

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 3 mg topotecan (als hydrochloride).

Elke 1ml-injectieflacon met één enkele dosis bevat 3 mg topotecan.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Een heldere lichtgele tot oranje oplossing,  $\text{pH} \leq 1,2$ .

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Topotecan monotherapie wordt toegepast bij de behandeling van patiënten met recidiverend kleincellig longcarcinoom (SCLC) voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht (zie rubriek 5.1).

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

#### *Kleincellig longcarcinoom*

#### *Begin dosering*

De aanbevolen dosering topotecan is vijf dagen achtereenvolgens  $1,5 \text{ mg/m}^2$  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 doseringen*

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

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

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

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

### *Cervixcarcinoom*

#### *Begindosering*

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

#### *Vervolgdoseringen*

Topotecan mag niet opnieuw worden toegediend, tenzij de neutrofielentelling hoger is dan of gelijk aan  $1,5 \times 10^9/l$ , de trombocyten telling hoger is dan of gelijk aan  $100 \times 10^9/l$  en de hemoglobinespiegel hoger is dan of gelijk aan  $9 \text{ g/dl}$  (na transfusie, indien nodig).

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

Als wordt gekozen voor het verlagen van de dosering bij patiënten die ernstige neutropenie ervaren (neutrofielentelling lager dan  $0,5 \times 10^9/l$ ) gedurende zeven dagen of langer, of die ernstige neutropenie met koorts of infectie ervaren of bij patiënten bij wie de behandeling is vertraagd in verband met neutropenie, dient de dosering te worden verlaagd met 20% tot  $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  voor daarop volgende kuren (indien nodig kan verder worden verlaagd tot  $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ).

De dosering moet op dezelfde manier worden verminderd indien het aantal trombocyten lager wordt dan  $25 \times 10^9/l$ .

#### *Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie*

##### *Monotherapie (kleincellig longcarcinoom)*

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen voor patiënten met een creatinineklaring  $< 20 \text{ ml/min}$ . Beperkte gegevens duiden erop, dat de dosering verlaagd moet worden bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met ovarium- of kleincellig longcarcinoom en een creatinineklaring van  $20 - 39 \text{ ml/min}$  is de aanbevolen monotherapie dosering topotecan  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  gedurende vijf opeenvolgende dagen.

##### *Combinatietherapie (cervixcarcinoom)*

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

onvoldoende gegevens over voortzetting van monotherapie met topotecan bij patiënten met cervixkanker als met het gebruik van cisplatine wordt gestopt.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is beperkte ervaring bij kinderen, daarom zijn er geen aanbevelingen voor gebruik van topotecan (zie rubrieken 5.1 en 5.2) bij kinderen.

#### 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).

De concentratie van topotecan in de 1ml-injectieflacon is hoger (3 mg/ml) dan in andere topotecanbevattende middelen. Het is belangrijk dat Topotecan Eagle vóór gebruik verder wordt verdund (zie rubriek 6.6).

**Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.**

**Topotecan Eagle bevat een hogere dosisconcentratie (3 mg/ml) dan andere topotecanbevattende middelen voor intraveneuze infusie (doorgaans 1 mg/ml). Topotecan Eagle moet worden verdund tot een eindconcentratie van 25 µg/ml tot 50 µg/ml (zie rubriek 6.6 voor instructies voor verdunning).**

#### **4.3 Contra-indicaties**

Topotecan is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- van wie bekend is dat zij ernstig overgevoelig zijn voor het actieve bestanddeel topotecan of een van de hulpstoffen
- die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6)
- die reeds voor het begin van de eerste klinische ernstige onderdrukking van de beenmergactiviteit vertonen, zoals blijkt uit de baseline neutrofielen  $< 1,5 \times 10^9/l$  en/of een trombocytengehalte  $< 100 \times 10^9/l$

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

Topotecan moet vóór gebruik op juiste wijze worden verdund. De concentratie topotecan in Topotecan Eagle verschilt van die in andere topotecanbevattende middelen (zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor verdunning).

**Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.**

**Topotecan Eagle bevat een hogere dosisconcentratie (3 mg/ml) dan andere topotecanbevattende middelen voor intraveneuze infusie (doorgaans 1 mg/ml). Topotecan Eagle moet worden verdund tot een eindconcentratie van 25 µg/ml tot 50 µg/ml (zie rubriek 6.6 voor instructies voor verdunning).**

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

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

Een klein aantal patiënten met leverfunctiestoornissen (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) werd intraveneus topotecan gegeven  $1,5 \text{ mg/m}^2$  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.

#### **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 chemotherapiemiddelen kan een reductie van de dosering van elk geneesmiddel nodig zijn om de tolerantie te verbeteren. Echter, in combinatie met platinummiddelen, is er een strikte sequentieafhankelijke interactie, afhankelijk of het platinummiddel is gegeven op dag 1 of op dag 5 van de topotecandosering. Als ofwel cisplatine of carboplatine wordt gegeven op dag 1 van de topotecandosering, moet 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 platinummiddel wordt gegeven op dag 5 van de topotecandosering.

Wanneer topotecan ( $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  gedurende vijf opeenvolgende dagen) en cisplatine ( $60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  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 relevant is.

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

### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zoals met alle cytotoxische chemotherapie wordt een effectieve anticonceptie aangeraden, wanneer een van de partners wordt behandeld met topotecan.

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat topotecan toxisch is voor de embryo en foetus en afwijkingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Vrouwen dient geadviseerd te worden niet zwanger te raken tijdens de behandeling met topotecan en zij dienen de behandelend arts direct op te hoogte te stellen in het geval dit wel gebeurt.

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

In studies ter bepaling van de dosering bij 523 patiënten met een recidiverende ovariumkanker en 631 patiënten met een recidiverende kleincellige longkanker, bleek de dosisbeperkende toxiciteit van topotecan 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 studies op het gebied van cervixkanker is consistent met het profiel dat gezien wordt bij monotherapie met topotecan. De totale hematologische toxiciteit is lager bij patiënten behandeld met topotecan in combinatie met cisplatine vergeleken met topotecanmonotherapie maar hoger dan met alleen cisplatine.

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

De volledige veiligheidsgegevens voor topotecan monotherapie staan hieronder weergegeven.

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

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

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

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

Vaak: pancytopenie

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

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Zelden: interstitiële longziekte (in sommige gevallen fataal)

#### **Maagdarmsstelselaandoeningen**

Zeer vaak: misselijkheid, braken en diarree (die alle ernstig kunnen zijn), verstopping, buikpijn<sup>1</sup> en mucositis

<sup>1</sup>Neutropene colitis, fatale neutropene colitis meegerekend, is gemeld als een complicatie van topotecangeïnduceerde neutropenie (zie rubriek 4.4).

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zeer vaak: alopecia

Vaak: pruritus

#### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Zeer vaak: anorexia (die ernstig kan zijn)

#### **Infecties en parasitaire aandoeningen**

Zeer vaak: infectie

Vaak: sepsis<sup>2</sup>

<sup>2</sup>overlijden als gevolg van sepsis is gemeld bij patiënten behandeld met topotecan (zie rubriek 4.4)

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Zeer vaak: koorts, asthenie, vermoeidheid

Vaak: malaise

Zeer zelden: extravasatie<sup>3</sup>

<sup>3</sup>Extravasatie is zeer zelden gemeld. De reacties zijn mild van aard en vereisen over het algemeen geen specifieke therapie.

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

Vaak: overgevoelighedsreacties, waaronder uitslag

Zelden: anafylactische shock, angio-oedeem, urticaria

#### **Lever- en galtaandoeningen**

Vaak: hyperbilirubinemie

De incidentie van de hierboven genoemde bijwerkingen treedt 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 zoals hieronder vermeld optreden, geven de gerapporteerde bijwerkingen weer die gerelateerd of mogelijk gerelateerd zijn aan de topotecantherapie.

#### Hematologisch

**Neutropenie:** ernstig neutropenie (neutrofielenconcentratie  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) werd tijdens kuur 1 bij 55% van de patiënten gezien en met een duur van  $\geq 7$  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 9 dagen en de mediane duur

bedroeg 7 dagen. In 11% van de kuren duurde ernstige neutropenie langer dan 7 dagen. Van alle patiënten, die in klinisch onderzoek werden behandeld (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 trombocyten 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 5 dagen bedroeg. In 4% van de kuren werd een trombocytentransfusie gegeven. Meldingen van ernstige gevolgen gerelateerd aan trombocytopenie, waaronder sterfgevallen als gevolg van bloeding van de tumor kwamen niet vaak voor.

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

#### Niet-hematologisch

Frequent gemelde niet-hematologische bijwerkingen waren gastro-intestinaal van aard, zoals 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 10% van de patiënten asthenie waargenomen gedurende behandeling met topotecan. De incidentie van ernstige (graad 3 en 4) vermoeidheid en asthenie bedroeg respectievelijk 3 en 1%.

