

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Potactasol 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Potactasol 4 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Potactasol 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).
Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat, 1 mg topotecan.

Hulpstof met bekend effect
Elke injectieflacon bevat 0,52 mg (0,0225 mmol) natrium.

Potactasol 4 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon bevat 4 mg topotecan (als hydrochloride).
Na reconstitutie bevat 1 ml concentraat, 1 mg topotecan.
Hulpstof met bekend effect
Elke injectieflacon bevat 2,07 mg natrium (0,09 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Geel gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Topotecan monotherapie wordt toegepast bij de behandeling van:

- patiënten met gemetastaseerd ovariumcarcinoom indien eerstelijns therapie of daaropvolgende behandelingen niet aanslaan
- patiënten met recidiverend kleincellig longcarcinoom (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 voorschriftinformatie voor cisplatine te worden geraadpleegd.

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

Ovariumcarcinoom en kleincellig longcarcinoom

Beginndosis

De aanbevolen dosis topotecan is vijf dagen achtereenvolgens $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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).

Vervolg doses

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

De standaard oncologische behandeling voor neutropenie is topotecan toedienen in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. G-CSF) of de dosis verminderen om de neutrofielenconcentratie in stand te houden.

Indien ervoor wordt gekozen om de dosis te verminderen 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 patiënten bij wie de behandeling werd uitgesteld vanwege neutropenie, moet de dosis verlaagd worden met $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ tot $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (indien nodig verder 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 dosis was teruggebracht tot $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ en verdere verlaging noodzakelijk was om de bijwerkingen onder controle te houden.

Cervixcarcinoom

Beginndosis

De aanbevolen dosis 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 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 voor zes kuren voortgezet of tot progressie van de ziekte.

Vervolg doses

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 ≥ 9 g/dl is (na transfusie indien nodig).

De standaard oncologische behandeling voor neutropenie is topotecan toedienen in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. G-CSF) of de dosis verminderen om de neutrofielenconcentratie in stand te houden.

Indien er wordt gekozen om de dosis te verminderen 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 patiënten bij wie de behandeling werd uitgesteld vanwege neutropenie, moet de dosis verlaagd worden met 20% tot $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ voor daaropvolgende kuren (of vervolgens verlagen tot $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ indien nodig)

De dosering moet op soortgelijke wijze worden verminderd indien de trombocytentelling lager wordt dan $25 \times 10^9/l$.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Monotherapie (ovariumcarcinoom en kleincellig longcarcinoom)

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

Beperkte gegevens duiden er op dat de dosis verlaagd moet worden bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met ovariumcarcinoom of kleincellig longcarcinoom en een creatinineklaring van $20 - 39 \text{ ml/min}$ is de aanbevolen monotherapie-dosering topotecan $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Combinatietherapie (cervixcarcinoom)

Bij klinisch onderzoek met topotecan in combinatie met cisplatine voor de behandeling van cervixcarcinoom werd uitsluitend een behandeling geïnitieerd bij patiënten met een serumcreatinine lager dan of gelijk aan $1,5 \text{ mg/dl}$. Indien tijdens combinatietherapie met topotecan/cisplatine de serumcreatininespiegel hoger is dan $1,5 \text{ mg/dl}$, 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 cervixcarcinoom indien met het gebruik van cisplatine wordt gestopt.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is een klein aantal patiënten met een verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen $1,5$ en 10 mg/dl) om de drie weken behandeld met intraveneus topotecan $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ 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 een ernstig verminderde leverfunctie (serumbilirubine $\geq 10 \text{ mg/dl}$) als gevolg van cirrose. Het wordt afgeraden om topotecan bij deze patiëntengroep te gebruiken (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Potactasol is voor intraveneuze infusie na reconstitutie en verdunning. Het moet voorafgaand aan gebruik worden gereconstitueerd en verder verdund (zie rubriek 6.6).

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel moeten worden uitgevoerd door geschoold personeel. De bereiding moet worden uitgevoerd in een daarvoor aangewezen ruimte onder aseptische omstandigheden.

