ratten en konijnen.

In reproductietoxiciteitsstudies met topotecan bij ratten werd geen effect op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gezien; echter, bij vrouwtjes werden superovulatie en lichtelijk verhoogd pre-implantatieverlies waargenomen.

Het carcinogene potentieel van topotecan is niet onderzocht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Wijnsteenzuur (E334)

Mannitol (E421)

Zoutzuur (E507)

Natriumhydroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet bekend

### **6.3 Houdbaarheid**

*Injectieflacons*

3 jaar.

### *Bereide en verdunde oplossingen*

Het product moet onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt aangezien het product geen antibacteriële conserveermiddelen bevat. Indien reconstitutie/bijmenging onder strikt aseptische condities plaatsvindt (bijv. een LAF-kast) moet het product gebruikt zijn (d.w.z. de infusie moet volledig zijn) binnen 12 uur bij kamertemperatuur of 24 uur tijdens opslag bij 2-8°C na de eerste keer aanprikken van de injectieflacon.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Hycamtin 1 mg wordt geleverd in een type-I flintglazen injectieflacon met grijze stop van butylrubber en een aluminium verzegeling met plastic “flip-off” dop. De injectieflacon bevat 1 mg topotecan

HYCAMTIN 1 mg is beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon en met 5 injectieflacons.

### HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Hycamtin 4 mg wordt geleverd in een type-I flintglazen injectieflacon met grijze stop van butylrubber en een aluminium verzegeling met plastic “flip-off” dop. De injectieflacon bevat 1 mg topotecan

HYCAMTIN 4 mg is beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon en met 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

De inhoud van Hycamtin 1 mg injectieflacons moet worden gereconstitueerd met 1,1 ml water voor injecties. Dit levert een heldere lichtgele tot geelgroene oplossing van 1 mg topotecan per ml, omdat de injectieflacon een overmaat van 10% bevat. Verdere verdunning van de gereconstitueerde vloeistof tot het gewenste volume met ofwel 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 5% w/v glucose is vereist om een uiteindelijke topotecanconcentratie tussen 25 en 50 microgram/ml te verkrijgen.

### HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

De inhoud van Hycamtin 4 mg injectieflacons moet worden gereconstitueerd met 4 ml water voor injecties. Dit levert een heldere lichtgele tot geelgroene oplossing van 1 mg topotecan per ml. Verdere verdunning van de gereconstitueerde vloeistof tot het gewenste volume met ofwel 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 5% w/v glucose is vereist om een uiteindelijke topotecanconcentratie tussen 25 en 50 microgram/ml te verkrijgen.

De normale procedures voor juiste verwerking en afvoer van anti-kankergeneesmiddelen moeten in acht worden genomen, namelijk:

- het personeel moet zijn opgeleid om het geneesmiddel te reconstitueren;
- zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten;
- personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie, dient beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril en handschoenen;

- onvoorziene aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld;
- alle materialen die nodig zijn voor toediening of reiniging, inclusief handschoenen, moeten in een hoog risico wegwerp afvalzak worden gedaan voor verbranding bij hoge temperaturen.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/96/027/004  
EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/96/027/001  
EU/1/96/027/003

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 1996  
Datum van laatste verlenging: 20 november 2006

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules  
HYCAMTIN 1 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules

Elke capsule bevat 0,25 mg topotecan (als hydrochloride).

### HYCAMTIN 1 mg harde capsules

Elke capsule bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

### HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules

De capsules zijn ondoorzichtig wit tot geelachtig wit en bedrukt met “HYCAMTIN” en “0,25 mg”.

### HYCAMTIN 1 mg harde capsules

De capsules zijn ondoorzichtig, roze en bedrukt met “HYCAMTIN” en “1 mg”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

HYCAMTIN capsules zijn als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende kleincellige longkanker (SCLC) voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht (zie rubriek 5.1)

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met HYCAMTIN-capsules dient uitsluitend te worden voorgeschreven door en plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapeutica.

#### Dosering

Alvorens de eerste kuur met topotecan te starten, moeten patiënten bij baseline een neutrofielentelling hebben van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , een trombocytentelling van  $\geq 100 \times 10^9/l$  en een hemoglobinegehalte van  $\geq 9$  g/dl (eventueel na transfusie).

#### Begindosering

De aanbevolen dosering HYCAMTIN capsules is  $2,3 \text{ mg/m}^2$  lichaamsoppervlak per dag gedurende vijf opeenvolgende dagen, met een interval van drie weken vanaf het begin van elke kuur. Indien goed

verdragen kan de behandeling worden voortgezet tot progressie van de ziekte (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt zonder erop te kauwen, te verpulveren of in stukken te delen.

De Hycamtin-capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

#### Vervolgdoseringen

Topotecan mag niet opnieuw worden toegediend, tenzij de concentratie neutrofielen  $\geq 1 \times 10^9/l$ , de concentratie trombocyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  en het hemoglobinegehalte  $\geq 9$  g/dl (eventueel na transfusie) bedragen.

De standaard oncologische richtlijn voor de behandeling van neutropenie is het toedienen van topotecan gelijktijdig met andere geneesmiddelen (bijv. G-CSF) of het verlagen van de dosering om de concentratie neutrofielen in stand te houden.

Als wordt gekozen voor het verlagen van de dosering bij patiënten met ernstige neutropenie (concentratie neutrofielen  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) gedurende zeven dagen of langer, of met ernstige neutropenie die gepaard gaat met koorts of infectie, of bij patiënten bij wie de behandeling is uitgesteld vanwege neutropenie, dient de dosering te worden verlaagd met  $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  tot  $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  (of indien nodig vervolgens verder verlaagd tot  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ).

De dosering moet op soortgelijke wijze worden verminderd, indien de trombocytentelling lager wordt dan  $25 \times 10^9/l$ . In klinische onderzoeken werd de behandeling met topotecan stopgezet, als de dosering moest worden gereduceerd tot beneden  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ .

Bij patiënten met graad 3 of 4 diarree dient de dosering bij volgende kuren te worden verlaagd met  $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  (zie rubriek 4.4). Voor patiënten met graad 2 diarree kan het nodig zijn dezelfde richtlijnen voor het aanpassen van de dosering te volgen.

Proactieve behandeling van diarree met antidiarreemiddelen is belangrijk. Ernstige gevallen van diarree kunnen leiden tot de noodzaak om orale of intraveneuze elektrolyten en vloeistoffen toe te dienen, en de topotecanbehandeling tijdelijk te staken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

De aanbevolen monotherapie dosering oraal topotecan voor patiënten met een kleincellig longcarcinoom en een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min, is  $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  gedurende vijf opeenvolgende dagen. Bij een goede tolerantie mag de dosering worden verhoogd tot  $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  in de erop volgende cycli (zie rubriek 5.2)

Beperkte gegevens over Koreaanse patiënten met een creatinineklaring van minder dan 50 ml/min suggereren dat een verdere verlaging van de dosering nodig kan zijn (zie rubriek 5.2).

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een aanbeveling te doen voor patiënten met een creatinineklaring  $< 30$  ml/min.

##### *Patiënten met verminderde leverfunctie*

De farmacokinetiek van Hycamtin capsules is niet specifiek bestudeerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens met Hycamtin-capsules beschikbaar, om een doseringsadvies te geven voor deze patiëntengroep (zie rubriek 4.4).

##### *Pediatrie patiënten*

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### *Ouderen*

In het algemeen zijn geen verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ouder dan 65 jaar en jongere volwassen patiënten. Echter, in twee onderzoeken waarin zowel oraal als intraveneus topotecan werd toegediend, ondervonden patiënten ouder dan 65 jaar die oraal topotecan kregen, een verhoogde geneesmiddelgerelateerde diarree in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Ernstige beenmergdepressie voordat er met de eerste kuur wordt begonnen, zoals blijkt uit de baseline neutrofielentelling  $< 1,5 \times 10^9/l$  en/of een trombocytentelling  $< 100 \times 10^9/l$

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De hematologische toxiciteit is dosisafhankelijk en het volledige bloedbeeld, inclusief trombocyten, dient regelmatig bepaald te worden (zie rubriek 4.2).