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 pruritus bij 1,5% van de patiënten.

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen antidotum voor overdosering met topotecan bekend. De primaire complicaties van overdosering zijn naar verwachting beenmergsuppressie en mucositis.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Andere anti-neoplastische middelen: ATC-code: L01XX17.

De antitumorwerking 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 eiwitcoderende enkelvoudige strengen van het DNA.

### Recidiverend kleincellig longcarcinoom

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 opnieuw behandeling met intraveneuze chemotherapie niet geschikt werd geacht. De orale topotecan plus BSC-groep had een statistisch significante verbetering in totale overleving vergeleken met de BSC-groep (Logrank  $p=0,0104$ ). De onaangepaste hazardratio voor orale topotecan plus BSC-groep relatief aan de BSC-groep was 0,64 (95% BI: 0,45, 0,90). De mediane overleving van patiënten behandeld met topotecan + BSC was 25,9 weken (95% BI: 18,3, 31,6) vergeleken met 13,9 weken (95% BI: 11,1, 18,6) voor patiënten die alleen BSC kregen ( $p=0,0104$ ).

Zelfrapportages van patiënten van symptomen met behulp van een ongeblindeerde beoordeling lieten een consistente trend zien voor het symptoomvoordeel voor orale topotecan + BSC.

Een fase II onderzoek (Studie 065) en een fase III onderzoek werden uitgevoerd (Studie 396) om de effectiviteit van oraal topotecan versus intraveneuze topotecan te vergelijken bij patiënten die op dag 90 of later na voltooiing van een eerdere behandeling met chemotherapie progressief werden (zie tabel 1). In elk van deze studies werd in zelfrapportages van patiënten met behulp van ongeblindeerde symptoombeoordeling identieke symptoomverlichting bij patiënten met recidiverend gevoelig SCLC in verband gebracht met oraal en intraveneus topotecan.

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

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

N = totaal aantal behandelde patiënten

BI = Betrouwbaarheidsinterval

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

De respons 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% BI: 27,6, 33,4).

In een patiëntenpopulatie met refractaire SCLC (patiënten die niet reageren op eerstelijns therapie), was de respons 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 waarvoor curatieve behandeling met chirurgie en/of bestraling niet geschikt werd geacht. Topotecan plus cisplatine had een statistisch significant voordeel wat betreft het totale overlevingscijfer vergeleken met cisplatine monotherapie, na aanpassing voor interim analyses (Log-rank p=0,033).

**Tabel 2: Onderzoekresultaten onderzoek GOG-0179**

| ITT populatie                                                   |                                                   |                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Cisplatine<br>50 mg/m <sup>2</sup> d. 1<br>q21 d. | Cisplatine<br>50 mg/m <sup>2</sup> d. 1 +<br>Topotecan<br>0,75 mg/m <sup>2</sup> dx3<br>q21 |
| Overleving (maanden)                                            | (n= 146)                                          | (n = 147)                                                                                   |
| Mediaan (95% BI)                                                | 6,5 (5,8, 8,8)                                    | 9,4 (7,9, 11,9)                                                                             |
| Hazardratio (95% BI)                                            | 0,75 (0,59-0,98)                                  |                                                                                             |
| Log rank p-waarde                                               | 0,033                                             |                                                                                             |
|                                                                 |                                                   |                                                                                             |
| Patiënten zonder voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine |                                                   |                                                                                             |
|                                                                 | Cisplatine                                        | Topotecan/Cisplatine                                                                        |
| Overleving (maanden)                                            | (n= 46)                                           | (n = 44)                                                                                    |
| Mediaan (95% BI)                                                | 8,8 (6,4, 11,5)                                   | 15,7 (11,9, 17,7)                                                                           |
| Hazardratio (95% BI)                                            | 0,51 (0,31, 0,82)                                 |                                                                                             |
|                                                                 |                                                   |                                                                                             |
| Patiënten met voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine    |                                                   |                                                                                             |
|                                                                 | Cisplatine                                        | Topotecan/Cisplatine                                                                        |
| Overleving (maanden)                                            | (n= 72)                                           | (n = 69)                                                                                    |
| Mediaan (95% BI)                                                | 5,9 (4,7, 8,8)                                    | 7,9 (5,5, 10,9)                                                                             |
| Hazardratio (95% BI)                                            | 0,85 (0,59, 1,21)                                 |                                                                                             |

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

#### Pediatrische patiënten

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

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

34,9 %). Gebaseerd op dosisgelimiteerde toxiciteit van myelosuppressie was de maximale verdragen dosis (MTD) vastgesteld op 2,0 mg/m<sup>2</sup>/dag met G-CSF en 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dag zonder G-CSF in een farmacokinetiekonderzoek bij kinderen met refractaire solide tumoren (zie rubriek 5.2).

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

Na intraveneuze toediening van topotecan, in doses van 0,5 tot 1,5 mg/m<sup>2</sup> via infusie gedurende 30 minuten per dag over een periode van vijf opeenvolgende dagen, is er sprake van een hoge plasmaklaring van 62 l/uur (SD 22) van topotecan, overeenkomend met ongeveer 2/3 van de bloedtoevoer naar de lever. Topotecan had eveneens een groot 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 vijf 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 bij herhaald dagelijks doseren en er is geen bewijs voor een verandering in de PK na meerdere doseringen. Preklinische onderzoeken tonen een lage (35%) plasma-eiwitbinding aan 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 minder dan 10 % via metaboletering. Een N-desmethyl metaboliet dat een vergelijkbare of lagere activiteit heeft dan het moedermolecuul in een celgebaseerde analyse, werd aangetroffen in de urine, plasma en feces. De gemiddelde metaboliet/moeder - AUC-ratio bedroeg minder dan 10 % voor zowel totale topotecan en topotecan lacton. Een O-glucuronidiemetaboliet van topotecan en N-desmethyl topotecan zijn in de urine teruggevonden.

Van alle geneesmiddelgerelateerd materiaal werd na vijf dagelijkse doseringen topotecan 71 tot 76% van de toegediende intraveneuze dosering teruggevonden. 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-desmethylmetabolietbijdrage gemiddeld minder dan 7 % (variërend van 4-9%) van het totale geneesmiddelgerelateerd materiaal, dat in urine en feces werd uitgescheiden. De topotecan-O-glucuronide en N-desmethyl topotecan-O-glucuronide in de urine bedroegen minder dan 2,0 %.

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

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

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

De plasmaklaring bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring 41-60 ml/min) daalde tot ongeveer 67% vergeleken met de controlegroep patiënten. Het distributievolume was enigszins verlaagd en daardoor steeg de halfwaardetijd met slechts 14%. Bij patiënten met een matige

verminderde nierfunctie daalde de plasmaklaring van topotecan tot 34% van de waarde bij controlepatiënten. De gemiddelde halfwaardetijd steeg van 1,9 tot 4,9 uur.

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

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

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

In reproductieve toxiciteitsstudies met topotecan bij ratten werd er geen effect op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gezien; echter, bij vrouwtjes werden super-ovulatie en lichtelijk verhoogd pre-implantatieverlies waargenomen.

Het carcinogene potentieel van topotecan is niet onderzocht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Zoutzuur (E507) (voor instelling pH)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

*Injectieflacon voor opening*  
8 maanden.

#### *Verdunde oplossing*

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens en bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker maar normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 20°C – 25°C in omgevingslicht.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.  
Voor de bewaarcondities voor eenmaal geopend en verdund geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml concentraat in heldere type 1 glazen injectieflacon, voorzien van een grijze butylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een blauwe polypropyleen flip-off-dop en met een gele ring rond de injectieflacon.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Algemene voorzorgsmaatregelen

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

- het personeel moet zijn opgeleid om het geneesmiddel te reconstitueren
- zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten
- personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie, dient beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril en handschoenen
- alle materialen die nodig zijn voor toediening of reiniging, inclusief handschoenen, moeten in een hoog risico wegwerp afvalzak worden gedaan voor verbranding bij hoge temperaturen. Vloeibaar afval kan met grote hoeveelheden water worden weggespoeld
- accidentele aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld

### Instructies voor verdunning

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

Topotecan Eagle-concentraat is heldergeel tot oranje van kleur en bevat 3 mg/ml topotecan; dit is een hogere concentratie dan in andere topotecan bevattende middelen voor intraveneuze infusie.

De gebruiker wordt verzocht eventuele medicatiefouten te melden.