Adequate beschermende wegwerphandschoenen, veiligheidsbril, overschort en masker moeten worden gedragen. Voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen om te vermijden dat het geneesmiddel toevallig in contact komt met de ogen. Bij contact met de ogen, spoelen met een grote hoeveelheid water. Laat de ogen vervolgens onderzoeken door een arts. Bij huidcontact, was het getroffen gebied grondig met een grote hoeveelheid water. Was altijd de handen na het verwijderen van de handschoenen. Zie rubriek 6.6.

Zwanger personeel mag het cytotoxische preparaat niet hanteren.

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 leidend tot sepsis veroorzaken. 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 meldingen van interstitiële longaandoeningen (ILD), waarvan sommige fataal zijn gebleken (zie rubriek 4.8). Onderliggende risicofactoren omvatten een geschiedenis van ILD, pulmonale fibrose, longcarcinoom, blootstelling van de thorax aan straling en het gebruik van pneumotoxische stoffen en/of koloniestimulerende factoren. Patiënten moeten worden gecontroleerd op pulmonale symptomen die wijzen op (ILD) (bijv. hoesten, koorts, dyspneu en/of hypoxie), en de behandeling met topotecan moet worden gestaakt als er 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 Potactasol, 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 niet voldoende ervaring met het gebruik van topotecan bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine klaring $< 20 \text{ ml/min}$) of ernstige leverfunctiestoornissen (serum bilirubine $\geq 10 \text{ mg/dl}$) 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 een verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) om de drie weken behandeld met intraveneus topotecan 1,5 mg/m²/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).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

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 corticosteroïden 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 doses 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 5 van de topotecan dosering. Indien cisplatine ofwel carboplatine wordt gegeven op dag 1 van de topotecan dosering, moet om de verdraagbaarheid 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/m²/dag gedurende 5 opeenvolgende dagen) en cisplatine (60 mg/m²/dag op dag 1) werden toegediend bij 13 patiënten met ovariumcarcinoom, werd een lichte stijging van de AUC (12%, n = 9) en de C_{max} (23%, n = 11) opgemerkt op dag 5. Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat deze stijging klinisch significant 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 moeten gebruiken.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met topotecan en tot 6 maanden na de beëindiging van de behandeling.

Mannen wordt aanbevolen om effectieve anticonceptie te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens het gebruik van topotecan en tot 3 maanden na de beëindiging van de behandeling.

Zwangerschap

Indien topotecan wordt gebruikt gedurende een zwangerschap, of de patiënt wordt zwanger gedurende de behandeling moet de patiënt gewaarschuwd worden voor de potentiële risico's 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 stop worden gezet.

Vruchtbaarheid

In reproductieve toxiciteitsstudies bij ratten zijn er geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid zijn waargenomen (zie rubriek 5.3). Echter, zoals bij andere cytotoxische geneesmiddelen, is topotecan genotoxisch en kan een effect op de vruchtbaarheid, met inbegrip van de mannelijke vruchtbaarheid, 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 besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

In studies ter bepaling van de dosis bij 523 patiënten met recidiverend ovariumcarcinoom en 631 patiënten met recidiverend kleincellig longcarcinoom, 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 cervixcarcinoom 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 topotecan monotherapie maar hoger dan met alleen cisplatine.

Aanvullende 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 voorvallen). Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en onbekende (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

<i>Zeer vaak:</i>	infecties
<i>Vaak:</i>	sepsis ¹

Bloedvataandoeningen

<i>Zeer vaak:</i>	febriële neutropenie
	neutropenie (zie Maagdarmsstelselaandoeningen)
	trombocytopenie
	anemie
	leukopenie

Vaak: pancytopenie

Niet bekend: ernstige bloedingen (in verband gebracht met trombocytopenie)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: overgevoeligheidsreacties, inclusief rash

Zelden: anafylactische reactie
angio-oedeem
urticaria

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: anorexia (die ernstig kan zijn)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: interstitiële longziekte (in sommige gevallen fataal)

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, braken en diarree (die alle ernstig kunnen zijn)
obstipatie
buikpijn²
mucositis

Niet bekend: gastro-intestinale perforatie

Lever- en galaandoeningen

Vaak: hyperbilirubinemie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: alopecia

Vaak: pruritus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: koorts
asthenie
vermoeidheid

Vaak: malaise

Zeer zelden: extravasatie³

Niet bekend: slijmvliesontsteking

¹ Er zijn bij patiënten die met topotecan zijn behandeld, fatale gevallen van sepsis gemeld (zie rubriek 4.4).