Evenals bij andere cytotoxische geneesmiddelen kan topotecan ernstige myelosuppressie veroorzaken. Myelosuppressie leidend tot sepsis en overlijden door sepsis is gemeld bij patiënten die werden behandeld met topotecan (zie rubriek 4.8).

Door topotecan geïnduceerde neutropenie kan neutropene colitis veroorzaken. Overlijden door neutropene colitis is gemeld in klinische studies met topotecan. Bij patiënten met koorts, neutropenie en een gerelateerd patroon van buikpijn moet de mogelijkheid van neutropene colitis worden overwogen.

Topotecan is in verband gebracht met gevallen van interstitiële longziekte (ILD), waarvan sommigen met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). Onderliggende risicofactoren omvatten eerdere gevallen van ILD, pulmonaire fibrose, longkanker, blootstelling van de thorax aan straling en het gebruik van pneumotoxische stoffen en/of koloniestimulerende factoren. Patiënten moeten worden gecontroleerd op pulmonaire symptomen die kenmerkend zijn voor ILD (zoals hoesten, koorts, dyspneu en/of hypoxie), en gebruik van topotecan moet worden beëindigd als een nieuwe diagnose van ILD is bevestigd.

Topotecan als monotherapie en topotecan in combinatie met cisplatine worden gewoonlijk geassocieerd met klinisch relevante trombocytopenie. Dit moet in overweging worden genomen bij het voorschrijven van Hycamtin, bijvoorbeeld indien de behandeling wordt overwogen bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen van de tumor.

Zoals te verwachten is, vertonen patiënten met een slechte functionele status (FS > 1) een lager responspercentage en een verhoogde incidentie van complicaties zoals koorts, infectie en sepsis (zie rubriek 4.8). Een accurate evaluatie van de functionele status, op het moment dat de therapie wordt gegeven, is belangrijk om er zeker van te zijn dat patiënten niet zijn verslechterd tot FS 3.

Topotecan wordt gedeeltelijk geëlimineerd via renale klaring en nierfunctiestoornissen kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan topotecan. Er zijn geen doseringsaanbevelingen vastgesteld voor patiënten die oraal topotecan krijgen en een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min hebben. Het gebruik van topotecan bij deze patiëntengroep wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Er is een klein aantal patiënten met verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen de 1,5 en 10 mg/dl) om de drie weken behandeld met intraveneus topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende vijf

dagen. Er is daarbij een verminderde klaring van topotecan vastgesteld. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om voor deze patiëntengroep een doseringsadvies te geven. Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van topotecan oraal of intraveneus bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (serumbilirubine  $\geq 10$  mg/dl). Het gebruik van topotecan bij deze patiëntengroep wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Diarree, waaronder ernstige diarree waarvoor ziekenhuisopname nodig is, is gemeld gedurende behandeling met oraal topotecan. Diarree gerelateerd aan oraal topotecan kan op hetzelfde moment voorkomen als geneesmiddelgerelateerde neutropenie en de complicaties ervan. Communicatie met patiënten over deze bijwerkingen voordat de medicatie wordt toegediend, is belangrijk, net als proactief management van vroegtijdige en alle klachten en symptomen van diarree. Diarree geïnduceerd door de behandeling van kanker (CTID) is geassocieerd met significante morbiditeit en kan levensbedreigend zijn. Als diarree optreedt gedurende de behandeling met oraal topotecan, wordt aan artsen geadviseerd om de diarree agressief te behandelen. Klinische richtlijnen die de agressieve behandeling van CTID beschrijven, omvatten specifieke aanbevelingen betreffende communicatie en bewustwording, herkenning van vroegtijdige waarschuwingssignalen, gebruik van diarreeremmers en antibiotica, veranderingen in vochtinname en dieet en de noodzaak van ziekenhuisopname (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Intraveneuze topotecan moet worden overwogen in de volgende klinische situaties: oncontroleerbare emese, slikproblemen, oncontroleerbare diarree, klinische condities en geneesmiddelen die de gastro-intestinale beweging en geneesmiddelabsorptie kunnen beïnvloeden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is *in vivo* geen humaan farmacokinetisch onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Topotecan remt humane P450-enzymen niet (zie rubriek 5.2). In een populatieonderzoek met de intraveneuze toedieningsweg bleek gelijktijdige toediening van granisetron, ondansetron, morfine of corticosteroiden geen significant effect te hebben op de farmacokinetische eigenschappen van het totaal aan topotecan (actieve en inactieve vorm).

Topotecan is een substraat voor zowel ABCB1 (P-glycoproteïne) als ABCG2 (BCRP). Onderzoek met remmers van ABCB1 en ABCG2 toegediend met oraal topotecan heeft aangetoond dat de blootstelling aan topotecan toenam.

Cyclosporine A (een remmer van ABCB1, ABCC1[MRP-1] en CYP3A4) toegediend met oraal topotecan verhoogde de AUC van topotecan tot ongeveer een 2- tot 2,5-voud van de controle.

Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd ten aanzien van bijwerkingen wanneer oraal topotecan wordt toegediend samen met een stof waarvan bekend is dat het ABCB1 of ABCG2 remt (zie rubriek 5.2).

Bij combinatie van topotecan met andere chemotherapeutica kan verlaging van de dosering van elk geneesmiddel nodig zijn om de verdraagbaarheid te verbeteren. Echter, bij combinatie met platinamiddelen, is er een duidelijke, van de volgorde afhankelijke interactie, afhankelijk van of het platinamiddel wordt gegeven op dag 1 of op dag 5 van de topotecandosering. Indien ofwel cisplatine ofwel carboplatine wordt gegeven op dag 1 van de topotecandosering, moet om de tolerantie te verbeteren een lagere dosis van het platinamiddel worden gegeven dan kan worden gegeven als het middel op dag 5 van de topotecandosering wordt gegeven. Momenteel is er slechts beperkte ervaring met combinaties van oraal topotecan met andere chemotherapeutica.

In het algemeen was de farmacokinetiek van topotecan ongewijzigd wanneer het tegelijkertijd werd toegediend met ranitidine.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat topotecan toxisch is voor het embryo en de foetus, en afwijkingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Zoals met andere cytotoxische medicijnen, kan topotecan schade veroorzaken aan de foetus en daarom dient vrouwen geadviseerd te worden niet zwanger te raken tijdens de behandeling met topotecan.

Zoals bij alle cytotoxische chemotherapie, moet patiënten die worden behandeld met topotecan worden geadviseerd dat zij of hun partner een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.

### Zwangerschap

Als topotecan is gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt gedurende de therapie, dient de patiënt gewaarschuwd te worden over het potentiële gevaar voor de foetus.

### Borstvoeding

Topotecan is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoedingsperiode (zie rubriek 4.3). Hoewel niet bekend is of topotecan wordt uitgescheiden in de moedermelk, moet de borstvoeding aan het begin van de therapie worden stopgezet.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen in reproductietoxiciteitsstudies bij ratten (zie rubriek 5.3). Echter, evenals andere cytotoxische geneesmiddelen, is topotecan genotoxisch en kunnen effecten op de vruchtbaarheid, inclusief de vruchtbaarheid bij de man, niet worden uitgesloten.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bij aanhoudende vermoeidheid en asthenie is voorzichtigheid geboden bij het rijden of het bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken met patiënten met een recidiverende kleincellige longkanker, bleek de dosisbeperkende toxiciteit van topotecan als monotherapie hematologisch te zijn. De toxiciteit was voorspelbaar en reversibel. Er waren geen tekenen van cumulatieve hematologische of niet-hematologische toxiciteit.

