

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topotecan Actavis 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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.

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 recidiverend 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 en mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van chemotherapie (zie rubriek 6.6).

Dosering

Bij gebruik in combinatie met cisplatine dient de volledige voorschriftinformatie voor cisplatine te worden geraadpleegd.

Alvorens de eerste kuur met topotecan te starten, moeten patiënten een baseline 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).

Kleincellig longcarcinoom

Beginndosis

De aanbevolen dosis topotecan is vijf dagen achtereenvolgend 1,5 mg/m² lichaamsoppervlak/dag toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten per dag, met een interval van drie weken vanaf het begin van de kuren. 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 verminderen van de dosis te verminderen om de neutrofielenconcentratie te handhaven.

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 mg/m²/dag tot 1,25 mg/m²/dag (indien nodig verder verlaagd tot 1,0 mg/m²/dag).

De dosering moet op gelijksoortige wijze worden verminderd indien de trombocytenconcentratie 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 mg/m²/dag en verdere verlaging noodzakelijk was om de bijwerkingen onder controle te houden.

Cervixcarcinoom

Begin dosis

De aanbevolen dosis topotecan is 0,75 mg/m²/dag, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten per dag, dagelijks op de dagen 1, 2 en 3. Cisplatine wordt toegediend als een intraveneuze infusie op dag 1 in een dosering van 50 mg/m²/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 hoger is dan of gelijk aan $1,5 \times 10^9/l$, de trombocytentelling hoger is dan of gelijk aan $100 \times 10^9/l$ en de hemoglobinespiegel hoger is dan of gelijk aan 9 g/dl (na transfusie indien nodig).

De standaard oncologische behandeling voor neutropenie is ofwel topotecan toedienen in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. G-CSF) of om de dosis te verminderen om de neutrofielen concentratie te behouden.

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 mg/m²/dag voor daarop volgende kuren (of vervolgens verlagen tot 0,45 mg/m²/dag indien nodig)

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

Dosering bij patiënten met een gestoorde nierfunctie

Monotherapie (kleincellig longcarcinoom)

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen voor patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min. Voorlopige gegevens duiden er op dat de dosis verlaagd moet worden bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met kleincellig longcarcinoom en een creatinineklaring van 20 – 39 ml/min is de aanbevolen monotherapie dosering topotecan 0,75 mg/m²/dag gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Combinatietherapie (cervixcarcinoom)

Bij klinisch onderzoek met topotecan in combinatie met cisplatine voor de behandeling van cervixkanker werd uitsluitend 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 als met het gebruik van cisplatine wordt gestopt.

Pedriatische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt, hierdoor kan er geen aanbeveling worden gegeven voor de behandeling van pediatrische patiënten met Topotecan Actavis kan (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Topotecan Actavis is voor intraveneuze infusie na reconstitutie en verdunning. Het moet vóór gebruik worden gereconstitueerd en verder verdund worden (zie rubriek 6.6).

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

De reconstitutie en verdunnen van het geneesmiddel moet uitgevoerd worden door getraind personeel. Het klaarmaken moet worden uitgevoerd in een speciale ruimte onder aseptische omstandigheden. Personeel dat met dit geneesmiddel werkt, dient adequate beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril, schort en handschoenen. Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in contact kan komen met de ogen. Accidentele aanraking met de ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld. Laat vervolgens een arts het letsel onderzoeken. In geval van contact met de huid, het getroffen gebied grondig wassen met een grote hoeveelheid water.

Altijd handen wassen na het verwijderen van de handschoenen. Zie rubriek 6.6.

Zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten.

4.3 Contra-indicatie

Topotecan mag niet worden gebruikt bij patiënten:

- waarvan bekend is dat zij ernstig overgevoelig zijn voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1. genoemde hulpstoffen
- die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6)
- die reeds voor het begin van de eerste kuur ernstige onderdrukking van de beenmergactiviteit vertonen zoals blijkt uit de baseline neutrofielen < 1,5 x 10⁹/l en/of een trombocytengehalte van < 100 x 10⁹/l.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De hematologische toxiciteit is dosisafhankelijk en regelmatige controle van het bloedbeeld inclusief trombocyten, is noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

Evenals bij andere cytotoxische geneesmiddelen, kan topotecan ernstige myelosuppressie leidend tot sepsis veroorzaken. Sterfgevallen door sepsis zijn gemeld bij patiënten die met topotecan behandeld werden (zie rubriek 4.8).

Door topotecan geïnduceerde neutropenie kan neutropene colitis veroorzaken. Dodelijk verloop 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, longkanker, borstkas blootstelling aan straling en het gebruik van pneumotoxische stoffen en/of kolonie stimulerende 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 monotherapie en topotecan in combinatie met cisplatine worden gewoonlijk geassocieerd met klinisch relevante trombocytopenie. Dit moet in overweging worden genomen bij het voorschrijven van topotecan bijvoorbeeld indien de behandeling wordt overwogen bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen van de tumor.

Zoals te verwachten vertonen verzwakte patiënten ($PS > 1$) een lagere response rate en een verhoogde incidentie van complicaties zoals koorts, infectie en sepsis (zie rubriek 4.8). Een accurate evaluatie van de toestand op het moment dat de therapie wordt gegeven is belangrijk om er zeker van te zijn dat patiënten niet afgezwakt zijn tot status 3.

Er is niet voldoende ervaring met het gebruik van topotecan bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine klaring < 20 ml/min) of ernstige leverfunctiestoornissen (serum bilirubine ≥ 10 mg/dl) als gevolg van cirrose. Het gebruik van topotecan wordt niet aanbevolen bij deze patiëntengroepen.

Een klein aantal patiënten met leverfunctiestoornissen (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) werd $1,5 \text{ mg/m}^2$ intraveneus topotecan gegeven gedurende 5 dagen elke 3 weken. Een vermindering van de klaring van topotecan werd waargenomen. Er zijn echter onvoldoende gegevens om bij deze patiëntengroep een aanbeveling te doen voor een dosering.