² Er is melding gemaakt van neutropene colitis, inclusief fatale neutropene colitis, als complicatie van door topotecan veroorzaakte neutropenie (zie rubriek 4.4).

³ 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 optreden zoals hieronder vermeld, geven de gerapporteerde bijwerkingen weer die gerelateerd of mogelijk gerelateerd zijn aan de topotecan therapie.

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 -in klinische trials - behandelde patiënten (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 trombocyten 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 trombocyten-transfusie 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

Overdoses zijn gemeld bij patiënten die worden behandeld met intraveneuze topotecan (tot het 10-voudige van de aanbevolen dosis) en topotecancapsules (tot het 5-voudige van de aanbevolen dosis). De klachten en symptomen waargenomen na overdosering waren consistent met de bekende bijwerkingen

van topotecan (zie rubriek 4.8). De primaire complicaties van overdosering zijn beenmergsuppressie en mucositis. Bovendien zijn verhoogde leverenzymen gemeld met overgedoseerde intraveneuze topotecan.

Er is geen antidotum voor overdosering met topotecan bekend. Verdere behandeling dient te zijn zoals klinisch aangeven of, indien beschikbaar, zoals aanbevolen door de nationale antigifcentrum.

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 eiwit-coderende enkelvoudige strengen van het DNA.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Recidiverend ovariumcarcinoom

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, voltooide 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 de totale overleving in vergelijking met de groep met OOZ alleen (logrank p = 0,0104). De

niet-gecorrigeerde hazardratio voor de groep met oraal topotecan plus OÖZ vergeleken met de groep met alleen OÖZ was 0,64 (95%-BI: 0,45, 0,90). De mediane overleving bij patiënten behandeld met oraal topotecan plus OÖZ 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 OÖZ 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 OÖZ.

Eén fase II-onderzoek (studie 065) en één fase III-onderzoek (studie 396) werden uitgevoerd om de werkzaamheid van oraal toegediende topotecan vergeleken met intraveneus toegediende topotecan te evalueren bij patiënten met recidief ≥ 90 dagen na afloop van één voorafgaande behandeling met chemotherapie (zie tabel 1). Orale en intraveneuze topotecan waren geassocieerd met gelijksoortige symptoom palliatie bij patiënten met een recidief gevoelige kleincellig longcarcinoom in de patiënt zelfrapporten over een niet-geblindeerde symptoomschaal beoordeling in elk van deze twee studies.

Tabel 1. Samenvatting van overleving, responspercentage en tijd tot progressie bij KCLK-patiënten die behandeld werden met orale of intraveneuze topotecan

	Studie 065		Studie 396	
	Orale topotecan	Intraveneuze topotecan	Orale topotecan	Intraveneuze topotecan
	(n = 52)	(n = 54)	(n = 153)	(n = 151)
Mediane overleving (weken)	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)	
Responspercentage (%)	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)
Vershil in responspercentage (95%-BI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediane tijd tot progressie (weken)	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.

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 topotecan en 18,3% voor de CAV groep. De mediale tijd tot progressie was in de twee groepen vergelijkbaar (respectievelijk 13,3 weken en 12,3 weken). De mediale 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 kleincellig longcarcinoomprogramma [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 responseaantallen 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 waar 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 interim-analyses (Log-rank p = 0,033).