De frequenties geassocieerd met de hematologische en niet-hematologische bijwerkingen, zoals weergegeven, worden geacht gerelateerd/mogelijk gerelateerd te zijn aan orale topotecantherapie.

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar systeem/orgaanklassen en absolute frequentie (alle gerapporteerde gebeurtenissen). Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in afnemende mate van ernst.

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Infectie
Vaak	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Febriële neutropenie, neutropenie (zie “Maagdarmsstelselaandoeningen”), trombocytopenie, anemie, leukopenie
Vaak	Pancytopenie
Niet bekend	Ernstige bloeding (geassocieerd met trombocytopenie)
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Vaak	Overgevoeligheidsreactie, inclusief rash
Zelden	Anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Anorexie (die ernstig kan zijn)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zelden	Interstitiële longziekte (in sommige gevallen fataal)
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Nausea, braken en diarree (die allen ernstig kunnen zijn), die dehydratie tot gevolg kunnen hebben (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
Vaak	Buikpijn <sup>2</sup> , obstipatie, mucositis, dyspepsie
Niet bekend	Gastro-intestinale perforatie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	Hyperbilirubinemie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Alopecia
Vaak	Pruritus
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Vaak	Asthenie, pyrexie, malaise
Niet bekend	Slijmvliesontsteking
<sup>1</sup> Er zijn bij patiënten die met topotecan zijn behandeld fatale gevallen van sepsis gemeld (zie rubriek 4.4).	
<sup>2</sup> Er is melding gemaakt van neutropene colitis, inclusief fatale neutropene colitis, als complicatie van door topotecan veroorzaakte neutropenie (zie rubriek 4.4).	

De hierboven genoemde bijwerkingen kunnen met een hogere frequentie optreden bij patiënten met een slechte functionele status (zie rubriek 4.4).

Veiligheidsgegevens worden gepresenteerd op basis van een integrale data set van 682 patiënten met recidiverend longkanker, die behandeld werden met 2356 kuren oraal topotecan als monotherapie (275 patiënten met recidiverend SCLC en 407 patiënten met recidiverend NSCLC).

## Hematologisch

### Neutropenie

Ernstige neutropenie (graad 4-neutrofielentelling  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) werd bij 32% van de patiënten in 13% van de kuren gezien. De mediane tijdsperiode waarna ernstige neutropenie begon, bedroeg 12 dagen en de mediane duur bedroeg 7 dagen. In 34% van de kuren met ernstige neutropenie was de duur langer dan 7 dagen. Tijdens kuur 1 was de incidentie 20%, tijdens kuur 4 was de incidentie 8%. Infectie, sepsis en febriële neutropenie werden gezien bij respectievelijk 17%, 2% en 4% van de patiënten. Overlijden door sepsis trad op bij 1% van de patiënten. Pancytopenie is gemeld. Groeifactoren werden toegediend bij 19% van de patiënten in 8% van de kuren.

### Trombocytopenie

Ernstige trombocytopenie (graad 4, aantal bloedplaatjes  $< 10 \times 10^9/l$ ) trad op bij 6% van de patiënten in 2% van de kuren. De mediane tijdsperiode waarna ernstige trombocytopenie begon, bedroeg 15 dagen terwijl de mediane duur hiervan 2,5 dag bedroeg. In 18% van de kuren met ernstige trombocytopenie was de duur langer dan 7 dagen. Matige trombocytopenie (graad 3- aantal bloedplaatjes tussen  $10$  en  $50 \times 10^9/l$ ) trad op bij 29% van de patiënten in 14% van de kuren. Trombocytentransfusie werd aan 10% van de patiënten in 4% van de kuren gegeven. Meldingen van significante complicaties geassocieerd met trombocytopenie, waaronder overlijden door tumorbloedingen waren zeldzaam.

### Anemie

Matige tot ernstige anemie (graad 3 en graad 4,  $Hb \leq 8,0$  g/dl) trad op bij 25% van de patiënten (12% van de kuren). De mediane tijdsperiode waarna ernstige anemie begon, bedroeg 12 dagen, terwijl de mediane duur 7 dagen bedroeg. In 46% van de kuren met matige tot ernstige anemie was de duur langer dan 7 dagen. Transfusie met rode bloedcellen werd gegeven aan 30% van de patiënten (13% van de kuren). Erytropoëetine werd toegediend aan 10% van de patiënten in 8% van de kuren.

### Niet-hematologisch

Niet-hematologische bijwerkingen die het meest werden gemeld (in alle gevallen, ongeacht oorzakelijk verband), waren nausea (37%), diarree (29%), vermoeidheid (26%), braken (24%), alopecia (21%) en anorexia (18%). Bij ernstige gevallen (CTC-graad 3/4) gerelateerd/mogelijk gerelateerd aan de toediening van topotecan was de incidentie: diarree 5% (zie rubriek 4.4), vermoeidheid 4%, braken 3%, misselijkheid 3% en anorexia 2%.

De totale incidentie van geneesmiddelgerelateerde diarree was 22%, waaronder 4% met graad 3 en 0,4% met graad 4. Geneesmiddelgerelateerde diarree kwam vaker voor bij patiënten van 65 jaar en ouder (28%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (19%).

Volledige alopecia gerelateerd /mogelijk gerelateerd aan toediening van topotecan werd waargenomen bij 9% van de patiënten en gedeeltelijke alopecia gerelateerd/mogelijk gerelateerd aan de toediening van topotecan werd waargenomen bij 11% van de patiënten.

Therapeutische interventies geassocieerd met niet-hematologische effecten betroffen anti-emetische middelen, die aan 47% van de patiënten in 38% van de kuren werd gegeven, en diarreeremmers, die aan 15% van de patiënten in 6% van de kuren werd gegeven. Een 5-HT<sub>3</sub>-antagonist werd toegediend aan 30% van de patiënten in 24% van de kuren. Loperamide werd toegediend aan 13% van de patiënten in 5% van de kuren. De mediane tijdsperiode waarna diarree graad 2 of ernstiger begon, was 9 dagen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn overdoseringen tot het vijfvoudige van de aanbevolen dosering gemeld bij patiënten die met topotecancapsules zijn behandeld; bij patiënten die met topotecan intraveneuze injectie zijn behandeld zijn overdoseringen tot het tienvoudige van de aanbevolen dosering gemeld. De klachten en symptomen die zijn waargenomen na overdosering zijn consistent met de bekende bijwerkingen die geassocieerd zijn met topotecan (zie rubriek 4.8). De primaire complicaties van overdosering zijn

beenmergsuppressie en mucositis. Bovendien zijn verhoogde leverenzymen gemeld bij een intraveneuze topotecanoverdosering.

Er is geen antidotum voor overdosering met topotecan bekend. Verdere behandeling moet plaatsvinden op klinische geleide of volgens de aanbevelingen van het nationale Vergiftigingen Informatie Centrum, indien aanwezig.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, plantaardige alkaloiden en andere natuurlijke producten, ATC-code: L01CE01.