De volgende doseringstabellen moeten als referentie worden gebruikt:

Instructies voor de bereiding voor intraveneuze toediening voor kleincellig longcarcinoom

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Voor aanbevolen dosis<br>'1,5 mg/m <sup>2</sup> ' |                      | Voor verlaagde dosis<br>'1,25 mg/m <sup>2</sup> ' |                      | Voor verlaagde dosis<br>'1,0 mg/m <sup>2</sup> ' |                      |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|----------------------|
|                                     | Volume<br>benodigde<br>oplossing<br>(ml)          | Totale dosis<br>(mg) | Volume<br>benodigde<br>oplossing<br>(ml)          | Totale dosis<br>(mg) | Volume<br>benodigde<br>oplossing<br>(ml)         | Totale dosis<br>(mg) |
| 1                                   | 0,50                                              | 1,50                 | 0,42                                              | 1,26                 | 0,33                                             | 0,99                 |
| 1,1                                 | 0,55                                              | 1,65                 | 0,46                                              | 1,38                 | 0,37                                             | 1,11                 |
| 1,2                                 | 0,60                                              | 1,80                 | 0,50                                              | 1,50                 | 0,40                                             | 1,20                 |
| 1,3                                 | 0,65                                              | 1,95                 | 0,54                                              | 1,62                 | 0,43                                             | 1,29                 |
| 1,4                                 | 0,70                                              | 2,10                 | 0,58                                              | 1,74                 | 0,47                                             | 1,41                 |
| 1,5                                 | 0,75                                              | 2,25                 | 0,63                                              | 1,89                 | 0,50                                             | 1,50                 |
| 1,6                                 | 0,80                                              | 2,40                 | 0,67                                              | 2,01                 | 0,53                                             | 1,59                 |
| 1,7                                 | 0,85                                              | 2,55                 | 0,71                                              | 2,13                 | 0,57                                             | 1,71                 |
| 1,8                                 | 0,90                                              | 2,70                 | 0,75                                              | 2,25                 | 0,60                                             | 1,80                 |
| 1,9                                 | 0,95                                              | 2,85                 | 0,79                                              | 2,37                 | 0,63                                             | 1,89                 |
| 2                                   | 1,00                                              | 3,00                 | 0,83                                              | 2,49                 | 0,67                                             | 2,01                 |
| 2,1                                 | 1,05                                              | 3,15                 | 0,88                                              | 2,64                 | 0,70                                             | 2,10                 |
| 2,2                                 | 1,10                                              | 3,30                 | 0,92                                              | 2,76                 | 0,73                                             | 2,19                 |
| 2,3                                 | 1,15                                              | 3,45                 | 0,96                                              | 2,88                 | 0,77                                             | 2,31                 |
| 2,4                                 | 1,20                                              | 3,60                 | 1,00                                              | 3,00                 | 0,80                                             | 2,40                 |
| 2,5                                 | 1,25                                              | 3,75                 | 1,04                                              | 3,12                 | 0,83                                             | 2,49                 |

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

# Instructies voor bereiding voor intraveneuze toediening voor cervixcarcinoom

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Voor aanbevolen dosis '0,75 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '0,60 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '0,45 mg/m <sup>2</sup> ' |                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|
|                                     | Volume benodigde oplossing (ml)                 | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) |
| 1                                   | 0,25                                            | 0,75              | 0,20                                           | 0,60              | 0,15                                           | 0,45              |
| 1,1                                 | 0,28                                            | 0,84              | 0,22                                           | 0,66              | 0,17                                           | 0,51              |
| 1,2                                 | 0,30                                            | 0,90              | 0,24                                           | 0,72              | 0,18                                           | 0,54              |
| 1,3                                 | 0,33                                            | 0,99              | 0,26                                           | 0,78              | 0,20                                           | 0,60              |
| 1,4                                 | 0,35                                            | 1,05              | 0,28                                           | 0,84              | 0,21                                           | 0,63              |
| 1,5                                 | 0,38                                            | 1,14              | 0,30                                           | 0,90              | 0,23                                           | 0,69              |
| 1,6                                 | 0,40                                            | 1,20              | 0,32                                           | 0,96              | 0,24                                           | 0,72              |
| 1,7                                 | 0,43                                            | 1,29              | 0,34                                           | 1,02              | 0,26                                           | 0,78              |
| 1,8                                 | 0,45                                            | 1,35              | 0,36                                           | 1,08              | 0,27                                           | 0,81              |
| 1,9                                 | 0,48                                            | 1,44              | 0,38                                           | 1,14              | 0,29                                           | 0,87              |
| 2                                   | 0,50                                            | 1,50              | 0,40                                           | 1,20              | 0,30                                           | 0,90              |
| 2,1                                 | 0,53                                            | 1,59              | 0,42                                           | 1,26              | 0,32                                           | 0,96              |
| 2,2                                 | 0,55                                            | 1,65              | 0,44                                           | 1,32              | 0,33                                           | 0,99              |
| 2,3                                 | 0,58                                            | 1,74              | 0,46                                           | 1,38              | 0,35                                           | 1,05              |
| 2,4                                 | 0,60                                            | 1,80              | 0,48                                           | 1,44              | 0,36                                           | 1,08              |
| 2,5                                 | 0,63                                            | 1,89              | 0,50                                           | 1,50              | 0,38                                           | 1,14              |

Verdere verdunning van Topotecan Eagle moet worden uitgevoerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 % w/v) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5 % w/v) oplossing voor injectie om een eindconcentratie topotecan te verkrijgen van 25 µg/ml tot 50 µg/ml in de oplossing voor infusie aan de patiënt. Verdunning moet onder strikte aseptische omstandigheden worden uitgevoerd (bijv. een LAF-kast).

## Verwijdering

Topotecan Eagle 3 mg/ml is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Eagle Laboratories Limited  
The Green House  
Station Approach  
Marlow, Bucks, SL7 1NT  
Verenigd Koninkrijk  
Tel: +1 (201) 326-5324  
Fax: +1 (201) 391-2430

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

EU/1/11/744/001

## 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 22-12-2011

#### **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/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 3 mg topotecan (als hydrochloride).

Elke multidosis 5ml-injectieflacon bevat 15 mg topotecan.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere lichtgele tot oranje oplossing,  $\text{pH} \leq 1,2$ .

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Topotecan monotherapie wordt toegepast bij de behandeling van patiënten met recidiverend kleincellig longcarcinoom (SCLC) voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht (zie rubriek 5.1).

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

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

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

#### *Kleincellig longcarcinoom*

#### *Begin dosering*

De aanbevolen dosering topotecan is vijf dagen achtereens 1,5 mg/m<sup>2</sup> 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 doseringen*

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

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

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

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

### *Cervixcarcinoom*

#### *Begindosering*

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

#### *Vervolg doses*

Topotecan mag niet opnieuw worden toegediend, tenzij de neutrofielentelling hoger is dan of gelijk aan  $1,5 \times 10^9/l$ , de trombocyten telling hoger is dan of gelijk aan  $100 \times 10^9/l$  en de hemoglobinespiegel hoger is dan of gelijk aan  $9 \text{ g/dl}$  (na transfusie, indien nodig).

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

Als wordt gekozen voor het verlagen van de dosering bij patiënten die ernstige neutropenie ervaren (neutrofielentelling lager dan  $0,5 \times 10^9/l$ ) gedurende zeven dagen of langer, of ernstige neutropenie met koorts of infectie ervaren of bij patiënten bij wie de behandeling is vertraagd in verband met neutropenie dient de dosering te worden verlaagd met 20%, tot  $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  voor daarop volgende kuren (indien nodig kan verder worden verlaagd tot  $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ).

De dosering moet op dezelfde manier worden verminderd indien het aantal trombocyten lager wordt dan  $25 \times 10^9/l$ .

#### *Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie*

##### *Monotherapie (kleincellig longcarcinoom)*

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen voor patiënten met een creatinineklaring  $< 20 \text{ ml/min}$ . Beperkte gegevens duiden er op dat de dosering verlaagd moet worden bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met ovarium- of kleincellig longcarcinoom en een creatinineklaring van  $20 - 39 \text{ ml/min}$  is de aanbevolen monotherapie dosering topotecan  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  gedurende 5 opeenvolgende dagen.

##### *Combinatietherapie (cervixcarcinoom)*

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

#### *Pediatrische patiënten*

Er is beperkte ervaring bij kinderen, daarom zijn er geen aanbevelingen voor gebruik van topotecan (zie rubrieken 5.1 en 5.2) bij kinderen.

#### 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).

De concentratie van topotecan in de 5ml-injectieflacon is hoger (3 mg/ml) dan in andere topotecanbevattende middelen. Het is belangrijk dat Topotecan Eagle vóór gebruik verder wordt verdund (zie rubriek 6.6).

**Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.**

**Topotecan Eagle bevat een hogere dosisconcentratie (3 mg/ml) dan andere topotecanbevattende middelen voor intraveneuze infusie (doorgaans 1 mg/ml). Topotecan Eagle moet worden verdund tot een eindconcentratie van 25 µg/ml tot 50 µg/ml (zie rubriek 6.6 voor instructies voor verdunning).**

#### **4.3 Contra-indicaties**

Topotecan is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- van wie bekend is dat zij ernstig overgevoelig zijn voor het actieve bestanddeel topotecan of een van de hulpstoffen
- die 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  $< 1,5 \times 10^9/l$  en/of een trombocytengehalte  $< 100 \times 10^9/l$

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

Topotecan moet vóór gebruik op juiste wijze worden verdund. De concentratie topotecan in Topotecan Eagle verschilt van die in andere topotecanbevattende middelen (zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor verdunning).

**Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.**

**Topotecan Eagle bevat een hogere dosisconcentratie (3 mg/ml) dan andere topotecanbevattende middelen voor intraveneuze infusie (doorgaans 1 mg/ml). Topotecan Eagle moet worden verdund tot een eindconcentratie van 25 µg/ml tot 50 µg/ml (zie rubriek 6.6 voor instructies voor verdunning).**

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

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

Een klein aantal patiënten met leverfunctiestoornissen (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) werd intraveneus topotecan gegeven  $1,5 \text{ mg/m}^2$  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.

#### 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 chemotherapiemiddelen kan een reductie van de dosering van elk middel nodig zijn om de tolerantie te verbeteren. Echter, in combinatie met platinummiddelen, is er een strikt sequentieafhankelijke interactie afhankelijk of het platinummiddel is gegeven op dag 1 of op dag 5 van de topotecandosering. Als echter cisplatine of carboplatine wordt gegeven op dag 1 van de topotecandosering, 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 platinummiddel wordt gegeven op dag 5 van de topotecandosering.

Wanneer topotecan ( $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  gedurende vijf opeenvolgende dagen) en cisplatine ( $60 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$  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 relevant is.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zoals met alle cytotoxische chemotherapie wordt een effectieve anticonceptie aangeraden, wanneer een van de partners wordt behandeld met topotecan.

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

In preklinisch onderzoek is aangetoond dat topotecan toxisch is voor het embryo en de foetus en afwijkingen veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Vrouwen dient geadviseerd te worden niet zwanger te raken tijdens de behandeling met topotecan en zij dienen de behandelend arts direct op te hoogte te stellen in het geval dit wel gebeurt.

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

In studies ter bepaling van de dosering bij 523 patiënten met een recidiverende ovariumkanker en 631 patiënten met een recidiverende kleincellige longkanker, bleek de dosisbeperkende toxiciteit van topotecan 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 studies op het gebied van cervixkanker is consistent met het profiel dat gezien wordt bij monotherapie met topotecan. De totale hematologische toxiciteit is lager bij patiënten behandeld met topotecan in combinatie met cisplatine vergeleken met topotecanmonotherapie maar hoger dan met alleen cisplatine.

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

De volledige veiligheidsgegevens voor topotecan monotherapie staan hieronder weergegeven.

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

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

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

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

Vaak: pancytopenie

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

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Zelden: **interstitiële longziekte (in sommige gevallen fataal)**

#### **Maagdarmsstelselaandoeningen**

Zeer vaak: misselijkheid, braken en diarree (die alle ernstig kunnen zijn), verstopping, buikpijn<sup>1</sup> en mucositis

<sup>1</sup>Neutropene colitis, fatale neutropene colitis meegerekend, is gemeld als een complicatie van topotecan-geïnduceerde neutropenie (zie rubriek 4.4)

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zeer vaak: alopecia

Vaak: pruritus

#### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Zeer vaak: anorexia (die ernstig kan zijn)

#### **Infecties en parasitaire aandoeningen**

Zeer vaak: infectie

Vaak: sepsis<sup>2</sup>

<sup>2</sup>overlijden als gevolg van sepsis is gemeld bij patiënten behandeld met topotecan (zie rubriek 4.4)

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Zeer vaak: koorts, asthenie, vermoedheid

Vaak: malaise

Zeer zelden: extravasatie<sup>3</sup>

<sup>3</sup>Extravasatie is zeer zelden gemeld. De reacties zijn mild van aard en vereisen over het algemeen geen specifieke therapie.

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

Vaak: overgevoeligheidsreacties, waaronder uitslag

Zelden: anafylactische shock, angio-oedeem, urticaria

#### **Lever- en galaaandoeningen**

Vaak: hyperbilirubinemie

De incidentie van de hierboven genoemde bijwerkingen treedt 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 zoals hieronder vermeld optreden, geven de gerapporteerde bijwerkingen weer die gerelateerd of mogelijk gerelateerd zijn aan de topotecan therapie.

#### **Hematologisch**

**Neutropenie:** ernstige neutropenie (neutrofielenconcentratie  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) werd tijdens kuur 1 bij 55% van de patiënten gezien en met een duur van  $\geq 7$  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 totaal bij 23% van de patiënten (6 % van de kuren). De mediane tijdsperiode waarna ernstige neutropenie begon, bedroeg 9 dagen en de mediane duur bedroeg 7 dagen. In 11% van de kuren duurde ernstige neutropenie langer dan 7 dagen. Van alle patiënten, die in klinische onderzoeken werden behandeld (zowel degenen met ernstige neutropenie als degenen die geen ernstige neutropenie kregen) kreeg 131 % (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:* ernstige trombocytopenie (aantal trombocyten 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 5 dagen bedroeg. In 4% van de kuren werd een trombocytentransfusie gegeven. Meldingen van ernstige gevolgen gerelateerd aan trombocytopenie, waaronder sterfgevallen als gevolg van bloeding van de tumor, kwamen niet vaak voor.

*Anemie:* matig 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 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 pruritus bij 1,5% van de patiënten.

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen antidotum voor overdosering met topotecan bekend. De primaire complicaties van overdosering zijn naar verwachting beenmergsuppressie en mucositis.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Andere anti-neoplastische middelen: ATC-code: L01XX17.

De antitumorwerking 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.

#### *Recidiverend kleincellig longcarcinoom (SCLC)*

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 eerstelijnstherapie (mediane tijd tot progressie [TTP] vanaf eerstelijnstherapie: 84 dagen voor orale topotecan + BSC en 90 dagen voor BSC) en voor wie opnieuw behandeling met intraveneuze chemotherapie niet geschikt werd geacht. De orale topotecan plus BSC-groep had een statistisch significante verbetering in totale overleving vergeleken met de BSC-groep (Log-rank  $p=0,0104$ ). De onaangepaste hazardratio voor orale topotecan plus BSC-groep relatief aan de BSC-groep was 0,64 (95% BI: 0,45, 0,90). De mediane overleving van patiënten behandeld met topotecan + BSC was 25,9 weken (95% BI: 18,3, 31,6) vergeleken met 13,9 weken (95% BI: 11,1, 18,6) voor patiënten die alleen ASC kregen ( $p=0,0004$ ).

Zelfrapportages van patiënten van symptomen met behulp van een ongeblindeerde beoordeling liet een consistente trend zien voor het symptoom voordeel voor orale topotecan + BSC.

Een fase II onderzoek (Studie 065) en een fase III onderzoek werden uitgevoerd (Studie 396) om de effectiviteit van oraal topotecan versus intraveneuze topotecan te vergelijken bij patiënten die op dag 90 of later na voltooiing van een eerdere behandeling met chemotherapie progressief werden (zie tabel 1). In elk van deze studies werd in zelfrapportages van patiënten met behulp van ongeblindeerde symptoombeoordeling identieke symptoomverlichting bij patiënten met recidiverend gevoelig SCLC in verband gebracht met oraal en intraveneus topotecan.

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

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

N = totaal aantal behandelde patiënten

BI = Betrouwbaarheidsinterval

In een ander fase III gerandomiseerd onderzoek dat intraveneus topotecan vergeleek met cyclofosfamide, Adriamycine (doxorubicine) en vincristine (CAV) bij patiënten met recidiverende snel reagerende SCLC, was de totale mate van response 24,3 % voor de topotecan- en 18,3 % voor de CAV-groep. De mediane tijd tot progressie was in de twee groepen (respectievelijk 13,3 weken en 12,3 weken) gelijk. De mediane 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% BI: 0,78, 1,40).

De respons 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% BI: 27,6, 33,4).

In een patiëntenpopulatie met refractaire SCLC (patiënten die niet reageren op eerstelijns therapie), was de responsaantallen 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 waarvoor curatieve behandeling met chirurgie en/of bestraling niet geschikt werd geacht. Topotecan plus cisplatine had een statistisch significant voordeel wat betreft het totale overlevingscijfer vergeleken met cisplatine monotherapie na aanpassing voor interimanalyses (Log-rank p=0,033).