Tabel 2. Onderzoeksresultaten onderzoek GOG-0179

ITT populatie		
	Cisplatine 50 mg/m ² op dag 1, elke 21 dagen.	Cisplatine 50 mg/m ² op dag 1 + Topotecan 0,75 mg/m ² op dag 1-3, elke 21 dagen
Overleving (maanden)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaan (95%-BI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazardratio (95%-BI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-waarde	0,033	
Patiënten zonder voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine		
	Cisplatine	Topotecan/Cisplatine
Overleving (maanden)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaan (95%-BI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazardratio (95%-BI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patiënten met voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine		
	Cisplatine	Topotecan/Cisplatine
Overleving (maanden)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaan (95%-BI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazardratio (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 in de kinderopulatie, maar er zijn alleen beperkte gegevens m.b.t. de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar.

In een open-label onderzoek bij kinderen (n = 108, leeftijdscategorie: kinderen tot 16 jaar) met herhaalde of progressieve solide tumoren, werd topotecan als begin dosering van 2,0 mg/m² gegeven als een 30 minuten durende infusie voor 5 dagen, herhaald elke 3 weken gedurende 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 werd gezien bij volwassenen. In dit onderzoek kregen 46 (43%) patiënten G-CSF verdeeld over 192 (42,1%) kuren; 65 (60%) kregen transfusies met erytrocytenconcentraat en

50 (46%) trombocyten over 139 en 159 kuren (30,5% en 34,9%) respectievelijk. Gebaseerd op dosisbeperkende toxiciteit van myelosuppressie was de maximale verdraagbare dosis (MTD) vastgesteld op 2,0 mg/m²/dag met G-CSF en 1,4 mg/m²/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/m² via infusie gedurende 30 minuten per dag over een periode van 5 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 distributievolume, ongeveer 132 l, (SD 57), en een relatief korte halfwaardetijd van 2-3 uur. Bij vergelijking van farmacokinetische parameters werd voor de periode van 5 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 met herhaalde dagelijkse dosering en er is geen bewijs van een verandering in de farmacokinetiek na meervoudige dosis. Preklinische studies geven aan dat de plasma-eiwitbinding van topotecan 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 < 10% via het metabolisme. Een N-desmethylmetaboliet die een vergelijkbare of lagere activiteit heeft dan de ouder in een celgebaseerde analyse, werd aangetroffen in de urine, plasma en feces. De gemiddelde metaboliet:parent-AUC-ratio bedroeg < 10% voor zowel totale topotecan als topotecan lacton. Een O-glucuronidatiemetaboliet 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-desmethylmetaboliet gemiddeld voor 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 humane levermicrosomen wijzen op vorming van kleine hoeveelheden N-gedemethyleerd topotecan. Zowel bij de mens als bij dieren werd een significante proportie van de dosis (in het algemeen 20-60%) in de urine uitgescheiden als topotecan of de open-ringvorm.

Topotecan remde *in vitro* de humane P450-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A of CYP4A niet en remde evenmin 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/m² vergeleken met 21,3 l/h/m² [n = 9] (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

De plasmaklaring bij patiënten met een leverfunctiestoornis (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 distributievolume werd niet waargenomen. De plasmaklaring van het totaal aan topotecan (zowel actieve- als inactieve vorm) bij patiënten met een leverfunctiestoornis daalde met slechts 10% ten opzichte van de controlegroep patiënten.

Verminderde nierfunctie

De plasmaklaring bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring 41-60 ml/min) daalde tot ongeveer 67% vergeleken met de controlegroep patiënten. Het distributievolume was licht verlaagd en daardoor steeg de halfwaardetijd met slechts 14%. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis 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 bleek dat een aantal factoren zoals leeftijd, gewicht en ascites geen significant effect had op de klaring van de totale topotecan (actieve en inactieve vorm).