#### Werkingsmechanisme

De antitumorwerking van topotecan betreft de remming van topoisomerase-I, een enzym dat zeer nauw betrokken is bij DNA-replicatie, omdat het de draaibelasting juist voor de bewegende replicatievork verlicht. Topotecan remt topoisomerase-I door het covalente complex van enzym en gespleten DNA, dat een tussenproduct is in het katalytisch mechanisme, te stabiliseren. Het gevolg op cellulair niveau betreft de inductie van breuken in de eiwitcoderende enkelvoudige strengen van het DNA.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Recidiverende kleincellige longkanker

In een fase III-onderzoek (studie 478) werd oraal topotecan plus optimale ondersteunende zorg (OOZ) (n = 71) vergeleken met OOZ alleen (n = 70) bij patiënten met een recidief na een eerstelijns therapie (mediane tijd tot progressie [TTP] vanaf eerstelijns therapie 84 dagen voor oraal topotecan plus OOZ, 90 dagen voor OOZ alleen) en voor wie opnieuw behandelen met intraveneuze chemotherapie niet geschikt werd geacht. In de groep met oraal topotecan plus OOZ was er een statistisch significante verbetering in de totale overleving vergeleken met de groep met OOZ alleen (logrank p = 0,0104). De niet-gecorrigeerde hazardratio voor de groep met oraal topotecan plus OOZ vergeleken met de groep met alleen OOZ was 0,64 (95% BI: 0,45, 0,90). De mediane overleving bij patiënten behandeld met oraal topotecan plus OOZ was 25,9 weken (95%-BI: 18,3; 31,6) vergeleken met 13,9 weken (95%-BI: 11,1; 18,6) voor patiënten die alleen OOZ kregen (p = 0.0104).

De door patiënten zelf gemelde symptomen met gebruik van een niet-geblindeerde beoordeling, lieten een consistente trend zien in het voordeel van symptomen van oraal topotecan plus OOZ.

Eén fase II-onderzoek (studie 065) en één fase III-onderzoek (studie 396) werden uitgevoerd om de werkzaamheid van oraal topotecan versus intraveneus topotecan te evalueren bij patiënten met recidief  $\geq 90$  dagen na voltooiing van één voorafgaande behandeling met chemotherapie (zie tabel 1). In elk van deze studies werd in zelfrapportages van patiënten met behulp van niet-geblindeerde symptoombeoordeling identieke symptoomverlichting bij patiënten met recidiverend gevoelig SCLC in verband gebracht met oraal en intraveneus topotecan.



**Tabel 1. Samenvatting van overleving, responspercentage en tijd tot progressie bij SCLC-patiënten behandeld met oraal of intraveneus topotecan**

	Studie 065		Studie 396	
	Oraal topotecan	Intraveneus topotecan	Oraal topotecan	Intraveneus topotecan
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
<b>Mediane overleving (weken)</b>	32,3	25,1	33,0	35,0
(95%-BI)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(31,0; 37,1)
Hazardratio (95%-BI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Responspercentage (%)</b>	23,1	14,8	18,3	21,9
(95%-BI)	(11,6; 34,5)	(5,3; 24,3)	(12,2; 24,4)	(15,3; 28,5)
<b>Vershil in responspercentage (95%-BI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		- 3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Mediane tijd tot progressie (weken)</b>	14,9	13,1	11,9	14,6
(95%-BI)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(13,3; 18,9)
Hazardratio (95%-BI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

n = totaal aantal behandelde patiënten

BI = Betrouwbaarheidsinterval

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van oraal topotecan bij pediatrische patiënten is niet vastgesteld.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Distributie

De farmacokinetiek van topotecan is onderzocht na orale toediening van doses van 1,2 tot 3,1 mg/m<sup>2</sup>/dag en 4 mg/m<sup>2</sup>/dag over een periode van vijf dagen. De biobeschikbaarheid van oraal topotecan (totaal en lacton) bij mensen is ongeveer 40%. De plasmaconcentratie van totaal topotecan (bijv. lacton en carboxylaatform) en topotecanlacton (actieve stof) hebben een piek na respectievelijk 2 en 1,5 uur en nemen bi-exponentieel af, met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 3 tot 6 uur. De totale blootstelling (AUC) neemt ongeveer proportioneel toe met de dosis. Er is weinig tot geen accumulatie van topotecan bij herhaalde dagelijkse dosering en er is geen bewijs voor een verandering in de farmacokinetiek na meerdere doseringen. Preklinische onderzoeken geven aan dat de plasma-eiwitbinding laag is (35%) en dat de verdeling tussen bloedcellen en plasma tamelijk homogeen is.

### Biotransformatie

Een belangrijke route van klaring van topotecan is door hydrolyse van de lactonring om een carboxylaat met geopende ring te vormen. Behalve hydrolyse wordt topotecan voornamelijk renaal geklaard, met een kleine component die gemetaboliseerd wordt tot de N-desmethylmetaboliet (SB-209780) die geïdentificeerd is in plasma, urine en feces.

### Eliminatie

Van de toegediende orale dosis kon na vijf dagelijkse doseringen topotecan in totaal 49%–72% (gemiddeld 57%) topotecangerelateerd materiaal worden teruggevonden. In de urine werd ongeveer 20% uitgescheiden als totaal onveranderd topotecan en 2% als N-desmethyltopotecan. Eliminatie via

de feces van totaal onveranderd topotecan bedroeg 33%, terwijl de fecale eliminatie van N-desmethyltopotecan 1,5% bedroeg. In totaal was de bijdrage van de N-desmethylmetaboliet gemiddeld minder dan 6% (tussen 4–8%) van het totaal aan topotecan gerelateerd materiaal in urine en feces. O-glucuronides van zowel topotecan als N-desmethyltopotecan zijn geïdentificeerd in de urine. De gemiddelde plasma-AUC-verhouding van metaboliet en oorspronkelijke stof was < 10% voor zowel totaal topotecan als topotecanlacton.

Topotecan remde *in vitro* niet de humane P450-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A of CYP4A, noch remde het de enzymen dihydropyrimidine of xantine-oxidase, enzymen die in het cytosol van menselijke cellen voorkomen.

Na gelijktijdige toediening van de ABCB1(P-glycoproteïne) en ABCG2 (BCRP) -remmer elacridar (GF120918) in een dosis van 100 tot 1000 mg met oraal topotecan, nam de  $AUC_{0-\infty}$  van topotecanlacton en totaal topotecan met ongeveer een factor 2,5 toe (zie rubriek 4.5).

Toediening van oraal cyclosporine A (15 mg/kg), een remmer van de transporteiwitten ABCB1(P-pg) en ABCC1(MRP-1) en het metaboliserende enzym CYP3A4 binnen 4 uur na oraal topotecan, verhoogde de dosis genormaliseerde  $AUC_{0-24h}$  van topotecanlacton en totaal topotecan ongeveer met respectievelijk een factor 2,0 en 2,5 (zie rubriek 4.5).

De grootte van de blootstelling was gelijk na een vetrijke maaltijd en in nuchtere toestand, terwijl de  $t_{max}$  vertraagd was van 1,5 naar 3 uur (topotecan lacton) en van 3 naar 4 uur (totaal topotecan).

Speciale patiëntengroepen

#### Verminderte leverfunctie

De farmacokinetiek van oraal topotecan is niet bestudeerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Verminderte nierfunctie

Resultaten van een analyse van alle onderzoeken suggereren dat de blootstelling aan topotecanlacton, het werkzame deel na toediening van topotecan, toeneemt bij een afnemende nierfunctie. De geometrisch gemiddelden voor de topotecanlactondosis genormaliseerde  $AUC_{(0-\infty)}$ -waarden waren 9,4, 11,1 en 12,0 ng\*uur/ml bij patiënten met respectievelijk creatinineklaringen van meer dan 80 ml/min, 50 tot 80 ml/min en 30 tot 49 ml/min. In deze analyse werd de creatinineklaring berekend met gebruikmaking van de Cockcroft-Gault methode. Vergelijkbare resultaten werden gevonden als de glomerulusfiltratiesnelheid (ml/min) werd geschat door gebruikmaking van de MDRD-formule, gecorrigeerd voor lichaamsgewicht. In werkzaamheids-/veiligheidsstudies van topotecan zijn patiënten met een creatinineklaring van > 60 ml/min geïnccludeerd. Het gebruik van een normale startdosis bij patiënten met een lichte afname van de nierfunctie wordt hiermee beschouwd als zijnde vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Koreaanse patiënten met een verminderde nierfunctie hadden in het algemeen een hogere blootstelling dan niet-Aziatische patiënten met dezelfde mate van verminderde nierfunctie. De klinische significantie van deze bevinding is niet duidelijk. De geometrisch gemiddelden voor de topotecanlactondosis genormaliseerde  $AUC_{(0-\infty)}$ -waarden voor Koreaanse patiënten waren 7,9, 12,9 en 19,7 ng\*uur/ml bij patiënten met respectievelijk creatinineklaringen van meer dan 80 ml/min, 50 tot 80 ml/min en 30 tot 49 ml/min (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Er zijn geen gegevens van andere Aziatische patiënten met een verminderde nierfunctie dan Koreaanse patiënten.