**Tabel 2: Onderzoekresultaten onderzoek GOG-0179**

Abstract: Onderzoekscapaciteit Onderzoek GOC 0179

| ITT populatie                                                   |                                                   |                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Cisplatine<br>50 mg/m <sup>2</sup> d. 1<br>q21 d. | Cisplatine<br>50 mg/m <sup>2</sup> d. 1 +<br>topotecan<br>0,75 mg/m <sup>2</sup> dx3<br>q21 |
| <b>Overleving (maanden)</b>                                     | <b>(n=146)</b>                                    | <b>(n = 147)</b>                                                                            |
| Mediaan (95% BI)                                                | 6,5 (2,8, 8,8)                                    | 9,4 (7,9, 11,9)                                                                             |
| Hazardratio (95% BI)                                            | 0,76 (0,59-0,98)                                  |                                                                                             |
| Log rank p-waarde                                               | 0,033                                             |                                                                                             |
|                                                                 |                                                   |                                                                                             |
| Patiënten zonder voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine |                                                   |                                                                                             |
|                                                                 | Cisplatine                                        | Topotecan/Cisplatine                                                                        |
| <b>Overleving (maanden)</b>                                     | <b>(n= 46)</b>                                    | <b>(n = 44)</b>                                                                             |
| Mediaan (95% BI)                                                | 8,8 (6,4, 11,5)                                   | 15,7 (11,9, 17,7)                                                                           |
| Hazardratio (95% BI)                                            | 0,51 (0,31, 0,82)                                 |                                                                                             |
|                                                                 |                                                   |                                                                                             |
| Patiënten met voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine    |                                                   |                                                                                             |
|                                                                 | Cisplatine                                        | Topotecan/Cisplatine                                                                        |
| <b>Overleving (maanden)</b>                                     | <b>(n= 72)</b>                                    | <b>(n = 69)</b>                                                                             |
| Mediaan (95% BI)                                                | 5,9 (4,7, 8,8)                                    | 7,9 (5,5, 10,9)                                                                             |
| Hazardratio (95% BI)                                            | 0,85 (0,59, 1,21)                                 |                                                                                             |

Bij patiënten (n=33) met een recidief binnen 180 dagen na chemoradiotherapie met cisplatine was de mediane overleving in de topotecan plus cisplatine-arm 4,6 maanden (95% BI: 2,6, 6,1) versus 4,5 maanden (95% BI: 2,9, 9,6) voor de cisplatine-arm met een hazardratio van 1,15 (0,59, 2,23). Bij de patiënten (n=102) met een recidief na 180 dagen was de mediane overleving in de topotecan plus cisplatine-arm 9,9 maanden (95% BI: 7, 12,6) versus 6,3 maanden (95% BI: 4,9, 9,5) voor de cisplatine-arm met een hazardratio van 0,75 (0,49, 1,16).

#### Pediatrische patiënten

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

In een open-label onderzoek bij kinderen (n=108, leeftijdscategorie: kinderen tot 16 jaar) met recidiverende of progressieve solide tumoren, werd topotecan als begin dosering van 2,0 mg/m<sup>2</sup> gegeven als een 30 minuten durend infuus dagelijks gedurende vijf dagen, herhaald elke drie weken gedurende maximaal een jaar afhankelijk van de reactie op de behandeling. Tumortypen waren

Ewing's sarcoom/primitieve neuro-ectodermale tumor, neuroblastoom, osteoblastoom, en rhabdomyosarcoom. Antitumoractiviteit werd primair aangetoond bij patiënten met neuroblastoom. Bij kinderen met herhaalde en refractaire solide tumoren was de toxiciteit van topotecan gelijk aan die, welke werd gezien bij volwassenen. In dit onderzoek kregen 46 (43,0 %) patiënten G-CSF over 192 (42,1 %) kuren; 65 (60,0 %) kregen transfusies met packed cells rode bloedcellen en 50 (46,0 %) trombocyten verdeeld over 139 respectievelijk 159 kuren (30, 5% en 34,9 %). Gebaseerd op dosisgelimiteerde toxiciteit van myelosuppressie was de maximale getolereerde dosis (MTD) vastgesteld op 2,0 mg/m<sup>2</sup>/dag met G-CSF en 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dag zonder G-CSF in een farmacokinetiekonderzoek bij kinderen met refractaire solide tumoren (zie rubriek 5.2).

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

Na intraveneuze toediening van topotecan in doses van 0,5 tot 1,5 mg/m<sup>2</sup> via infusie gedurende 30 minuten per dag over een periode van vijf opeenvolgende dagen, is er sprake van een hoge plasmaklaring van 62 l/uur (SD 22) van topotecan, overeenkomend met ongeveer 2/3 van de bloedtoevoer naar de lever. Topotecan had eveneens een groot distributievolume, ongeveer 152 l, (SD 57), en een relatief korte halfwaardetijd van 2-3 uur. Bij vergelijking van farmacokinetische parameters werd voor de periode van vijf dagen geen verandering hierin gevonden. De toename van de AUC was ongeveer evenredig met de verhoging van de dosis. Er is weinig of geen accumulatie van topotecan bij herhaald dagelijks doseren en er is geen bewijs voor een verandering in de PK na meerdere doseringen. Preklinische onderzoeken tonen een lage (35%) plasma-eiwitbinding aan 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 minder dan 10 % via metabolisering. Een N-desmethyl metaboliet dat een vergelijkbare of lagere activiteit heeft dan het moedermolecuul in een celgebaseerde analyse, werd aangetroffen in de urine, plasma en feces. De gemiddelde metaboliet/moeder -AUC-ratio bedroeg minder dan 10 % voor zowel totale topotecan en topotecan lacton. Een O-glucuronidiëtm metaboliet van topotecan en N-desmethyl topotecan zijn in de urine teruggevonden.

Van alle geneesmiddelgerelateerd materiaal werd na vijf dagelijkse doseringen topotecan 71 tot 76% van de toegediende intraveneuze dosering teruggevonden. 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-desmethylmetabolietbijdrage gemiddeld voor minder dan 7% (variërend van 4-9 %) van het totale geneesmiddelgerelateerd materiaal, dat in urine en feces werd uitgescheiden. De topotecan-O-glucuronide en N-desmethyl topotecan-O-glucuronide in de urine bedroegen minder dan 2,0 %.

*In vitro* gegevens met menselijke levermicrosomen wijzen op vorming van kleine hoeveelheden N-gedemetyleerd topotecan. Topotecan remde *in vitro* niet de humane P450-enzymen CYP1A2, CYP1A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A of CYP4A, noch remde het de enzymen dihydropyrimidine of xantine-oxidase, enzymen die in het cytosol van menselijke cellen voorkomen.

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

De plasmaklaring bij patiënten met een leverfunctiestoornis (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) daalde tot ongeveer 67% vergeleken met 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 enigszins verlaagd en daardoor steeg de halfwaardetijd met slechts 14%. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie daalde de plasmaklaring van topotecan tot 34% van de waarde bij controlepatiënten. De gemiddelde halfwaardetijd steeg van 1,9 tot 4,9 uur.

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

#### *Pediatrische patiënten*

In twee studies werd de farmacokinetiek geëvalueerd van topotecan als een 30 minuten durend infuus gedurende vijf dagen gegeven. Een studie omvat een doseringsbereik van 1,4 mg/m<sup>2</sup> tot 2,4 mg/m<sup>2</sup> bij kinderen (leeftijd van 2 tot 12 jaar, n = 18), adolescenten (leeftijd 12 tot 16 jaar, n=9), en jong volwassenen (leeftijd 16 tot 21 jaar, n= 9) met refractaire solide tumoren. De tweede studie omvat een doseringsbereik van 2,0 mg/m<sup>2</sup> tot 5,2 mg/m<sup>2</sup> 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 jong volwassenen met solide tumoren of leukemie, echter de data zijn te beperkt om definitieve conclusies te trekken.

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

Als gevolg van het werkingsmechanisme is topotecan *in vitro* genotoxisch voor zoogdiercellen (lymfocytcellen van de muis en menselijke lymfocyten) en *in vitro* voor beenmergcellen van de muis. Tevens werd aangetoond embryofoetale letaliteit veroorzaakt bij toediening aan ratten en konijnen.

In reproductieve toxiciteitsstudies met topotecan bij ratten werd er geen effect op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gezien; echter, bij vrouwen werden super-ovulatie en lichtelijk verhoogd pre-implantatieverlies waargenomen.

Het carcinogene potentieel van topotecan is niet onderzocht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Zoutzuur (E507) (voor instelling pH)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

*Injectieflacon voor opening*  
3 jaar.