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 zijn geen *in vivo* humane farmacokinetische interactiestudies uitgevoerd.

Topotecan remt humane P450 enzymen niet (zie rubriek 5.2). In een intraveneus populatieonderzoek 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).

In combinatie van topotecan met andere chemotherapie middelen, kan reductie van de doses van elk geneesmiddel nodig zijn om de tolerantie te verbeteren. Echter, in combinatie met platinummiddelen, is er een strikte sequentieafhankelijke interactie afhankelijk of het platinum middel is geven op dag 1 of 5 van de topotecan dosering. Als echter cisplatine of carboplatine wordt gegeven op dag 1 van de topotecan dosering, moet er een lagere dosis van elk middel worden gegeven om de tolerantie te verbeteren in

vergelijking met de dosis van elk middel dat kan worden gegeven als het platinum middel wordt gegeven op dag 5 van de topotecan dosering.

Wanneer 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 ovariumkanker 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

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zoals met alle cytotoxische chemotherapie, moeten effectieve contraceptieve methoden aangeraden wanneer een van beide partners wordt behandeld met topotecan.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat topotecan embryofetale letaliteit en misvormingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Zoals met alle cytotoxische chemotherapie, kan topotecan foetale schade veroorzaken en daarom dienen vrouwen geadviseerd te worden niet zwanger te raken tijdens de behandeling met topotecan.

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Het bijwerkingenprofiel voor topotecan indien gegeven in combinatie met cisplatine bij klinische trials 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 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 monotherapie en waren niet het gevolg van gebruik van topotecan. De voorschrijfinformatie voor cisplatine moet geraadpleegd worden voor een volledige lijst bijwerkingen geassocieerd met gebruik van cisplatine.

De volledige veiligheidsgegevens voor topotecan monotherapie staan hieronder weergegeven.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar systeem/orgaanklassen en absolute frequentie (alle gerapporteerde gebeurtenissen). Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen en niet bekend (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

Zeer vaak: infecties

Vaak: sepsis¹

¹Overlijden wegens sepsis is gemeld bij patiënten die behandeld werden met topotecan (zie rubriek 4.4)

Aandoeningen van het bloed en lymfevatensstelsel

Zeer vaak: met koorts gepaard gaande neutropenie
neutropenie (zie maagdarmsstelselaandoeningen)
trombocytopenie
anemie
leukopenie

Vaak: pancytopenie

Niet bekend: ernstige bloeding (geassocieerd met trombocytopenie)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: overgevoeligheidsreacties, waaronder uitslag

Zelden: anafylactische shock
angio-oedeem
urticaria

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: anorexia (die ernstig kan zijn)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: interstitiële longziekte (sommige gevallen met fatale afloop)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, braken en diarree (allen kunnen ernstig zijn)

constipatie
buikpijn²
mucositis

²Neutropene colitis, waaronder fatale neutropene colitis, is gemeld als een complicatie van topotecangeïnduceerde neutropenie (zie rubriek 4.4)

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

³Extravasatie is zeer zelden gemeld. De reacties zijn mild van aard en vereisten over het algemeen geen specifieke therapie

De incidentie van de hierboven genoemde bijwerkingen treden in potentieel hogere frequentie op bij patiënten met een meer verzwakte toestand (lagere PS) (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.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologisch

Neutropenie: Ernstig neutropenie (neutrofielenconcentratie $< 0,5 \times 10^9/l$) werd tijdens kuur 1 bij 55% van de patiënten gezien met een duur van $\geq$ zeven dagen bij 20% en 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 kregen) kreeg 11% (4% van de kuren) koorts en 26% (9% van de kuren) infectie. Bovendien kreeg 5% van alle behandelde patiënten sepsis (1% van de kuren) (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie: Ernstig trombocytopenie (aantal bloedplaatjes minder dan $25 \times 10^9/l$) 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

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 misselijkheid (52%), braken (32%) en diarree (18%), constipatie (9%) en mucositis (14%). De incidenties van ernstige (graad 3 en 4) misselijkheid, braken, diarree en mucositis waren respectievelijk 4, 3, 2 en 1%.

Ook werd bij 4% van de patiënten milde buikpijn waargenomen.

Bij ongeveer 25% van de patiënten werd vermoeidheid en bij 16% van de patiënten asthenie waargenomen gedurende behandeling met topotecan. De incidentie van ernstige (graad 3 en 4) vermoeidheid en asthenie bedroeg respectievelijk 3 en 3%.

Bij 30 % van de patiënten werd volledige of sterke haaruitval waargenomen terwijl bij 15 % gedeeltelijke haaruitval werd waargenomen.

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

Overgevoeligheidsreacties waarbij inbegrepen 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 gemeld bij patiënten die met intraveneus topotecan zijn behandeld (tot het tienvoudige van de aanbevolen dosering) en bij patiënten die met topotecan capsules zijn behandeld (tot het vijfvoudige van de aanbevolen dosering). De klachten en symptomen die zijn waargenomen bij een 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: Overige antineoplastica agenten: ATC-code: L01XX17.

De anti-tumorwerking van topotecan betreft de remming van topoisomerase-I, een enzym dat zeer 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.

Recidiverende KCLK

In een fase III onderzoek (studie 478) werd orale topotecan plus Best Supportive Care (BSC) (n=71) vergeleken met BSC alleen (n=70) bij patiënten met recidief na een eerstelijns therapie (mediane tijd tot progressie [TTP] vanaf eerstelijns therapie: 84 dagen voor orale topotecan + BSC en 90 dagen voor BSC) en voor wie behandeling met intraveneuze chemotherapie niet geschikt werd geacht. De orale topotecan plus BSC groep had een statistisch significante verbetering in de totale overleving in vergelijking met de BSC alleen groep (Log-rank $p=0,0104$). De ongecorrigeerde hazard ratio voor de orale topotecan plus BSC-groep ten opzichte van de BSC groep was 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). De mediane overleving van patiënten behandeld met topotecan + ASC was 25,9 weken (95 % C.I. 18,3, 31,6) vergeleken met 13,9 weken (95 % C.I. 11,1, 18,6) voor patiënten die alleen BSC kregen ($p=0,0104$).