#### Geslacht

Een cross-onderzoeksanalyse bij 217 patiënten met solide tumoren in gevorderd stadium liet zien dat leeftijd en geslacht de farmacokinetiek van Hycamtin-capsules niet klinisch significant beïnvloeden.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Als gevolg van het werkingsmechanisme is topotecan *in vitro* genotoxisch voor zoogdiercellen (lymfocellen van de muis en menselijke lymfocyten) en *in vivo* voor beenmergcellen van de muis. Tevens werd aangetoond dat topotecan embryofetale letaliteit veroorzaakte bij toediening aan ratten en konijnen.

In reproductietoxiciteitsstudies met topotecan bij ratten werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gezien; echter, bij vrouwtjes werden superovulatie en licht verhoogd implantatieverlies waargenomen.

Het carcinogene potentieel van topotecan is niet onderzocht.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules

##### Capsule-inhoud

Gehydrogeneerde plantaardige olie

Glycerinemonostearaat

##### Capsule-omhulling

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

##### Afsluitband

Gelatine

##### Zwarte inkt

Zwart ijzeroxide (E172)

Schellak

Watervrij ethanol – zie bijsluiter voor verdere informatie

Propyleenglycol

Isopropylalcohol

Butanol

Geconcentreerde ammoniakoplossing

Kaliumhydroxide

#### HYCAMTIN 1 mg harde capsules

##### Capsule-inhoud

Gehydrogeneerde plantaardige olie

Glycerinemonostearaat

##### Capsule-omhulling

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

##### Afsluitband

Gelatine

Zwarte inkt

Zwart ijzeroxide (E172)

Schellak

Watervrij ethanol – zie bijsluiter voor verdere informatie

Propyleenglycol

Isopropylalcohol

Butanol

Geconcentreerde ammoniakoplossing

Kaliumhydroxide

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet bekend.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2-8°C)

Niet in de vriezer bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte blisterverpakking van polyvinylchloride/polychloortrifluoro-ethyleen, afgesloten met een folie van aluminium/polyethyleentereftalaat (PET)/papier. De blisterverpakkingen zijn verzegeld met een kindveilig afpel-/doordruksysteem.

Elke blisterverpakking bevat 10 capsules.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

HYCAMTIN harde capsules mogen niet worden geopend of verpulverd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenië

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg harde capsules

EU/1/96/027/007

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 1996

Datum van laatste verlenging: 20 november 2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

#### Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Duitsland

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.  
Strada Provinciale Asolana 90  
43056 San Polo di Torrile  
Parma  
Italië

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben  
Duitsland

#### Harde capsules

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Duitsland

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.  
Strada Provinciale Asolana 90  
43056 San Polo di Torrile  
Parma  
Italië

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**KARTONNEN BUITENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
topotecan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Na reconstitutie volgens de instructies in de bijsluiter bevat de gereconstitueerde oplossing 1 mg topotecan per ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: wijnsteenzuur (E334), mannitol (E421), zoutzuur (E507), natriumhydroxide.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 x 1 mg  
5 x 1 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik.  
Voor gebruik reconstitueren.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

WAARSCHUWING: cytotoxische middelen, speciale gebruiksaanwijzing (zie bijsluiter).

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/027/005  
EU/1/96/027/004

1 x 1 mg injectieflacon  
5 x 1 mg injectieflacon

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
topotecan  
i.v. gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 mg injectieflacon

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**KARTONNEN BUITENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
topotecan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Na reconstitutie volgens de instructies in de bijsluiter bevat de gereconstitueerde oplossing 1 mg topotecan per ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: wijnsteenzuur (E334), mannitol (E421), zoutzuur (E507), natriumhydroxide.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 x 4 mg  
5 x 4 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik.  
Voor gebruik reconstitueren.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

WAARSCHUWING: cytotoxische middelen, speciale gebruiksaanwijzing (zie bijsluiter).

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/027/003  
EU/1/96/027/001

1 x 4 mg injectieflacon  
5 x 4 mg injectieflacon

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.



**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
topotecan  
i.v. gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

4 mg injectieflacon

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**KARTONNEN BUITENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules  
topotecan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat topotecanhydrochloride overeenkomend met 0,25 mg topotecan.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsules

10 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

HYCAMTIN capsules niet (open)breken of verpulveren

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

WAARSCHUWING: cytotoxische middelen, speciale gebruiksaanwijzing (zie bijsluiter).

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/027/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

hycamtin 0,25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules  
topotecan

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**KARTONNEN BUITENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HYCAMTIN 1 mg harde capsules  
topotecan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat topotecanhydrochloride overeenkomend met 1 mg topotecan.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsules

10 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

HYCAMTIN capsules niet (open)breken of verpulveren.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

WAARSCHUWING: cytotoxische middelen, speciale gebruiksaanwijzing (zie bijsluiter).

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/96/027/007

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

hycamtin 1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

HYCAMTIN 1 mg harde capsules  
topotecan

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Hycamtin 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Hycamtin 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie topotecan**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Hycamtin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Hycamtin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Hycamtin helpt met het vernietigen van tumoren. Het wordt in het ziekenhuis door een arts of verpleegkundige toegediend als infuus in een ader.

Hycamtin wordt gebruikt voor de behandeling van:

- **eierstokkanker of kleincellige longkanker**, die is teruggekomen na chemotherapie
- **baarmoederhalskanker in een gevorderd stadium** als een operatie of radiotherapiebehandeling niet mogelijk is. Bij de behandeling van baarmoederhalskanker wordt Hycamtin gecombineerd met een ander middel, genaamd cisplatine.

Uw arts zal samen met u bepalen of een Hycamtin-therapie beter is dan verdergaan met uw in eerste instantie voorgeschreven chemotherapie.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- u geeft borstvoeding
- uw bloedcelwaarden zijn te laag. Uw arts zal u vertellen of dit het geval is, gebaseerd op de resultaten van uw laatste bloedonderzoek

**Vertel uw arts** als een van deze situaties op u van toepassing is.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Uw arts moet het volgende weten voordat u dit middel krijgt toegediend:

- of u nier- of leverproblemen heeft. Uw dosis Hycamtin moet mogelijk worden aangepast.
- of u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' hieronder.

- of u van plan bent een kind te verwekken. Zie de rubriek ‘Zwangerschap en borstvoeding’ hieronder.

Vertel uw arts als een van deze situaties op u van toepassing is.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hycamtin nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekocht.

Laat het uw arts weten als u een ander geneesmiddel gaat gebruiken terwijl u met Hycamtin wordt behandeld.

### Zwangerschap en borstvoeding

Hycamtin mag niet aan zwangere vrouwen gegeven worden. Hycamtin kan een baby die verwekt is voor, gedurende of vlak na behandeling schaden. U dient een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken. Vraag uw arts om advies. Probeer niet zwanger te worden totdat uw arts u heeft verteld dat u dit veilig kunt doen.