*Injectieflacon na eerste opening*

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 14 dagen bij 20°C – 25°C indien bewaard in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt mag het middel na opening maximaal 14 dagen bij 20°C – 25°C worden bewaard. Andere bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### *Verdunde oplossing*

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens en bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker maar normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 20°C – 25°C en omgevingslicht.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities voor eenmaal geopend en verdund geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

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

5 ml concentraat in een heldere type 1 glazen injectieflacon, voorzien van een grijze butylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een gele polypropyleen flip-off-dop en met een gele ring rond de injectieflacon.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

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

#### Algemene voorzorgsmaatregelen

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

- het personeel moet zijn opgeleid om het geneesmiddel te reconstitueren
- zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten
- personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie, dient beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril en handschoenen
- alle materialen die nodig zijn voor toediening of reiniging, inclusief handschoenen, moeten in een hoog risico wegwerp afvalzak worden gedaan voor verbranding bij hoge temperaturen. Vloeibaar afval kan met grote hoeveelheden water worden weggespoeld
- accidentele aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld

#### Instructies voor verdunning

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

Topotecan Easix concentraat is heldergeel tot oranje van kleur en bevat 3 mg/ml topotecan; dit is een hogere concentratie dan in andere topotecanbevattende middelen voor intraveneuze infusie.

De gebruiker wordt verzocht eventuele medicatiefouten te melden.

De volgende doseringstabellen moeten als referentie worden gebruikt:

Instructies voor de bereiding voor intraveneuze toediening voor kleincellig longcarcinoom

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Voor aanbevolen dosis '1,5 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '1,25 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '1,0 mg/m <sup>2</sup> ' |                   |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
|                                     | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)               | Totale dosis (mg) |
| 1                                   | 0,50                                           | 1,50              | 0,42                                           | 1,26              | 0,33                                          | 0,99              |
| 1,1                                 | 0,55                                           | 1,65              | 0,46                                           | 1,38              | 0,37                                          | 1,11              |
| 1,2                                 | 0,60                                           | 1,80              | 0,50                                           | 1,50              | 0,40                                          | 1,20              |
| 1,3                                 | 0,65                                           | 1,95              | 0,54                                           | 1,62              | 0,43                                          | 1,29              |
| 1,4                                 | 0,70                                           | 2,10              | 0,58                                           | 1,74              | 0,47                                          | 1,41              |
| 1,5                                 | 0,75                                           | 2,25              | 0,63                                           | 1,89              | 0,50                                          | 1,50              |
| 1,6                                 | 0,80                                           | 2,40              | 0,67                                           | 2,01              | 0,53                                          | 1,59              |
| 1,7                                 | 0,85                                           | 2,55              | 0,71                                           | 2,13              | 0,57                                          | 1,71              |
| 1,8                                 | 0,90                                           | 2,70              | 0,75                                           | 2,25              | 0,60                                          | 1,80              |
| 1,9                                 | 0,95                                           | 2,85              | 0,79                                           | 2,37              | 0,63                                          | 1,89              |
| 2                                   | 1,00                                           | 3,00              | 0,83                                           | 2,49              | 0,67                                          | 2,01              |
| 2,1                                 | 1,05                                           | 3,15              | 0,88                                           | 2,64              | 0,70                                          | 2,10              |
| 2,2                                 | 1,10                                           | 3,30              | 0,92                                           | 2,76              | 0,73                                          | 2,19              |
| 2,3                                 | 1,15                                           | 3,45              | 0,96                                           | 2,88              | 0,77                                          | 2,31              |
| 2,4                                 | 1,20                                           | 3,60              | 1,00                                           | 3,00              | 0,80                                          | 2,40              |
| 2,5                                 | 1,25                                           | 3,75              | 1,04                                           | 3,12              | 0,83                                          | 2,49              |

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

# Instructies voor bereiding voor intraveneuze toediening voor cervixcarcinoom

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Voor aanbevolen dosis '0,75 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '0,60 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '0,45 mg/m <sup>2</sup> ' |                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|
|                                     | Volume benodigde oplossing (ml)                 | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) |
| 1                                   | 0,25                                            | 0,75              | 0,20                                           | 0,60              | 0,15                                           | 0,45              |
| 1,1                                 | 0,28                                            | 0,84              | 0,22                                           | 0,66              | 0,17                                           | 0,51              |
| 1,2                                 | 0,30                                            | 0,90              | 0,24                                           | 0,72              | 0,18                                           | 0,54              |
| 1,3                                 | 0,33                                            | 0,99              | 0,26                                           | 0,78              | 0,20                                           | 0,60              |
| 1,4                                 | 0,35                                            | 1,05              | 0,28                                           | 0,84              | 0,21                                           | 0,63              |
| 1,5                                 | 0,38                                            | 1,14              | 0,30                                           | 0,90              | 0,23                                           | 0,69              |
| 1,6                                 | 0,40                                            | 1,20              | 0,32                                           | 0,96              | 0,24                                           | 0,72              |
| 1,7                                 | 0,43                                            | 1,29              | 0,34                                           | 1,02              | 0,26                                           | 0,78              |
| 1,8                                 | 0,45                                            | 1,35              | 0,36                                           | 1,08              | 0,27                                           | 0,81              |
| 1,9                                 | 0,48                                            | 1,44              | 0,38                                           | 1,14              | 0,29                                           | 0,87              |
| 2                                   | 0,50                                            | 1,50              | 0,40                                           | 1,20              | 0,30                                           | 0,90              |
| 2,1                                 | 0,53                                            | 1,59              | 0,42                                           | 1,26              | 0,32                                           | 0,96              |
| 2,2                                 | 0,55                                            | 1,65              | 0,44                                           | 1,32              | 0,33                                           | 0,99              |
| 2,3                                 | 0,58                                            | 1,74              | 0,46                                           | 1,38              | 0,35                                           | 1,05              |
| 2,4                                 | 0,60                                            | 1,80              | 0,48                                           | 1,44              | 0,36                                           | 1,08              |
| 2,5                                 | 0,63                                            | 1,89              | 0,50                                           | 1,50              | 0,38                                           | 1,14              |

Verdere verdunning van Topotecan Eagle moet worden uitgevoerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 % w/v) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5 % w/v) oplossing voor injectie om een eindconcentratie topotecan te verkrijgen van 25 µg/ml tot 50 µg/ml in de oplossing voor infusie aan de patiënt. Verdunning moet onder strikte aseptische omstandigheden worden uitgevoerd (bijv. een LAF-kast).

## Verwijdering

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Bucks, SL7 1NT  
Verenigd Koninkrijk  
Tel: +1 (201) 326-5324  
Fax: +1 (201) 391-2430

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

EU/1/11/744/02

## 9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 22-12-2011

#### **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/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Verenigd Koninkrijk

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Geneesmiddel uitsluitend op medisch voorschrift (U.R.) (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**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

PSURs

De PSUR-cyclus van het geneesmiddel dient een halfjaar cyclus te volgen totdat het CHMP hierover anders beslist.

## **• VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Voordat het middel in elke lidstaat op de markt komt, dient de vergunninghouder voor het in de handel brengen overeenstemming te bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en de vormgeving van een informatiebericht over de veiligheid, met inbegrip van de noodzaak en het tijdstip

van een eventueel vervolg op een informatiebericht over de veiligheid, alsmede de verspreidingslijst voor dergelijke informatie.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat bij het op de markt komen alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Topotecan Eagle zullen gebruiken en/of voorschrijven, een informatiebericht over de veiligheid ontvangen.

Het informatiebericht over de veiligheid dient het volgende te bevatten:

- Het risico van medicatiefouten als gevolg van de hogere concentratie dan de concentratie in de verdunning van het oorspronkelijke middel, met de mogelijke levensbedreigende gevolgen ervan.
- Een verwijzing naar de ring rond de injectieflacon als een visuele herinnering aan dit verschil en de instructie dat de ring nooit mag worden verwijderd.
- De verwachte effecten van een overdosering (bv. beenmergsuppressie).
- Een aansporing medicatiefouten daadwerkelijk te melden, alsmede eventuele veiligheidsvoorvallen die kunnen voortvloeien uit een medicatiefout.
- Een formulier voor het melden van medicatiefouten.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

#### A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**OMDOOS**

**1ml-injectieflacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie  
topotecan

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

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 3 mg topotecan (als hydrochloride).  
Elke injectieflacon bevat 3 mg topotecan (als hydrochloride) in 1 ml concentraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Zoutzuur (E507)  
Water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

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

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intraveneus gebruik. Moet voor gebruik worden verdund.