Uit de rapporten van de patiënten over de symptomen bleek, met behulp van een ongeblindeerde evaluatie, een consistente trend voor symptoom voordelen voor orale topotecan + BSC

In een ander fase II onderzoek (onderzoek 065) en een fase III onderzoek werd de werkzaamheid van oraal toegediende topotecan vergeleken met intraveneus toegediende topotecan bij patiënten met een Recidief ≥ 90 dagen na afloop van een voorafgaand regime van chemotherapie (zie tabel 1). Orale en intraveneuze topotecan waren geassocieerd met gelijksoortige symptoom palliatie bij patiënten met een recidief gevoelige kleincellige longkanker in de patiënt zelfrapporten over een ongeblindeerde symptoomschaal beoordeling in elk van deze twee studies.

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

	Study 065		Study 396	
	Orale topotecan	Intraveneuze topotecan	Orale topotecan	Intraveneuze topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediane overleving (weken) (95% CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95% CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Respons percentage (%) (95% CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Verskil in respons percentage (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediane tijd tot progressie (weken) (95% CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95% CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Totaal aantal behandelde patiënten.

CI = Betrouwbaarheidsinterval.

In een ander fase III gerandomiseerd onderzoek dat IV topotecan vergeleek met cyclofosfamide, Adriamycine (doxorubicine) en vincristine (CAV) bij patiënten met recidiverende snel reagerende SCLC, waren de overall responseaantallen 24,3% voor topotecan en 18,3% voor de CAV groep. De mediale tijd

tot progressie was in de twee groepen (respectievelijk 13,3 weken en 12,3 weken) gelijk. De mediale overleving voor de twee groepen was respectievelijk 25,0 en 24,7 weken. De hazard ratio voor overleving van IV topotecan relatief tot CAV was 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

De response op 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% C.I.: 27,6, 33,4).

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

Cervixcarcinoom

In een gerandomiseerd, vergelijkend Fase III onderzoek uitgevoerd door de Gynaecological 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 monotherapie, na aanpassing voor interim-analyses (Log-rank p=0,033).

Tabel 2 Onderzoekresultaten onderzoek GOG-0179

ITT populatie		
	Cisplatine 50mg/m ² d.1 q21 d.	Cisplatine 50mg/m ² d.1 + Topotecan 0,75mg/m ² dx3 q21
Overleving (maanden)	(n= 146)	(n = 147)
Mediaan (95 % C.I.)	6,5 (5,3; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % C.I.)	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 % C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % C.I.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patiënten met voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine		
	Cisplatine	Topotecan/Cisplatine
Overleving (maanden)	(n=72)	(n=69)
Mediaan (95 % C.I.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % C.I.)	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 % C.I.: 2,6; 6,1) versus 4,5 maanden (95 % C.I.: 2,9; 9,6) voor de cisplatine-arm met een hazard ratio 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 % C.I.: 7; 12,6) versus 6,3 maanden (95 % C.I.: 4,9; 9,5) voor de cisplatine-arm met een hazard ratio van 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrische patiënten

Topotecan werd ook geëvalueerd in de kinderpopulatie, maar er zijn alleen beperkte gegevens m.b.t. de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar.

In een open-label trial 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 infuus 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 64 (43 %) patiënten G-CSF verdeeld over 192 (42,1 %) kuren; 65 (60 %) kregen transfusies van rode packed cells bloedcellen en 50 (46 %) bloedplaatjes over 139 en 159 kuren (30,5 % en 34,9 %) respectievelijk. Gebaseerd op dosisgelimiteerde toxiciteit van myelosuppressie was de maximale verdragen 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

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 met de verhoging van de dosis. Er is weinig of geen accumulatie van topotecan met herhaalde dagelijkse dosering en er is geen bewijs van een verandering in de PK na meervoudige dosis. Preklinische studies geven aan dat de plasma-eiwit binding van topotecan laag was (35 %) en de verdeling tussen bloedcellen en plasma was redelijk homogeen.

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-desmethyl metaboliet dat 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 minder dan 10 % voor zowel totale topotecan en topotecan lacton. Een O-glucuronidatiemetaboliet van topotecan en N-desmethyl topotecan zijn in de urine teruggevonden.

Het terugvinden van alle geneesmiddelgerelateerd materiaal na vijf dagelijkse doseringen topotecan was 71 tot 76 % van de toegediende i.v. dosering. Ongeveer 51 % werd uitgescheiden als totaal topotecan en 3 % werd uitgescheiden als N-desmethyl topotecan in de urine. Fecale eliminatie van totale 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 geneesmiddelgerelateerde 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* 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/m² vergeleken met 21,3 l/h/m² [n=9] (zie rubriek 4.5).

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.

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.

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).

Kinderen

In twee onderzoeken werd de farmacokinetiek van topotecan als een 30 minuten durend infuus gedurende 5 dagen gegeven, geëvalueerd. Eén onderzoek omvat een doseringsbereik van 1,4 mg/m² 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. De tweede studie omvat een doseringsbereik van 2,0 mg/m² 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, echter de data 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 embryofoetale letaliteit veroorzaken bij toediening aan ratten en konijnen.

In reproductieve toxiciteits studies met topotecan bij ratten was er geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, wel werd er bij vrouwen superovulatie en licht verhoogd pre-implantatie verlies waargenomen.

Het carcinogeen 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

3 jaar.

Bereide en verdunde oplossingen

De chemische en fysische stabiliteit van het concentraat na reconstitutie in water voor injecties 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. Andere in gebruik zijnde termijnen en de andere in-gebruik opslag condities zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, in normale lichtomstandigheden, de geselecteerde concentraten werden 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

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I kleurloze glazen injectieflacon (5ml) met grijze butylrubberen stopper en aluminium verzegeling met plastic flip-off dop bevat 1 mg topotecan. Elke injectieflacon is gehuld in een beschermende hoes.