Mannelijke patiënten die een kind willen verwekken, wordt aangeraden hun arts advies te vragen over gezinsplanning of behandeling. Als uw partner zwanger wordt tijdens de behandeling, vertel dit dan direct uw arts.

Geef geen borstvoeding als u met Hycamtin behandeld wordt. Start pas opnieuw met borstvoeding als de arts u zegt dat het veilig is dit te doen.

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Hycamtin kan u een vermoeid gevoel geven. Als u zich moe of zwak voelt, rijd dan niet en gebruik geen machines.

### Hycamtin bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is. Als uw arts een gewone zoutoplossing gebruikt om Hycamtin te verdunnen, zal de ontvangen dosis natrium groter zijn.

## 3. Hoe gebruikt u dit middel?

De dosis Hycamtin die u krijgt toegediend, is door uw arts berekend op basis van:

- de grootte van uw lichaam (oppervlakte gemeten in vierkante meters)
- de resultaten van bloedonderzoeken die worden uitgevoerd vóór de behandeling
- de ziekte die wordt behandeld.

### De gebruikelijke dosering

- **Eierstokkanker en kleincellige longkanker:** 1,5 mg/vierkante meter lichaamsoppervlakte per dag. U wordt 5 dagen één keer per dag behandeld. Dit behandelingschema wordt normaliter om de 3 weken herhaald.
- **Baarmoederhalskanker:** 0,75 mg/vierkante meter lichaamsoppervlakte per dag. U wordt 3 dagen één keer per dag behandeld. Dit behandelingschema wordt normaliter om de 3 weken herhaald.

**Bij de behandeling van baarmoederhalskanker** wordt Hycamtin gecombineerd met een ander geneesmiddel, genaamd cisplatine. Uw arts zal de juiste dosering van cisplatine bepalen.

De behandeling kan variëren op basis van de resultaten van uw regelmatige bloedonderzoeken.

### Hoe wordt Hycamtin toegediend?

Een arts of verpleegkundige dient u Hycamtin toe via een infusie in uw arm die ongeveer 30 minuten duurt.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Ernstige bijwerkingen: vertel het uw arts

De volgende **zeer vaak voorkomende** bijwerkingen kunnen optreden bij **meer dan 1 op de 10 personen** die behandeld worden met Hycamtin:

- **Tekenen van infectie:** Hycamtin vermindert mogelijk het aantal witte bloedcellen en verlaagt mogelijk uw weerstand tegen infecties. Dit kan zelfs levensbedreigend zijn. Tekenen zijn onder meer:
  - koorts
  - ernstige verslechtering van uw algehele conditie
  - lokale symptomen zoals een zere keel of urinewegproblemen (bijvoorbeeld een branderig gevoel bij het plassen, wat een urineweginfectie kan zijn).
- Incidentele ernstige maagpijn, koorts en mogelijk diarree (zelden met bloed) kunnen tekenen zijn van darmontsteking (colitis).

De volgende **zeldzame** bijwerking kan optreden bij **minder dan 1 op de 1000 personen** die met Hycamtin behandeld worden:

- **Longontsteking (*interstitiële longziekte*):** U loopt het meeste risico als u een longziekte heeft, als uw longen zijn bestraald of als u eerder geneesmiddelen heeft gebruikt die de longen hebben beschadigd. Tekenen zijn onder andere:
  - moeite met ademen
  - hoesten
  - koorts.

**Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u deze symptomen heeft, aangezien opname in een ziekenhuis nodig kan zijn.

### Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij **meer dan 1 op de 10 personen** die met Hycamtin behandeld worden:

- algeheel gevoel van zwakte en vermoeidheid (tijdelijke *bloedarmoede*). In sommige gevallen kunt u een bloedtransfusie nodig hebben
- verhoogde mate van blauwe plekken of bloedingen, veroorzaakt door een afname in het aantal stollende cellen in het bloed. Dit kan leiden tot ernstige bloedingen na relatief klein letsel zoals een klein sneetje. In zeldzame gevallen kan dit zelfs leiden tot ernstiger bloedingen (*hemorragie*). Praat met uw arts voor advies over hoe u het risico op bloedingen kunt minimaliseren
- gewichtsvermindering en verminderde eetlust (anorexia), vermoeidheid, zwakte
- misselijkheid, overgeven (braken), diarree, maagpijn, obstipatie (verstopping)
- ontstekingen en zweren in de mond, op de tong of het tandvlees
- hoge lichaamstemperatuur (koorts)
- haarverlies.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij **minder dan 1 op de 10 personen** die met Hycamtin behandeld worden:

- allergische of *overgevoelighedsreacties* (waaronder uitslag)
- gele huid
- zich niet lekker voelen
- jeuk.

### **Bijwerkingen die zelden voorkomen**

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij **minder dan 1 op de 1000 personen** die met Hycamtin behandeld worden:

- ernstige allergische of *anafylactische* reacties
- zwelling veroorzaakt door ophoping van vloeistof (*angio-oedeem*)
- lichte pijn en ontsteking op de plaats van de injectie
- jeukende uitslag (galbulten).

### **Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak ze voorkomen**

Van sommige bijwerkingen is niet bekend hoe vaak ze voorkomen (bijwerkingen die spontaan zijn gemeld, en op basis van de beschikbare gegevens kan niet worden bepaald hoe vaak ze voorkomen):

- ernstige maagpijn, misselijkheid, braken van bloed, zwarte of bloederige ontlasting (mogelijke symptomen van een gaatje in het maagdarmkanaal)
- zweertjes in de mond, moeite met slikken, buikpijn, misselijkheid, overgeven, diarree, bloederige ontlasting (mogelijke klachten en symptomen van ontsteking van het slijmvlies van de mond, maag en/of darm).

**Als u wordt behandeld voor baarmoederhalskanker** kunt u extra bijwerkingen krijgen van cisplatine, het geneesmiddel dat u krijgt naast Hycamtin. Die bijwerkingen worden beschreven in de bijsluiter van cisplatine.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Na opening dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product na opening niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Indien reconstitutie en verdunning onder strikt aseptische condities plaatsvindt (bijv. in een LAF-kast) dient het product binnen 24 uur te worden gebruikt (d.w.z. de infusie moet binnen die tijd voltooid zijn) indien het na de eerste keer aanprikken van de injectieflacon bij 2 °C - 8 °C wordt bewaard.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is** topotecan. Elke injectieflacon bevat 1 mg of 4 mg topotecan (als hydrochloride).
- **De andere stoffen in dit middel zijn:** wijnsteenzuur (E334), mannitol (E421), zoutzuur (E507), natriumhydroxide.

### Hoe ziet Hycamtin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hycamtin is een poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Het is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 of 5 glazen injectieflacons; elke injectieflacon bevat 1 mg of 4 mg topotecan.

Het poeder dient eerst te worden opgelost en dan te worden verdund voor toediening.