Pediatrische patiënten

In twee onderzoeken werd de farmacokinetiek van topotecan als een 30 minuten durende infusie gedurende 5 dagen gegeven, geëvalueerd. Het ene onderzoek omvatte een doseringsbereik van 1,4 tot 2,4 mg/m² bij kinderen (leeftijd van 2 tot 12 jaar, n = 18), adolescenten (leeftijd 12 tot 16 jaar, n = 9) en jong volwassenen (leeftijd 16 tot 21 jaar, n = 9) met refractaire solide tumoren. Het tweede onderzoek omvatte een doseringsbereik van 2,0 tot 5,2 mg/m² bij kinderen (n = 8), adolescenten (n = 3) en jong volwassenen (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 zo beperkt dat geen definitieve conclusie kan worden getrokken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Als gevolg van het werkingsmechanisme is topotecan *in vitro* genotoxisch voor zoogdiercellen (lymfocytcellen 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 er geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gezien, wel werd er bij vrouwen superovulatie en licht verhoogd pre-implantatie verlies waargenomen.

Het carcinogene potentieel van topotecan is niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Wijnsteenzuur (E334)
Natriumhydroxyde
Zoutzuur (E507)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons

4 jaar.

Bereide en verdunde oplossingen

De chemische en fysische stabiliteit van het concentraat is aangetoond voor 24 uur bij $25 \pm 2^\circ\text{C}$, bij normaal licht en gedurende 24 uur bij 2°C tot 8°C wanneer beschermd tegen licht.

De chemische en fysische stabiliteit van de verkregen oplossing **na verdunning** van het concentraat in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie is aangetoond gedurende 4 uur bij $25 \pm 2^\circ\text{C}$, in normale lichtomstandigheden, de geteste concentraten zijn opgeslagen bij $25 \pm 2^\circ\text{C}$ voor 12 uur en respectievelijk 24 uur na reconstitutie en vervolgens verdund.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt worden.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken zouden deze niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C mogen zijn, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Potactasol 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

De type I kleurloze glazen injectieflacon (5 ml) met grijze broombutylrubberen stop en aluminium verzegeling met plastic flip-off dop bevat 1 mg topotecan.

Potactasol 4 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Type I kleurloze glazen injectieflacons (8 ml) met grijze broombutylrubberen stop en aluminium verzegeling met plastic flip-off dop bevat 4 mg topotecan.

Injectieflacon is mogelijk verpakt met beschermende buitenlaag.

Potactasol is beschikbaar in doosjes die 1 injectieflacon bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Potactasol 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Potactasol 1 mg injectieflacons moeten worden gereconstitueerd met 1,1 ml water voor injecties. Het heldere concentraat is lichtgeel en levert de gereconstitueerde de licht gele oplossing 1 mg per ml topotecan, aangezien Potactasol een overmaat van 10% bevat.

Verdere verdunning van de gereconstitueerde vloeistof tot het gewenste volume met ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% w/v glucose is vereist om een uiteindelijke concentratie tussen 25 en 50 microgram/ml te verkrijgen.

Potactasol 4 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Potactasol 4 mg injectieflacons moeten worden gereconstitueerd met 4 ml water voor injecties. Het heldere concentraat is lichtgeel en levert de lichtgele oplossing 1 mg per ml topotecan.

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 concentratie tussen 25 en 50 microgram/ml te verkrijgen.

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

- het personeel moet zijn opgeleid om het geneesmiddel te reconstitueren en te verdunnen;
- zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten;
- personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie en verdunning, 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 gebracht voor verbranding bij hoge temperaturen.

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
IJsland

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

Potactasol 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
EU/1/10/660/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 januari 2011
Datum van de laatste herziening: 5 oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) 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. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
011171 Bucharest
Roemenië

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 voor dit geneesmiddel 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)**

Niet van toepassing

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen buitendoos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Potactasol 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
topotecan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).
Na reconstitutie, bevat 1 ml concentraat 1 mg topotecan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat mannitol (E421), wijnsteenzuur (E334), zoutzuur (E507) en natriumhydroxyde.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 x 1 mg injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik als infusie, na reconstitutie en verdunning.

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

Cytotoxisch, speciale behandeling (zie bijsluiter).
Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/10/660/001

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 TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

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

Potactasol 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
topotecan
i.v.