Topotecan Acatvis is beschikbaar in doosjes die 1 injectieflacon of 5 injectieflacons bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Topotecan Actavis 1 mg injectieflacons moeten worden gereconstitueerd met 1,1 ml water voor injecties. De heldere concentraat is lichtgeel en levert de gereconstitueerde de licht gele oplossing 1 mg per ml topotecan, aangezien Topotecan Actavis een overmaat van 10 % bevat. Verdere verdunning van de gereconstitueerde vloeistof tot het gewenste volume met ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor intraveneus infuus of 50 % w/v glucose oplossing voor infusie is vereist om een uiteindelijke concentratie 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:

1. De reconstitutie en verdunnen van het geneesmiddel moet uitgevoerd worden door getraind personeel.
2. De voorbereiding moet worden uitgevoerd in een aangewezen gebied onder aseptische omstandigheden.
3. Personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie, dient beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril en handschoenen.
4. Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in contact kan komen met de ogen. Accidentele aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld. Waarschuw vervolgens een arts
5. In geval van contact met de huid, het getroffen gebied grondig wassen met een grote hoeveelheid water. Altijd handen wassen na het verwijderen van de handschoenen.
6. Zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten.
7. Adequate zorg en voorzorgen moeten worden genomen bij het verwijderen van objecten (injectiespuiten, naalden, enz.) gebruikt bij reconstitutie en/of het verdunnen van cytotoxische geneesmiddelen. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd in overeenkomst met de lokale voorschriften. 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. Vloeibaar afval kan met grote hoeveelheden water worden weggespoeld.

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2009
Datum van laatste verlenging: 6 juni 2014

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

Topotecan Actavis 4 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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(0,09 mmol) natrium.

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 recidiverend 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 en mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van chemotherapie (zie rubriek 6.6).

Dosering

Bij gebruik in combinatie met cisplatine dient de volledige voorschriftinformatie voor cisplatine te worden geraadpleegd.

Alvorens de eerste kuur met topotecan te starten, moeten patiënten een baseline 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).

Kleincellig longcarcinoom

Beginndosis

De aanbevolen dosis topotecan is vijf dagen achtereenvolgend 1,5 mg/m² lichaamsoppervlak/dag toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten per dag, met een interval van drie weken vanaf het begin van de kuren. 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 verminderen van de dosis te verminderen om de neutrofielenconcentratie te handhaven.

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 mg/m²/dag tot 1,25 mg/m²/dag (indien nodig verder verlaagd tot 1,0 mg/m²/dag).

De dosering moet op gelijksoortige wijze worden verminderd indien de trombocytenconcentratie 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 mg/m²/dag en verdere verlaging noodzakelijk was om de bijwerkingen onder controle te houden.

Cervixcarcinoom

Begin dosis

De aanbevolen dosis topotecan is 0,75 mg/m²/dag, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten per dag, dagelijks op de dagen 1, 2 en 3. Cisplatine wordt toegediend als een intraveneuze infusie op dag 1 in een dosering van 50 mg/m²/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 hoger is dan of gelijk aan $1,5 \times 10^9/l$, de trombocytentelling hoger is dan of gelijk aan $100 \times 10^9/l$ en de hemoglobinespiegel hoger is dan of gelijk aan 9 g/dl (na transfusie indien nodig).

De standaard oncologische behandeling voor neutropenie is ofwel topotecan toedienen in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. G-CSF) of om de dosis te verminderen om de neutrofielen concentratie te behouden.

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 mg/m²/dag voor daarop volgende kuren (of vervolgens verlagen tot 0,45 mg/m²/dag indien nodig)

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

Dosering bij patiënten met een gestoorde nierfunctie

Monotherapie (kleincellig longcarcinoom)

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen voor patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min. Voorlopige gegevens duiden er op dat de dosis verlaagd moet worden bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met kleincellig longcarcinoom en een creatinineklaring van 20 – 39 ml/min is de aanbevolen monotherapie dosering topotecan 0,75 mg/m²/dag gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Combinatietherapie (cervixcarcinoom)

Bij klinisch onderzoek met topotecan in combinatie met cisplatine voor de behandeling van cervixkanker werd uitsluitend 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 als met het gebruik van cisplatine wordt gestopt.

Pedriatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt; hierdoor kan er geen aanbeveling worden gegeven voor de behandeling van pediatrische patiënten met Topotecan Actavis kan (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Topotecan Actavis is voor intraveneuze infusie na reconstitutie en verdunning. Het moet vóór gebruik worden gereconstitueerd en verder verdund worden (zie rubriek 6.6).

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

De reconstitutie en verdunnen van het geneesmiddel moet uitgevoerd worden door getraind personeel. Het klaarmaken moet worden uitgevoerd in een speciale ruimte onder aseptische omstandigheden. Personeel dat met dit geneesmiddel werkt, dient adequate beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril, schort en handschoenen. Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in contact kan komen met de ogen. Accidentele aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld. Laat vervolgens een arts het letsel onderzoeken. In geval van contact met de huid, het getroffen gebied grondig wassen met een grote hoeveelheid water.

Altijd handen wassen na het verwijderen van de handschoenen. Zie rubriek 6.6.

Zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten.

4.3 Contra-indicaties

Topotecan mag niet worden gebruikt bij patiënten:

- waarvan bekend is dat zij ernstig overgevoelig zijn voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1. genoemde hulpstoffen.
- die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6)
- die reeds voor het begin van de eerste kuur ernstige onderdrukking van de beenmergactiviteit vertonen zoals blijkt uit de baseline neutrofielen < 1,5 x 10⁹/l en/of een trombocytengehalte van < 100 x 10⁹/l.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De hematologische toxiciteit is dosisafhankelijk en regelmatige controle van het bloedbeeld inclusief trombocyten, is noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

Evenals bij andere cytotoxische geneesmiddelen, kan topotecan ernstige myelosuppressie leidend tot sepsis veroorzaken. Sterfgevallen door sepsis zijn gemeld bij patiënten die met topotecan behandeld werden (zie rubriek 4.8).