Na oplossen volgens de gebruiksaanwijzing in deze bijsluiter bevat de oplossing 1 mg topotecan per ml.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenië

### Fabrikant

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanje

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nürnberg

Duitsland

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Italië

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**България**

КЧТ Сандоз България  
Тел.: +359 2 970 47 47

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-140 00, Praha 4  
Tel: +420 225 775 111  
office.cz@sandoz.com

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 908-0  
[service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE – 11312 Tallinn  
Tel: +372 6652405

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d  
Branch Office Lithuania  
Seimyniskiu 3A  
LT – 09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Bartók Béla út 43-47  
H-1114 Budapest  
Tel: +36 1 430 2890  
Info.hungary@sandoz.com

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +356 21222872

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 (0)36 5241600  
info.sandoz-nl@sandoz.com

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: +45 6395 1000  
[info.norge@sandoz.com](mailto:info.norge@sandoz.com)

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43(0)1 86659-0

**España**

Bexal Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10 000 Zagreb  
Tel : +385 1 235 3111  
upit.croatia@sandoz.com

**Ireland**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kaupmaannahöfn S  
Danmörk  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: +39 02 96 54 1  
regaff.italy@sandoz.com

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
02 672 Warszawa  
Tel.: +48 22 209 7000  
maintenance.pl@sandoz.com

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E  
Taguspark  
P-2740-255 Porto Salvo  
Tel: +351 21 196 40 42  
[regaff.portugal@sandoz.com](mailto:regaff.portugal@sandoz.com)

**România**

Sandoz S.R.L.  
Strada Livezeni Nr. 7a  
540472 Târgu Mureş  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: +386 1 580 21 11  
Info.lek@sandoz.com

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Žižkova 22B  
811 02 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600  
sk.regulatory@sandoz.com

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S  
Tanska  
Puh: + 358 010 6133 400  
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamn S  
Danmark  
Tel: +45 6395 1000  
info.sverige@sandoz.com



**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
K.Valdemāra 33 – 29  
LV-1010 Rīga  
Tel: +371 67892006

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +43 5338 2000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

### **Instructies over reconstitutie, bewaren en verwijdering van Hycamtin**

#### **Reconstitutie**

**Hycamtin 1 mg poeder** voor concentraat voor oplossing voor infusie moet worden gereconstitueerd met 1,1 ml water voor injecties om 1 mg topotecan per ml te verkrijgen.

**Hycamtin 4 mg poeder** voor concentraat voor oplossing voor infusie moet worden gereconstitueerd met 4 ml water voor injecties om 1 mg topotecan per ml te verkrijgen.

**Verdere verdunning is vereist.** Het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing moet worden verdund met **ofwel** 0,9% g/v natriumchlorideoplossing voor infusie **ofwel** 5% g/v glucoseoplossing voor infusie tot een uiteindelijke concentratie van tussen 25 en 50 microgram/ml.

#### **Bewaren van de bereide oplossing**

Het product dient onmiddellijk te worden gebruikt nadat het is bereid voor infusie. Indien reconstitutie onder strikt aseptische condities wordt uitgevoerd, dient de infusie van Hycamtin voltooid te worden binnen 12 uur indien bij kamertemperatuur bewaard (of binnen 24 uur indien bij 2-8 °C bewaard).

#### **Verwerking en verwijdering**

De normale procedures voor juiste verwerking en afvoer van antitumorgeneesmiddelen moeten in acht worden genomen:

- het personeel moet zijn opgeleid om het geneesmiddel te reconstitueren
- zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten
- personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie, dient beschermende kleding te dragen, inclusief masker, bril en handschoenen
- alle materialen die nodig zijn voor toediening of reiniging, inclusief handschoenen, moeten in een wegwerpzak voor hoogrisicoafval worden gedaan voor verbranding bij hoge temperaturen
- onvoorziene aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Hycamtin 0,25 mg harde capsules**

### **Hycamtin 1 mg harde capsules**

topotecan

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Hycamtin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Hycamtin en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Hycamtin helpt met het vernietigen van tumoren.

**Hycamtin-capsules worden gebruikt voor de behandeling van kleincellige longkanker, die is teruggekomen na chemotherapie.**

Uw arts zal samen met u bepalen of een Hycamtin-therapie beter is dan verdergaan met uw in eerste instantie voorgeschreven chemotherapie.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- u geeft borstvoeding
- uw bloedcelwaarden zijn te laag. Uw arts zal u vertellen of dit het geval is, gebaseerd op de resultaten van uw laatste bloedonderzoek

**Vertel uw arts** als een van deze situaties op u van toepassing is.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Uw arts moet het volgende weten voordat u dit middel gebruikt:

- **of u nier- of leverproblemen heeft.** Uw dosis Hycamtin moet mogelijk worden aangepast.
- of u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' hieronder.
- **of u van plan bent** een kind te verwekken. Zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' hieronder.

**Vertel uw arts** als een van deze situaties op u van toepassing is.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Hycamtin nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekocht.

Er is een grotere kans dat u bijwerkingen krijgt als u ook behandeld wordt met cyclosporine A. U zult vaker worden gecontroleerd als u deze beide geneesmiddelen neemt.

Laat het uw arts weten als u een ander geneesmiddel gaat gebruiken terwijl u met Hycamtin wordt behandeld.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Hycamtin mag niet aan zwangere vrouwen gegeven worden. Hycamtin kan een baby, die verwekt is voor, gedurende of vlak na behandeling, schaden. U dient een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken. Vraag uw arts om advies. Probeer niet zwanger te worden totdat uw arts u heeft verteld dat u dit veilig kunt doen.

Mannelijke patiënten, die een kind willen verwekken, wordt aangeraden hun arts advies te vragen over gezinsplanning of behandeling. Als uw partner zwanger wordt tijdens de behandeling, vertel dit dan direct uw arts.

Geef geen borstvoeding als u met Hycamtin behandeld wordt. Start pas opnieuw met borstvoeding als de arts u zegt dat het veilig is dit te doen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Hycamtin kan u een vermoeid gevoel geven. Als u zich moe of zwak voelt, rijd dan niet en gebruik geen machines.

### **Hycamtin bevat ethanol**

Dit geneesmiddel bevat een kleine hoeveelheid ethanol (alcohol).

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De capsule(s) moet(en) heel worden doorgeslikt en mogen niet worden stukgekauwd, verpulverd of gesplitst.

De dosering (en het aantal capsules) Hycamtin die u krijgt voorgeschreven, is door uw arts berekend op basis van:

- de grootte van uw lichaam (oppervlakte gemeten in vierkante meters)
- de resultaten van bloedonderzoeken die worden uitgevoerd vóór de behandeling

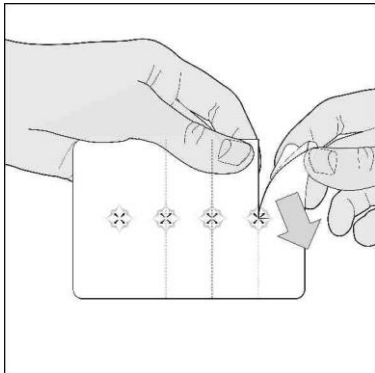
Het voorgeschreven aantal capsules moet in zijn geheel worden doorgeslikt, eenmaal per dag, gedurende vijf dagen.

**Hycamtin-capsules mogen niet worden geopend of verpulverd.** Als er een gaatje in de capsules zit of als ze lekken, moet u onmiddellijk grondig uw handen wassen met water en zeep. Als u de inhoud van de capsule in uw ogen krijgt, was ze dan onmiddellijk met zachtjes stromend water gedurende ten minste 15 minuten. Raadpleeg uw arts als u het in uw ogen heeft gekregen of als uw huid ermee in aanraking is gekomen.

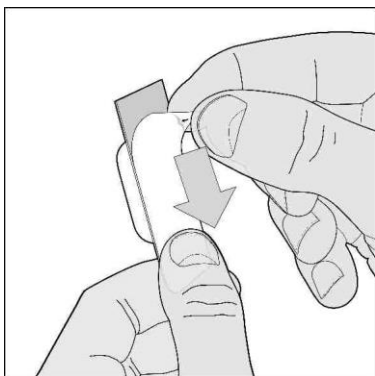
### **Uitnemen van een capsule**

Deze capsules worden geleverd in een speciale verpakking zodat kinderen ze er niet uit kunnen pakken.

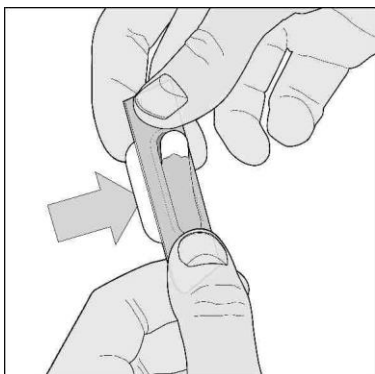
1. **Scheur een capsuleverpakking af:** scheur langs de geperforeerde lijn om één capsuleverpakking van de strip los te maken.