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

6. OVERIGE

Cytotoxisch

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen buitendoos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Potactasol 4 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
topotecan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke flacon bevat 4 mg topotecan (als hydrochloride).
Na reconstitutie, bevat 1 ml concentraat 1 mg topotecan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat mannitol (E421), wijnsteenzuur (E334), zoutzuur (E507) en natriumhydroxyde
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 x 4 mg flacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik als infusie, na reconstitutie en verdunning.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch, speciale behandeling (zie bijsluiter).
Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/10/660/002

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 TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Potactasol 4 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
topotecan
i.v.

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

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Potactasol 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Potactasol 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 of verpleegkundige.
- 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 verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Potactasol 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 Potactasol en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Potactasol bevat de werkzame stof topotecan die helpt met het vernietigen van tumoren.

Potactasol 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. In dit geval is de behandeling van Potactasol gecombineerd met een ander middel, cisplatine.

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.
- als u borstvoeding geeft.
- als uw bloedcelwaarden te laag zijn. Uw arts zal u vertellen of dit het geval is, gebaseerd op de resultaten van uw laatste bloedonderzoek.

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u nierproblemen heeft. Uw dosis Potactasol moet mogelijk worden aangepast. Potactasol wordt niet aanbevolen in geval van ernstige nierproblemen;
- als u leverproblemen heeft. Potactasol wordt niet aanbevolen in geval van ernstige leverproblemen;
- als u lijdt aan een longontsteking met symptomen, zoals hoest, koorts en problemen met de ademhaling, zie ook rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".

Potactasol kan leiden tot een daling van het aantal bloedstolling cellen (trombocyten). Dit kan leiden tot ernstig bloeden uit relatief klein letsel zoals een kleine snee. Het kan zelden leiden tot een meer ernstige bloeden (hemorragie). Vraag uw arts voor advies over hoe het risico van het bloeden te minimaliseren

De incidentie van bijwerkingen is meer frequent bij patiënten die een slechte algemene gezondheid hebben. De arts zal de uw algemene gezondheidstoestand gedurende de behandeling evalueren en u moet uw arts vertellen in het geval u koorts of een infectie heeft of u in sommige opzichten onwel voelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De ervaring bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is beperkt en behandeling wordt daarom niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Potactasol nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Potactasol mag niet gebruikt worden door zwangere vrouwen tenzij strikt noodzakelijk. Indien u wel zwanger wordt, vertel dit dan direct uw arts.

U dient geschikte anticonceptie te gebruiken terwijl u wordt behandeld met Potactasol en tot 6 maanden na beëindiging van de behandeling. Vraag uw arts om advies.

Mannen wordt aangeraden om geschikte anticonceptie te gebruiken en geen kind te verwekken terwijl ze Potactasol gebruiken en tot 3 maanden na beëindiging van de behandeling. Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid moeten hun arts vragen om begeleiding wat betreft hun vruchtbaarheid en gezinsuitbreidingsmogelijkheden voorafgaand aan de start van de behandeling.

Geef geen borstvoeding als u met Potactasol behandeld wordt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Potactasol kan u een vermoeid gevoel geven. Als u zich moe of zwak voelt, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen machines.

Potactasol bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen het is in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De dosis Potactasol die u krijgt toegediend is gebaseerd op:

- de ziekte die wordt behandeld,
- de grootte van uw lichaam (m^2),
- de resultaten van bloedonderzoeken die worden uitgevoerd vóór en gedurende de behandeling,
- hoe goed u de behandeling tolereert.

Volwassenen

Eierstokkanker en kleincellige longkanker

De gebruikelijke dosis is 1,5 mg per m^2 lichaamsoppervlak eenmaal daags gedurende 5 dagen. Deze behandeling cyclus zal normaliter worden herhaald om de drie weken.

Baarmoederhalskanker

De gebruikelijke dosering is 0,75 mg per m^2 lichaamsoppervlak eenmaal daags gedurende 3 dagen. Deze behandeling cyclus zal normaliter worden herhaald om de drie weken.