Door topotecan geïnduceerde neutropenie kan neutropene colitis veroorzaken. Dodelijk verloop 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, longkanker, borstkas blootstelling aan straling en het gebruik van pneumotoxische stoffen en/of kolonie stimulerende 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 monotherapie en topotecan in combinatie met cisplatine worden gewoonlijk geassocieerd met klinisch relevante trombocytopenie. Dit moet in overweging worden genomen bij het voorschrijven van topotecan bijvoorbeeld indien de behandeling wordt overwogen bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen van de tumor.

Zoals te verwachten vertonen verzwakte patiënten ($PS > 1$) een lagere response rate en een verhoogde incidentie van complicaties zoals koorts, infectie en sepsis (zie rubriek 4.8). Een accurate evaluatie van de toestand op het moment dat de therapie wordt gegeven is belangrijk om er zeker van te zijn dat patiënten niet afgezwakt zijn tot status 3.

Er is niet voldoende ervaring met het gebruik van topotecan bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine klaring < 20 ml/min) of ernstige leverfunctiestoornissen (serum bilirubine ≥ 10 mg/dl) als gevolg van cirrose. Het gebruik van topotecan wordt niet aanbevolen bij deze patiëntengroepen.

Een klein aantal patiënten met leverfunctiestoornissen (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) werd $1,5 \text{ mg/m}^2$ intraveneus topotecan gegeven gedurende vijf dagen elke drie weken. Een vermindering van de klaring van topotecan werd waargenomen. Er zijn echter onvoldoende gegevens om bij deze patiëntengroep een aanbeveling te doen voor een dosering.

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 zijn geen *in vivo* humane farmacokinetische interactiestudies uitgevoerd.

Topotecan remt humane P450 enzymen niet (zie rubriek 5.2). In een intraveneus populatieonderzoek 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).

In combinatie van topotecan met andere chemotherapie middelen, kan reductie van de doses van elk geneesmiddel nodig zijn om de tolerantie te verbeteren. Echter, in combinatie met platinummiddelen, is er een strikte sequentieafhankelijke interactie afhankelijk of het platinum middel is geven op dag 1 of 5 van de topotecan dosering. Als echter cisplatine of carboplatine wordt gegeven op dag 1 van de topotecan dosering, moet er een lagere dosis van elk middel worden gegeven om de tolerantie te verbeteren in

vergelijking met de dosis van elk middel dat kan worden gegeven als het platinum middel wordt gegeven op dag 5 van de topotecan dosering.

Wanneer 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 ovariumkanker 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

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zoals met alle cytotoxische chemotherapie, moeten effectieve contraceptieve methoden aangeraden wanneer een van beide partners wordt behandeld met topotecan.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat topotecan embryofetale letaliteit en misvormingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Zoals met alle cytotoxische chemotherapie, kan topotecan foetale schade veroorzaken en daarom dienen vrouwen geadviseerd te worden niet zwanger te raken tijdens de behandeling met topotecan.

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

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Het bijwerkingenprofiel voor topotecan indien gegeven in combinatie met cisplatine bij klinische trials 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 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 monotherapie en waren niet het gevolg van gebruik van topotecan. De voorschrijfinformatie voor cisplatine moet geraadpleegd worden voor een volledige lijst bijwerkingen geassocieerd met gebruik van cisplatine.

De volledige veiligheidsgegevens voor topotecan monotherapie staan hieronder weergegeven.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar systeem/orgaanklassen en absolute frequentie (alle gerapporteerde gebeurtenissen). Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen en niet bekend (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

Zeer vaak: infecties

Vaak: sepsis¹

¹Overlijden wegens sepsis is gemeld bij patiënten die behandeld werden met topotecan (zie rubriek 4.4)

Aandoeningen van het bloed en lymfevatensstelsel

Zeer vaak: met koorts gepaard gaande neutropenie
neutropenie (zie maagdarmsstelselaandoeningen)
trombocytopenie
anemie
leukopenie

Vaak: pancytopenie

Niet bekend: ernstige bloeding (geassocieerd met trombocytopenie)

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: overgevoeligheidsreacties, waaronder uitslag

Zelden: anafylactische shock
angio-oedeem
urticaria

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: anorexia (die ernstig kan zijn)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: interstitiële longaandoening (enkele gevallen met fatale afloop)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, braken en diarree (die alle ernstig kunnen zijn)
verstopping

abdominale pijn²
slijmvliesontsteking

²Neutropene colitis, fatale neutropene colitis meegerekend, is
gemeld als een complicatie van topotecan geïnduceerde
neutropenie (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Vaak: hyperbilirubinemie

Huide en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: alopecia

Vaak: pruritus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: : koorts
asthenie
vermoeidheid

Vaak: malaise

Zeer zelden: extravasatie³

³Extravasatie is zeer zelden gemeld. De reacties zijn mild van
aard en vereisten over het algemeen geen specifieke therapie

De incidentie van de hierboven genoemde bijwerkingen treden in potentieel hogere frequentie op bij
patiënten met een meer verzwakte toestand (lagere PS) (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.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologisch

Neutropenie: Ernstig neutropenie (neutrofielenconcentratie $< 0,5 \times 10^9/l$) werd tijdens kuur 1 bij 55 % van
de patiënten gezien met een duur van $\geq$ zeven dagen bij 20 % en 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
kregen) kreeg 11 % (4 % van de kuren) koorts en 26 % (9 % van de kuren) infectie. Bovendien kreeg 5 %
van alle behandelde patiënten sepsis (1 % van de kuren) (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie: Ernstig trombocytopenie (aantal bloedplaatjes minder dan $25 \times 10^9/l$) 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
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 misselijkheid (52 %), braken (32 %) en diarree (18 %), constipatie (9 %) en mucositis (14 %). De incidenties van ernstige (graad 3 en 4) misselijkheid, braken, diarree en mucositis waren respectievelijk 4, 3, 2 en 1 %.