2. **Trek de achterlaag eraf:** begin bij de gekleurde hoek, til deze op en trek de achterlaag van de verpakking af.



3. **Duw de capsule eruit:** duw voorzichtig een punt van de capsule door de folielaag.



### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Vertel het onmiddellijk uw arts of apotheker en vraag om advies als u te veel capsules heeft ingenomen of als een kind per ongeluk het medicijn heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis in op de geplande tijd.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Ernstige bijwerkingen: vertel het uw arts**

De volgende zeer vaak voorkomende bijwerkingen kunnen optreden bij **meer dan 1 op de 10 personen** die behandeld worden met Hycamtin:

- **Tekenen van infectie:** Hycamtin vermindert mogelijk het aantal witte bloedcellen en verlaagt mogelijk uw weerstand tegen infecties. Dit kan zelfs levensbedreigend zijn. Tekenen zijn onder meer:
  - koorts
  - ernstige verslechtering van uw algehele conditie
  - lokale symptomen zoals een zere keel of urinewegproblemen (bijvoorbeeld een branderig gevoel bij het plassen, wat een urineweg infectie kan zijn)
- **Diarree.** Dit kan ernstig zijn. Als u meer dan drie maal per dag diarree heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- Incidentele ernstige maagpijn, koorts en mogelijk diarree (zelden met bloed) kunnen tekenen zijn van darmontsteking (colitis).

De volgende **zeldzame** bijwerking kan optreden bij **minder dan 1 op de 1000 personen** die met Hycamtin behandeld worden:

- **Longontsteking** (*interstitiële longziekte*): u loopt het meeste risico als u een longziekte heeft, als uw longen zijn bestraald of als u eerder geneesmiddelen heeft gebruikt die de longen hebben beschadigd. Tekenen zijn onder meer:
  - moeite met ademen
  - hoesten
  - koorts.

**Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u deze symptomen heeft, aangezien opname in een ziekenhuis nodig kan zijn.

##### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij **meer dan 1 op de 10 personen** die met Hycamtin behandeld worden:

- algeheel gevoel van zwakte en vermoeidheid (tijdelijke *bloedarmoede*). In sommige gevallen kunt u een bloedtransfusie nodig hebben
- verhoogde mate van blauwe plekken of bloedingen, veroorzaakt door een afname in het aantal stollende cellen in het bloed. Dit kan leiden tot ernstige bloedingen na relatief klein letsel zoals een klein sneetje. In zeldzame gevallen kan dit zelfs leiden tot ernstiger bloedingen (hemorragie). Praat met uw arts voor advies over hoe u het risico op bloedingen kunt minimaliseren
- gewichtsvermindering en verminderde eetlust (*anorexia*), vermoeidheid, zwakte.
- misselijkheid, overgeven (braken)
- haarverlies.

##### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij **minder dan 1 op de 10 personen** die met Hycamtin behandeld worden:

- allergische of *overgevoeligheidsreacties* (waaronder uitslag)
- ontstekingen en zweren in de mond, op de tong of het tandvlees
- hoge lichaamstemperatuur (koorts)

- maagpijn, obstipatie (verstopping), indigestie
- zich niet lekker voelen
- jeuk.

#### **Soms voorkomende bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij **minder dan 1 op de 100 personen** die met Hycamtin behandeld worden.

- gele huid.

#### **Bijwerkingen die zelden voorkomen**

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij **minder dan 1 op de 1000 personen** die met Hycamtin behandeld worden:

- ernstige allergische of *anafylactische* reacties
- zwelling veroorzaakt door ophoping van vloeistof (*angio-oedeem*)
- jeukende uitslag (of galbulten).

#### **Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe vaak ze voorkomen**

Van sommige bijwerkingen is niet bekend hoe vaak ze voorkomen (bijwerkingen die spontaan zijn gemeld, en op basis van de beschikbare gegevens kan niet worden bepaald hoe vaak ze voorkomen):

- ernstige maagpijn, misselijkheid, braken van bloed, zwarte of bloederige ontlasting (mogelijke symptomen van een gaatje in het maagdarmkanaal)
- zweertjes in de mond, moeite met slikken, buikpijn, misselijkheid, overgeven, diarree, bloederige ontlasting (mogelijke klachten en symptomen van ontsteking van het slijmvlies van de mond, maag en/of darm).

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos.

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is** topotecan. Elke capsule bevat 0,25 mg of 1 mg topotecan (als hydrochloride).
- **De andere stoffen zijn:** gehydrogeneerde plantaardige olie, glycerinemonostearaat, gelatine, titaniumdioxide (E171) en alleen voor de 1 mg capsules: rood ijzeroxide (E172). De capsules zijn bedrukt met zwarte inkt, met zwart ijzeroxide (E172), schellak, watervrij ethanol, propyleenglycol, isopropylalcohol, butanol, geconcentreerde ammoniakoplossing en kaliumhydroxide.

### Hoe ziet Hycamtin eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hycamtin 0,25 mg capsules zijn wit tot geelachtig wit en bedrukt met 'HYCAMTIN' en '0,25 mg'

Hycamtin 1 mg capsules zijn roze en bedrukt met 'HYCAMTIN' en '1 mg'

Hycamtin capsules van 0,25 mg en 1 mg zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 10 capsules.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenië

### Fabrikant

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanje

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Duitsland

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.  
Strada Provinciale Asolana 90  
43056 San Polo di Torrile  
Parma  
Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d  
Branch Office Lithuania  
Seimyniskiu 3A  
LT – 09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636 037



**България**

КЧТ Сандоз България  
Тел.: +359 2 970 47 47

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-140 00, Praha 4  
Tel: +420 225 775 111  
[office.cz@sandoz.com](mailto:office.cz@sandoz.com)

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Tlf: +45 6395 1000  
[info.danmark@sandoz.com](mailto:info.danmark@sandoz.com)

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 908-0  
[service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE – 11312 Tallinn  
Tel: +372 6652405

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Bexal Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
Tel: +34 900 456 856

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Bartók Béla út 43-47  
H-1114 Budapest  
Tel: +36 1 430 2890  
[Info.hungary@sandoz.com](mailto:Info.hungary@sandoz.com)

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +356 21222872

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 (0)36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto:info.sandoz-nl@sandoz.com)

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: +45 6395 1000  
[info.norge@sandoz.com](mailto:info.norge@sandoz.com)

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43(0)1 86659-0

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
02 672 Warszawa  
Tel.: +48 22 209 7000  
[maintenance.pl@sandoz.com](mailto:maintenance.pl@sandoz.com)

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10 000 Zagreb  
Tel : +385 1 235 3111  
upit.croatia@sandoz.com

**Ireland**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenia

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kaupmaannahöfn S  
Danmörk  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: +39 02 96 54 1  
regaff.italy@sandoz.com

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
K.Valdemāra 33 – 29  
LV-1010 Rīga  
Tel: +371 67892006

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E  
Taguspark  
P-2740–255 Porto Salvo  
Tel: +351 21 196 40 42  
[regaff.portugal@sandoz.com](mailto:regaff.portugal@sandoz.com)

**România**

Sandoz S.R.L.  
Strada Livezeni Nr. 7a  
540472 Târgu Mureş  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: +386 1 580 21 11  
Info.lek@sandoz.com

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Žižkova 22B  
811 02 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600  
sk.regulatory@sandoz.com

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S  
Tanska  
Puh: + 358 010 6133 400  
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Köpenhamn S  
Danmark  
Tel: +45 6395 1000  
info.sverige@sandoz.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +43 5338 2000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.