Voor baarmoederhalskanker wordt Potactasol gebruikt samen met een ander antikankergeneesmiddel: cisplatine. Voor meer informatie over cisplatine verwijzen wij u naar de desbetreffende bijsluiter.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Op basis van uw nierfunctie moet uw arts mogelijk uw dosis verminderen.

Hoe wordt Potactasol voorbereid?

Topotecan wordt geleverd als een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Het poeder moet worden opgelost, en vervolgens verder verdund worden vóór toediening.

Hoe wordt Potactasol toegediend?

Een arts of verpleegkundige zal u de juiste dosering Potactasol geven als een infuus. Het (drup) infuus wordt normaal gesproken via een ader in uw arm toegediend gedurende 30 minuten.

Als u te veel Potactasol wordt toegediend

Aangezien dit geneesmiddel door uw arts of verpleegkundige wordt gegeven, is het onwaarschijnlijk dat u te veel wordt toegediend. In het onwaarschijnlijke geval van een overdosis zal uw arts u controleren op bijwerkingen. Vertel uw arts of verpleegkundige als u zich zorgen maakt over de hoeveelheid die u krijgt toegediend van dit geneesmiddel.

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

U moet het uw arts **onmiddellijk** vertellen als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart. Zij kunnen een ziekenhuisopname vereisen en kunnen zelfs levensbedreigend zijn.

- **Infecties** (zeer vaak; kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen), met tekenen zoals:
 - 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 (neutropenische colitis)

Potactasol kan uw vermogen om infecties te bestrijden verminderen.

- **Longontsteking** (zelden; kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 personen), met tekenen zoals:
 - moeite met ademhalen
 - hoesten
 - koorts

Het risico van het ontwikkelen van deze ernstige aandoening (interstitiële longaandoening) is groter als u op dit moment long problemen heeft, of als u straling heeft ontvangen tijdens een eerdere behandeling of geneesmiddelen die invloed hebben op uw longen, zie ook rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel". Deze aandoening kan fataal zijn.

- **Ernstige allergische (anafylactische) reacties** (zelden; kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 personen), met tekenen zoals:
 - zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk, duizeligheid en jeukende huiduitslag.

Overige bijwerkingen van Potactasol zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Algeheel gevoel van zwakte en vermoeidheid, welke symptomen kunnen zijn van een afname van rode bloedcellen (bloedarmoede). In sommige gevallen kunt u een bloedtransfusie nodig hebben.
- Vermindering van het aantal circulerende witte bloedcellen (leukocyten) in het bloed. Abnormaal laag aantal neutrofielen granulocyten (een soort witte bloedcellen) in het bloed, met of zonder koorts.
- Verhoogde mate van blauwe plekken of bloedingen, soms ernstig, veroorzaakt door een afname in het aantal stollende cellen in het bloed (bloedplaatjes).
- Gewichtsvermindering en verminderde eetlust (anorexia), vermoeidheid, zwakte, een onwel gevoel.
- Misselijkheid, overgeven (braken), diarree, maagpijn, obstipatie (verstopping).
- Ontstekingen van de randen van de longen en zweren in de mond, op de tong of het tandvlees.
- Koorts.
- Haarverlies.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- Allergische (hypersensitieve) reacties (waaronder huiduitslag).
- Abnormaal hoog niveau van bilirubine, een afvalproduct van de lever die wordt gemaakt bij het afbreken van de rode bloedcellen. Symptomen kunnen bestaan uit gele huidkleur.
- Vermindering in het aantal rode bloedcellen (pancytopenie).
- Zich niet lekker voelen.
- Ernstige bloedinfectie, die fataal kan zijn.
- Jeuk (pruritus).