**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**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het verdunde middel.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking 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**

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Bucks, SL7 1NT  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/11/744/001

**13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRICANT**

Partij:

**14. ALGEMENE INDIJLING 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 PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON 1 ml**

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

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie  
Topotecan  
IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Moet voor gebruik worden verdund.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Partij:

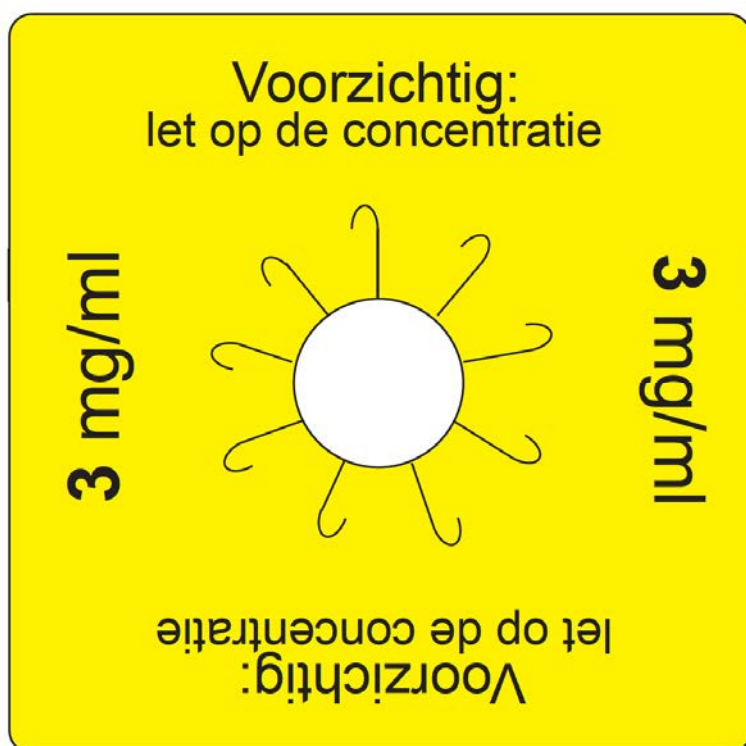
**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

Cytotoxisch

Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.



Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**OMDOOS multidosis 5ml-injectieflacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie  
topotecan

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDD(EL(EN**

Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 3 mg topotecan (als hydrochloride).  
Elke injectieflacon bevat 15 mg topotecan (als hydrochloride) in 5 ml concentraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Zoutzuur (E507)  
Water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
(3 mg/ml)  
1 injectieflacon

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

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Intraveneus gebruik. Moet voor gebruik worden verdund.

**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  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

Multidosis injectieflacon: na opening maximaal 14 dagen bewaren bij 20°C – 25°C.  
Geopend op: DD/MM/JJ

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het verdunde middel.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen 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**

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Buck, SL7 1NT  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE vergunning voor het in de handel brengen**

EU/1/11/744/002

**13. PARTIJNUMMER**

Partij:

**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 PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON 5 ml**

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

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie  
Topotecan  
IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Moet voor gebruik worden verdund.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

Multidosis injectieflacon: na opening maximaal bewaren gedurende 14 dagen bij 20°C – 25°C.  
Geopend op: dd/mm/jj

**4. PARTIJNUMMER**

Partij:

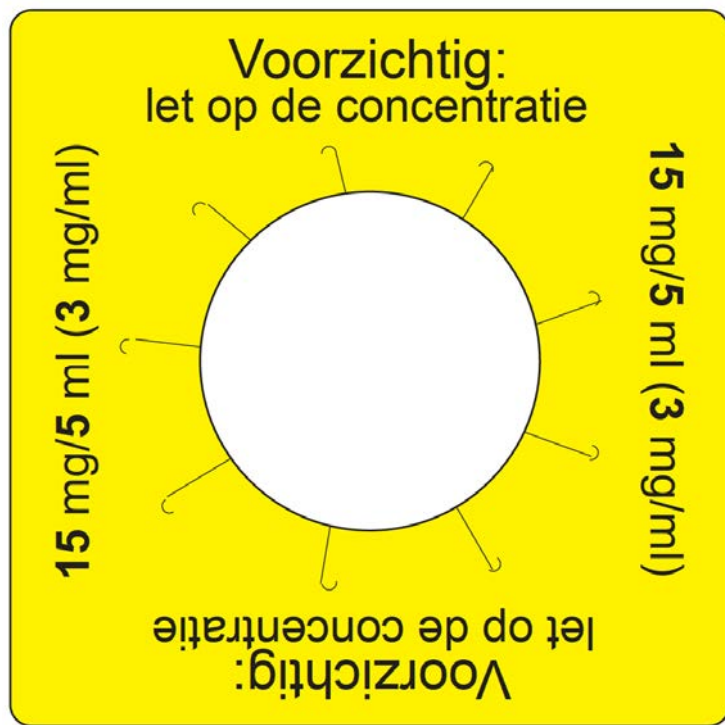
**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 ml  
3 mg/ml

**6. OVERIGE**

Cytotoxisch

Gaand op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.



Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**Geneesmiddel niet langer geregistreerd**

**B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

### Topotecan Eagle 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie topotecan

#### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

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

#### Inhoud van deze bijsluiter:

1. **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**
2. **Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**
3. **Hoe gebruikt u dit middel?**
4. **Mogelijke bijwerkingen**
5. **Hoe bewaart u dit middel?**
6. **Aanvullende informatie**

#### 1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Topotecan Eagle wordt gebruikt voor de behandeling van:

- kleincellige longkanker, die is teruggekomen na chemotherapie
- baarmoederhalskanker in een gevorderd stadium wanneer een operatie of radiotherapie (bestraling) niet mogelijk is. In dit geval wordt het gebruikt met een ander middel, genaamd cisplatine.

#### 2. WANNEER MAG DIT MIDDEL NIET AAN U WORDEN TOEGEDIEND OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

##### Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U geeft borstvoeding. U moet de borstvoeding stopzetten voordat de behandeling met Topotecan Eagle wordt gestart.
- Uw bloedcelwaarden zijn te laag. Uw arts zal dit controleren.

Gebruik Topotecan Eagle niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voor u dit geneesmiddel gaan gebruiken.

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

Raadpleeg uw arts of verpleegkundige voor dit geneesmiddel wordt gebruikt:

- als u nierproblemen heeft. Uw dosis Topotecan Eagle moet mogelijk worden aangepast. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen heeft;
- als u leverproblemen heeft. Uw dosis Topotecan Eagle moet mogelijk worden aangepast. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen als u ernstige leverproblemen heeft;
- als u longproblemen heeft, of als u eerder longproblemen heeft gehad door het gebruik van andere geneesmiddelen of door bestraling. De reden hiervoor is dat u een grotere kans heeft op ernstige longproblemen (interstitiële longziekte) wanneer u Topotecan Eagle gebruikt;

- als bij u sprake is van ongewone bloeduitstortingen of bloedingen;
- als u zich erg ziek voelt.

Als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat Topotecan Eagle wordt gebruikt.

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

Gebruikt u naast Topotecan Eagle nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor kruidenmiddelen of geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. De reden hiervoor is dat Topotecan Eagle van invloed kan zijn op de manier waarop bepaalde andere geneesmiddelen werken. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de manier waarop Topotecan Eagle werkt, beïnvloeden.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Topotecan Eagle mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit echt noodzakelijk is. Als u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, moet u dit onmiddellijk tegen uw arts zeggen.
- Vrouwen die zwanger zouden kunnen worden, moeten anticonceptie gebruiken om ervoor te zorgen dat ze tijdens de behandeling niet zwanger raken.
- Mannen die Topotecan Eagle gebruiken en een kind willen verwekken, moeten hun arts om advies over gezinsplanning vragen.
- Geef geen borstvoeding wanneer u Topotecan Eagle gebruikt.

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

Door Topotecan Eagle kunt u zich moe of zwak voelen. Als dit het geval is, moet u geen auto besturen of gereedschap of machines gebruiken.

## **3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?**

### **Hoeveel krijgt u toegediend?**

Uw dosis van Topotecan Eagle hangt af van:

- de ziekte die wordt behandeld
- uw lichaamsgrootte (gemeten in 'vierkante meters' of 'm<sup>2</sup>')
- de resultaten van uw bloedtests voor en tijdens behandeling
- hoe goed uw lichaam reageert op het geneesmiddel.

### **Kleincellige longkanker**

- De gebruikelijke dosis is 1,5 mg van het geneesmiddel voor elk vierkante meter van uw lichaam.
- Het middel wordt gedurende 5 dagen eenmaal daags toegediend.
- Deze behandelcyclus wordt normaalgesproken elke 3 weken herhaald.

### **Baarmoederhalskanker**

- De gebruikelijke dosis is 0,75 mg van het geneesmiddel voor elk vierkante meter van uw lichaam.
- Het middel wordt gedurende 3 dagen eenmaal daags toegediend.
- Deze behandelcyclus wordt normaalgesproken elke 3 weken herhaald.