Ook werd bij 4 % van de patiënten milde buikpijn waargenomen.

Bij ongeveer 25 % van de patiënten werd vermoeidheid en bij 16 % van de patiënten asthenie waargenomen gedurende behandeling met topotecan. De incidentie van ernstige (graad 3 en 4) vermoeidheid en asthenie bedroeg respectievelijk 3 en 3 %.

Bij 30 % van de patiënten werd volledige of sterke haaruitval waargenomen terwijl bij 15 % gedeeltelijke haaruitval werd waargenomen.

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

Overgevoeligheidsreacties waarbij inbegrepen 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 gemeld bij patiënten die met intraveneus topotecan zijn behandeld (tot het tienvoudige van de aanbevolen dosering) en bij patiënten die met topotecan capsules zijn behandeld (tot het vijfvoudige van de aanbevolen dosering). De klachten en symptomen die zijn waargenomen bij een 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: Overige antineoplastica agenten: ATC-code: L01XX17.

De anti-tumorwerking van topotecan betreft de remming van topoisomerase-I, een enzym dat zeer betrokken is bij DNA-replicatie omdat het de draaibelasting juist voor de bewegende replicatievork

verlicht. Topotecan remt topoïsomerase-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.

Recidiverende KCLK

In een fase III onderzoek (studie 478) werd orale topotecan plus Best Supportive Care (BSC) (n=71) vergeleken met BSC alleen (n=70) bij patiënten met recidief na een eerstelijns therapie (mediane tijd tot progressie [TTP] vanaf eerstelijns therapie: 84 dagen voor orale topotecan + BSC en 90 dagen voor BSC) en voor wie behandeling met intraveneuze chemotherapie niet geschikt werd geacht. De orale topotecan plus BSC groep had een statistisch significante verbetering in de totale overleving in vergelijking met de BSC alleen groep (Log-rank $p=0.0104$). De ongecorrigeerde hazard ratio voor de orale topotecan plus BSC-groep ten opzichte van de BSC groep was 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). De mediane overleving van patiënten behandeld met topotecan + ASC was 25,9 weken (95 % C.I. 18,3, 31,6) vergeleken met 13,9 weken (95 % C.I. 11,1, 18,6) voor patiënten die alleen BSC kregen ($p=0,0104$).

Uit de rapporten van de patiënten over de symptomen bleek, met behulp van een ongeblindeerde evaluatie, een consistente trend voor symptoom voordelen voor orale topotecan + BSC

In een ander fase II onderzoek (onderzoek 065) en een fase III onderzoek werd de werkzaamheid van oraal toegediende topotecan vergeleken met intraveneus toegediende topotecan bij patiënten met een Recidief ≥ 90 dagen na afloop van een voorafgaand regime van chemotherapie. (zie tabel 1). Orale en intraveneuze topotecan waren geassocieerd met gelijksoortige symptoom palliatie bij patiënten met een recidief gevoelige kleincellige longkanker in de patiënt zelfrapporten over een ongeblindeerde symptoomschaal beoordeling in elk van deze twee studies.

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

	Study 065		Study 396	
	Orale topotecan	Intraveneuze topotecan	Orale topotecan	Intraveneuze topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediane overleving (weken) (95 % CI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Respons percentage (%) (95 % CI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Verskil in respons percentage (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediane tijd tot progressie (weken) (95 % CI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Totaal aantal behandelde patiënten.

CI = Betrouwbaarheidsinterval.

In een ander fase III gerandomiseerd onderzoek dat IV topotecan vergeleek met cyclofosfamide, Adriamycine (doxorubicine) en vincristine (CAV) bij patiënten met recidiverende snel reagerende SCLC, waren de overall responseaantallen 24,3% voor topotecan en 18,3 % voor de CAV groep. De mediale tijd tot progressie was in de twee groepen (respectievelijk 13,3 weken en 12,3 weken) gelijk. De mediale overleving voor de twee groepen was respectievelijk 25,0 en 24,7 weken. De hazard ratio voor overleving van IV topotecan relatief tot CAV was 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

De response op 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 % C.I.: 27,6, 33,4).

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

Cervixcarcinoom

In een gerandomiseerd, vergelijkend Fase III onderzoek uitgevoerd door de Gynaecological 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 monotherapie, na aanpassing voor interim-analyses (Log-rank p=0,033).

Tabel 2 Onderzoeksresultaten onderzoek GOG-0179

ITT populatie		
	Cisplatine 50mg/m ² d.1 q21 d.	Cisplatine 50mg/m ² d.1 + Topotecan 0,75mg/m ² dx3 q21
Overleving (maanden)	(n= 146)	(n = 147)
Mediaan (95 % C.I.)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazard ratio (95 % C.I.)	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 % C.I.)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95 % C.I.)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patiënten met voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine		
	Cisplatine	Topotecan/Cisplatine
Overleving (maanden)	(n=72)	(n=69)
Mediaan (95 % C.I.)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95 % C.I.)	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 % C.I.: 2,6; 6,1) versus 4,5 maanden (95 % C.I.: 2,9; 9,6) voor de cisplatine-arm met een hazard ratio 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 % C.I.: 7; 12,6) versus 6,3 maanden (95 % C.I.: 4,9; 9,5) voor de cisplatine-arm met een hazard ratio van 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatrische patiënten

Topotecan werd ook geëvalueerd in de kinderpopulatie, maar er zijn alleen beperkte gegevens m.b.t. de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar.