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 personen)

- Zwelling veroorzaakt door ophoping van vloeistof (angio-oedeem) bijv. rond de ogen, lippen en handen, voeten en keel. Bij ernstige zwelling kan er moeilijkheden ontstaan met de ademhaling.
- Jeukende uitslag (galbulten).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 personen)

- Lichte pijn en ontsteking op de plaats van de injectie als gevolg van ongewilde toediening van het geneesmiddel in het omliggende weefsel (bloeduitstorting), bv. door lekkage.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstige maagpijn, misselijkheid, braken van bloed, zwarte of bloederige ontlasting (mogelijke symptomen van een gaatje in het maagdarmkanaal).
- Zweetjes 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 Potactasol

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dat 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 is te vinden op de injectieflacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De injectieflacon in de kartonnen buitendoos bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren na bereiding en verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van het concentraat is aangetoond voor 24 uur bij $25 \pm 2^\circ\text{C}$, bij normaal licht en 24 uur bij 2°C tot 8°C , beschermd tegen licht.

De chemische en fysische stabiliteit van de geneesmiddeloplossing verkregen na verdunning met oplossingen voor infusie (NaCl 0,9% en glucose 5%) is aangetoond bij kamertemperatuur gedurende 4 uur, in normale lichtomstandigheden, bij gereconstitueerde monsters die respectievelijk 12 en 24 uur bij $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ werden bewaard en vervolgens verdund.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt worden.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken zouden deze niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C mogen zijn, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is topotecan. Elke flacon bevat 1 mg of 4 mg topotecan (als hydrochloride). Na reconstitutie bevat elke ml van het concentraat 1 mg topotecan.
- De andere stoffen in dit middel zijn: mannitol (E421), wijnsteenzuur (E334), zoutzuur (E507), natriumhydroxyde (zie rubriek 2).

Hoe ziet Potactasol eruit en hoeveel zit er in de verpakking?

Potactasol wordt geleverd in type I kleurloze glazen injectieflacons met een grijze broombutylrubberen afsluiting en aluminium verzegeling met plastic flip-off dop. De injectieflacon is mogelijk verpakt met beschermende plastic buitenlaag. De injectieflacons bevatten 1 mg of 4 mg topotecan.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon

Houder van de vergunning

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
IJsland

Fabrikant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest

Roemenië

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

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

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

Potactasol**INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****Reconstitutie en verdunning alvorens de toediening**

Vóór infusie, moet Potactasol poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie worden gereconstitueerd met een passende hoeveelheid water voor injecties, en wel als volgt:

- Potactasol 1 mg met 1,1 ml water voor injecties (aangezien het 10% overmaat bevat)
- Potactasol 4 mg met 4 ml water voor injectie

Reconstitutie zal resulteren in een concentraat bevat 1 mg topotecan per ml. Dit concentraat (1 mg/ml) moet voor toediening verdund worden.

Het volume van het gereconstitueerde concentraat overeenkomend met de berekende individuele dosis moet verder verdund worden met of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of 5% w/v glucose, om een uiteindelijke concentratie te verkrijgen tussen de 25 en 50 microgram per ml in de oplossing voor infusie, bijvoorbeeld:

	Volume voor 25 microgram/ml oplossing	Volume voor 50 microgram/ml oplossing
1 ml van 1 mg/ml topotecan oplossing	39 ml toevoegen om 40 ml te geven	9 ml toevoegen om 20 ml te geven
4 ml van 1 mg/ml topotecan oplossing	56 ml toevoegen om 160 ml te geven	76 ml toevoegen om 80 ml te geven

Bewaarcondities na reconstitutie en verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van het concentraat na reconstitutie in water voor injecties is aangetoond voor 24 uur bij 25 ± 2 °C, bij normaal licht en gedurende 24 uur bij 2°C tot 8 °C, wanneer beschermd tegen licht/koelkast.

De chemische en fysische stabiliteit van de verkregen oplossing na verdunning van de concentraat in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor infusie is aangetoond gedurende 4 uur bij 25 ± 2 °C, in normale lichtomstandigheden, de geteste concentraten zijn opgeslagen bij 25 ± 2 °C voor 12 uur en respectievelijk 24 uur na reconstitutie en vervolgens verdund.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt worden.

Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken zouden deze niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8 °C mogen zijn, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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 en te verdunnen;
- zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten;
- personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie en verdunning, 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 wegwerpzak voor hoogrisicoafval worden gedaan voor verbranding bij hoge temperaturen.