In een open-label trial 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 infuus 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 64 (43 %) patiënten G-CSF verdeeld over 192 (42,1 %) kuren; 65 (60 %) kregen transfusies van rode packed cells bloedcellen en 50 (46 %) bloedplaatjes over 139 en 159 kuren (30,5 % en 34,9 %) respectievelijk. Gebaseerd op dosisgelimiteerde toxiciteit van myelosuppressie was de maximale verdragen 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

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 met de verhoging van de dosis. Er is weinig of geen accumulatie van topotecan met herhaalde dagelijkse dosering en er is geen bewijs van een verandering in de PK na meervoudige dosis. Preklinische studies geven aan dat de plasma-eiwit binding van topotecan laag was (35 %) en de verdeling tussen bloedcellen en plasma was redelijk homogeen.

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-desmethyl metaboliet dat 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 minder dan 10 % voor zowel totale topotecan en topotecan lacton. Een O-glucuronidatiemetaboliet van topotecan en N-desmethyl topotecan zijn in de urine teruggevonden.

Het terugvinden van alle geneesmiddelgerelateerd materiaal na vijf dagelijkse doseringen topotecan was 71 tot 76 % van de toegediende i.v. dosering. Ongeveer 51 % werd uitgescheiden als totaal topotecan en 3 % werd uitgescheiden als N-desmethyl topotecan in de urine. Fecale eliminatie van totale 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 geneesmiddelgerelateerde 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* 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/m² vergeleken met 21,3 l/h/m² (n=9)(zie rubriek 4.5).

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.

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.

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).

Kinderen

In twee onderzoeken werd de farmacokinetiek van topotecan als een 30-minuten durend infuus gedurende 5 dagen gegeven, geëvalueerd. Eén onderzoek omvat een doseringsbereik van 1,4 mg/m² 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. De tweede studie omvat een doseringsbereik van 2,0 mg/m² tot 5,2 mg/m² bij kinderen (n=8), adolescenten (n=5), 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, echter de data 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 menseijke lymfocyten) en *in vivo* voor beenmergcellen van de muis. Tevens werd aangetoond dat topotecan embryofoetale letaliteit veroorzaken bij toediening aan ratten en konijnen.

In reproductieve toxiciteitsstudies met topotecan bij ratten was er geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, wel werd er bij vrouwen superovulatie en licht verhoogd pre-implantatie verlies waargenomen.

Het carcinogeen 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

3 jaar.

Bereide en verdunde oplossingen

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 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht.

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 werden 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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I kleurloze glazen injectieflacons (8 ml) met grijze butylrubberen stopper en aluminium verzegeling met plastic flip-off dop bevat 4 mg topotecan. Elke injectieflacon is gehuld in een beschermende hoes.

Topotecan Actavis is beschikbaar in doosjes die 1 injectieflacon of 5 injectieflacons bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Topotecan Actavis 4 mg injectieflacons moeten worden gereconstitueerd met 4 ml water voor injecties. De heldere concentraat is lichtgeel en levert de gereconstitueerde de licht gele oplossing 1 mg per ml topotecan. Verdere verdunning van de gereconstitueerde vloeistof tot het gewenste volume met ofwel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor intraveneus infuus of 50 mg/ml (5%) w/v glucose intraveneus infuus is vereist om een uiteindelijke concentratie 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:

1. De reconstitutie en verdunnen van het geneesmiddel moet uitgevoerd worden door getraind personeel.
2. De voorbereiding moet worden uitgevoerd in een aangewezen gebied onder aseptische omstandigheden.

3. Personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie, dient beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril en handschoenen.
4. Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in contact kan komen met de ogen. Accidentele aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld. Waarschuw vervolgens een arts
5. In geval van contact met de huid, het getroffen gebied grondig wassen met een grote hoeveelheid water. Altijd handen wassen na het verwijderen van de handschoenen.
6. Zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten.
7. Adequate zorg en voorzorgen moeten worden genomen bij het verwijderen van objecten (injectiespuiten, naalden, enz.) gebruikt bij reconstitutie en/of het verdunnen van cytotoxische geneesmiddelen. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd in overeenkomst met de lokale voorschriften. 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. Vloeibaar afval kan met grote hoeveelheden water worden weggespoeld.

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2009
Datum van laatste verlening: 6 juni 2014

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

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant 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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 10⁷ quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is 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 - risicobeheerplan)

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topotecan Actavis 1 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
topotecan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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 x1 mg injectieflacon
5 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)

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen 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.
Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topotecan Actavis 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
topotecan
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 mg

6. OVERIGE

Cytotoxisch

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

Topotecan Actavis 4 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
topotecan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk injectieflacon 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 injectieflacon
5 x 4 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

Bewaar de flacon in de buitenverpakking om tegen licht te beschermen.

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

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen 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.
Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topotecan Actavis 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
topotecan
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4 mg

6. OTHER

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Topotecan Actavis 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Topotecan Actavis 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, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.
- Wanneer u één van de bijwerkingen krijgt, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter vermeld staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Topotecan Actavis 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 Topotecan Actavis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

Topotecan Actavis wordt gebruikt voor de behandeling van:

- kleincellige longkanker die is teruggekomen na chemotherapie, of
- baarmoederhalskanker als een operatie of radiotherapiebehandeling niet mogelijk is. In dit geval is de behandeling van Topotecan Actavis gecombineerd met een ander middel, cisplatine.

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

Gebruik dit middel niet:

- als u allergisch bent voor topotecan of voor een van de hulpstoffen van dit geneesmiddel (vermeld in rubriek 6);
- als u borstvoeding geeft. U dient eerst te stoppen met borstvoeding voor u met de behandeling van Topotecan Actavis begint
- als uw bloedcelwaarden te laag zijn.

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 inneemt:

- als u nierproblemen heeft. Uw dosis van dit middel moet mogelijk worden aangepast. Dit middel wordt niet aanbevolen in geval van ernstige nierproblemen
- als u leverproblemen heeft. Dit middel 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".

Dit middel kan leiden tot een daling van het aantal bloedstollingcellen (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 de behandeling wordt daarom niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt, deze kort geleden heeft gebruikt of wellicht gaat gebruiken

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Effectieve anticonceptie maatregelen moeten worden genomen om zwangerschap (voor vrouwelijke patiënten)/bevruchting (voor mannelijke patiënten) te vermijden terwijl u behandeld wordt. Vraag uw arts om advies.

Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid moeten hun arts om advies vragen over vruchtbaarheid en mogelijkheden met betrekking tot gezinsplanning voorafgaand aan de start van de behandeling.

Geef geen borstvoeding als u met Topotecan Actavis behandeld wordt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Topotecan Actavis bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De dosis van dit middel 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

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.

Cervicale kanker

De gebruikelijke dosering is 0,75 mg per m² lichaamsoppervlak eenmaal daags gedurende 3 dagen. Deze behandeling cyclus zal normaliter worden herhaald om de drie weken.

Voor baarmoederhalskanker wordt Topotecan Actavis gebruikt samen met een ander antikanker geneesmiddel: cisplatine. Voor meer informatie over cisplatine verwijzen wij u naar de desbetreffende bijsluiter.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Uw arts moet mogelijk uw dosering verminderen gebaseerd op uw nierfunctie.

Hoe wordt dit middel 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 dit middel toegediend

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

Als u te veel van dit middel wordt gegeven

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

U moet 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 mensen), 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 diarree (zelden met bloed) kunnen tekenen zijn van darmontsteking (neutropenische colitis).

Topotecan Actavis kan uw vermogen om infecties te bestrijden verminderen.

- **Longontsteking** (zelden; kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen), met tekenen zoals:
 - Bemoeilijkte ademhaling
 - Hoesten
 - Koorts

Het risico van het ontwikkelen van deze ernstige aandoening (interstitiële longaandoening) is groter als u op dit moment longproblemen heeft, of als u straling heeft ontvangen tijdens een eerdere behandeling of geneesmiddelen die invloed hebben op uw longen, zie ook rubriek 2 "Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen". Deze aandoening kan fataal zijn.

- **Ernstige allergische (anafylactische) reacties** (zelden; kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen), met tekenen zoals:

- gezwollen gezicht, lippen, tong of keel, ademhalingsmoeilijkheden, lage bloeddruk, duizeligheid en jeukende huiduitslag.

Overige bijwerkingen van dit middel zijn:

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

- 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 (misselijk zijn); overgeven (braken); diarree; maagpijn; obstipatie.
- Ontstekingen van de randen van de longen en zweren in de mond, tong of tandvlees.
- koorts.
- Infecties.
- Haarverlies.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

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

Bijwerkingen die zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen)

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

Bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen)

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

Als u wordt behandeld voor baarmoederhalskanker kunt u extra bijwerkingen krijgen van cisplatine, het geneesmiddel dat u krijgt naast dit middel.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb www.lareb.nl. 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 vervaldatum die staat vermeld op de injectieflacon en de doos.

Bewaar de flacon in de omdoos om het tegen licht te beschermen.

Bewaring na reconstitutie en verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van het concentraat is aangetoond voor 24 uur bij 25 ± 2 °C, bij normaal licht en 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, beschermd tegen licht.

De fysisch-chemische stabiliteit van de geneesmiddeloplossing verkregen na verdunning in een oplossing voor infusie (natriumchloride 0,9% of glucose 5%) is aangetoond gedurende 4 uur bij kamperatuur, in normale lichtomstandigheden; de geteste monsters werden gereconstitueerd en opgeslagen bij 25 ± 2 °C gedurende 12 respectievelijk 24 uur en daarna verdund.

Vanuit 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.

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. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in Topotecan Actavis

- De werkzame stof in dit middel is topotecanhydrochloride. Elke injectieflacon 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: wijnsteenzuur (E334), mannitol (E421), zoutzuur (E507), natriumhydroxyde

Hoe ziet Topotecan Actavis eruit en wat zit er in de verpakking?

Topotecan Actavis wordt geleverd in type I kleine of grote glazen injectieflacons met een grijze broombutylrubberen afsluiting en aluminium verzegeling met plastic flip-off dop. Elke injectieflacon is gehuld in een beschermende hoes

Verpakkingsgroottes:

1 x 1 mg injectieflacon; 5 x 1 mg injectieflacon

1 x 4 mg injectieflacon; 5 x 4 mg injectieflacon

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
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

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296392601

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"
Tel: +370 5 260 9615

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország

Actavis Hungary Kft.
Tel.: +36 1 501 7001

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 809

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

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

Gedetailleerde 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:

Topotecan Actavis**INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****Instructies over reconstitutie, bewaren en verwijderen van antineoplastische middelen**

1. De reconstitutie en verdunnen van het geneesmiddel moet uitgevoerd worden door getraind personeel.
2. De voorbereiding moet worden uitgevoerd in een aangewezen gebied onder aseptische omstandigheden.
3. Personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie, dient beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril en handschoenen.
4. Voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in contact kan komen met de ogen. Accidentele aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld. Waarschuw vervolgens een arts
5. In geval van contact met de huid, het getroffen gebied grondig wassen met een grote hoeveelheid water. Altijd handen wassen na het verwijderen van de handschoenen.
6. Zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten.
7. Adequate zorg en voorzorgen moeten worden genomen bij het verwijderen van objecten (injectiepunten, naalden, enz.) gebruikt bij reconstitutie en/of het verdunnen van cytotoxische geneesmiddelen. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd in overeenkomst met de lokale voorschriften

Reconstitutie en verdunning alvorens de toediening

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

- Topotecan Actavis 1 mg met 1,1 ml water voor injecties (aangezien het 10 % overmaat bevat)
- Topotecan Actavis 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 %) oplossing voor injectie of 50 mg/ml (5 % w/v) glucose oplossing voor infusie, 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 24 uur bij 2°C tot 8 °C, beschermd tegen licht.

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.

Verwijdering

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Alle items voor toediening of reiniging, inclusief handschoenen, moeten in een hoog risico, afvalverwijdering zakken voor verbranding bij hoge temperaturen. Vloeibaar afval kan worden gespoeld met grote hoeveelheden water.