Voor baarmoederhalskanker wordt Topotecan Eagle gebruikt samen met een ander geneesmiddel, cisplatine genaamd. Lees voor meer informatie over cisplatine de bijbehorende bijsluiter.

De ervaring met het gebruik van Topotecan Eagle bij kinderen is beperkt. Dit betekent dat behandeling niet wordt aanbevolen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

### Hoe wordt Topotecan Eagle bereid?

Topotecan Eagle wordt geleverd als een concentraat voor oplossing voor infusie. De concentratie van topotecan is hoger (3 mg/ml) dan in andere middelen met topotecan. Het concentraat moet voor toediening worden verdund.

### Hoe wordt Topotecan Eagle toegediend?

Topotecan Eagle wordt normaal gesproken toegediend door een arts of verpleegkundige:

- als een druppelinfuus gedurende ongeveer 30 minuten
- doorgaans in uw arm.

## 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Topotecan Eagle bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De kans dat deze bijwerkingen optreden, is als volgt:

- zeer vaak doet zich voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak doet zich voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- soms doet zich voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- zelden doet zich voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- zeer zelden doet zich voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- niet bekend frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

### Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als zich een van de volgende ernstige bijwerkingen bij u voordoet. U heeft mogelijk dringend medische hulp nodig:

- **Infecties** (zeer vaak) – omdat Topotecan Eagle uw vermogen om infecties te bestrijden kan verminderen.

De verschijnselen zijn onder meer:

- koorts
- plotselinge verslechtering van uw algehele gezondheid
- keelpijn of een branderig gevoel bij plassen
- hevige buikpijn, koorts en mogelijk diarree (zelden vermengd met bloed) – dit kunnen aanwijzingen zijn voor darmontsteking (neutropene colitis).

- **Longontsteking** (zelden), met klachten als:

- moeite met ademen/halen
- hoesten
- koorts

U heeft meer kans op ernstige longproblemen (interstitiële longziekte) als u al longproblemen heeft of eerder longproblemen heeft gehad door het gebruik van andere geneesmiddelen of door bestraling.

### Andere bijwerkingen kunnen onder meer zijn:

Zeer vaak

- algeheel gevoel van moeheid en zwakte. Dit kan een aanwijzing zijn voor een daling van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede of anemie). In sommige gevallen heeft u mogelijk een bloedtransfusie nodig.
- ongewone bloedingstoringen of bloedingen, soms hevig. Dit wordt veroorzaakt door een daling van het aantal cellen, die een rol spelen bij de bloedstolling (bloedplaatjes).
- abnormaal laag aantal witte bloedcellen (neutropenie), wat gepaard kan gaan met koorts en verschijnselen van infectie (febriële neutropenie)
- gewichtsverlies en verlies van eetlust, gevoel van moeheid of zwakte
- misselijkheid of braken, diarree, buikpijn, obstipatie
- ontsteking en zweervorming van mond, keel, tong of tandvles (mucositis)

- hoge lichaamstemperatuur (koorts)
- infecties
- haaruitval.

#### Vaak

- lichte allergische reacties (waaronder huiduitslag)
- geelverkleuring van de huid (geelzucht) veroorzaakt door leverproblemen
- jeuk (pruritus)
- ernstige infectie (sepsis)
- zich niet goed voelen (malaise).

#### Zelden

- ernstige allergische (anafylactische) reacties resulterend in zwelling van lippen, gezicht of Hals wat leidt tot ernstige ademhalingsmoeilijkheden, huiduitslag of galbulten, anafylactische shock (een sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke pols, verminderd bewustzijn)
- plotselinge zwelling van huid en slijmvliezen (bijv. keel of tong) veroorzaakt door vochtophoping (angio-oedeem)
- jeukende huiduitslag (of galbulten).

#### Zeer zelden

- Lichte pijn en ontsteking op de injectieplaats door onbedoelde toediening van het geneesmiddel in het omringende weefsel (extravasatie), bijv. door lekkage.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Als u wordt behandeld voor baarmoederhalskanker, kunt u bijwerkingen krijgen door het andere geneesmiddel (cisplatine) dat tegelijk met Topotecan Eagle aan u wordt toegediend.

## 5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon, na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

#### Verdunde oplossing

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens en bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker maar normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 20°C – 25°C in omgevingslicht.

Gebruik dit middel niet als u zichtbare deeltjes opmerkt of als de oplossing niet helder is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw arts moet geneesmiddelen die niet meer nodig zijn afvoeren. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen zo niet in het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is topotecan.
- Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 3 mg topotecan (als hydrochloride). Elke 1ml-injectieflacon met één enkele dosis bevat 3 mg topotecan.
- De andere stoffen in dit middel zijn: zoutzuur (E507) (voor instelling pH) en water voor injecties.

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

- Topotecan Eagle is een heldere gele tot oranje vloeistof in een kleurloze glazen injectieflacon met een butylrubberen stop, een aluminium verzegeling en een blauwe klikdop en met een gele ring rond de injectieflacon.
- Topotecan wordt geleverd in dozen met 1 injectieflacon.

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

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Bucks, SL7 1NT  
Verenigd Koninkrijk

### Fabrikant

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED  
Unit 22, Quest Park  
Wheatley Hall Road  
Doncaster, DN2 4LT  
Verenigd Koninkrijk

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

---

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

### **Instructies voor verdunning, bewaren en verwijdering van Topotecan Eagle**

#### **Algemene voorzorgsmaatregelen**

De concentratie topotecan in Topotecan Eagle verschilt van andere topotecanbevattende middelen en het is van belang dat het middel op de juiste wijze wordt verdund om de beoogde dosis te verkrijgen; deze moet voor toediening aan de patiënt worden gecontroleerd.

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

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

#### **Instructies voor verdunning**

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

Topotecan Eagle-concentraat is heldergeel tot oranje van kleur en bevat 3 mg/ml topotecan; dit is een hogere concentratie dan in andere topotecanbevattende middelen voor intraveneuze infusie.

De gebruiker wordt verzocht eventuele medicatiefouten te melden.

De volgende doseringstabellen moeten als referentie worden gebruikt:

Instructies voor de bereiding voor intraveneuze toediening voor kleincellig longcarcinoom

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Voor aanbevolen dosis '1,5 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '1,25 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '1,0 mg/m <sup>2</sup> ' |                   |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
|                                     | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)               | Totale dosis (mg) |
| 1                                   | 0,50                                           | 1,50              | 0,42                                           | 1,26              | 0,33                                          | 0,99              |
| 1,1                                 | 0,55                                           | 1,65              | 0,46                                           | 1,38              | 0,37                                          | 1,11              |
| 1,2                                 | 0,60                                           | 1,80              | 0,50                                           | 1,50              | 0,40                                          | 1,20              |
| 1,3                                 | 0,65                                           | 1,95              | 0,54                                           | 1,62              | 0,43                                          | 1,29              |
| 1,4                                 | 0,70                                           | 2,10              | 0,58                                           | 1,74              | 0,47                                          | 1,41              |
| 1,5                                 | 0,75                                           | 2,25              | 0,63                                           | 1,89              | 0,50                                          | 1,50              |
| 1,6                                 | 0,80                                           | 2,40              | 0,67                                           | 2,01              | 0,53                                          | 1,59              |
| 1,7                                 | 0,85                                           | 2,55              | 0,71                                           | 2,13              | 0,57                                          | 1,71              |
| 1,8                                 | 0,90                                           | 2,70              | 0,75                                           | 2,25              | 0,60                                          | 1,80              |
| 1,9                                 | 0,95                                           | 2,85              | 0,79                                           | 2,37              | 0,63                                          | 1,89              |
| 2                                   | 1,00                                           | 3,00              | 0,83                                           | 2,49              | 0,67                                          | 2,01              |
| 2,1                                 | 1,05                                           | 3,15              | 0,88                                           | 2,64              | 0,70                                          | 2,10              |
| 2,2                                 | 1,10                                           | 3,30              | 0,92                                           | 2,76              | 0,73                                          | 2,19              |
| 2,3                                 | 1,15                                           | 3,45              | 0,96                                           | 2,88              | 0,77                                          | 2,31              |
| 2,4                                 | 1,20                                           | 3,60              | 1,00                                           | 3,00              | 0,80                                          | 2,40              |
| 2,5                                 | 1,25                                           | 3,75              | 1,04                                           | 3,12              | 0,83                                          | 2,49              |

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

### Instructies voor bereiding voor intraveneuze toediening voor cervixcarcinoom

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Voor aanbevolen dosis '0,75 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '0,60 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '0,45 mg/m <sup>2</sup> ' |                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|
|                                     | Volume benodigde oplossing (ml)                 | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) |
| 1                                   | 0,25                                            | 0,75              | 0,20                                           | 0,60              | 0,15                                           | 0,45              |
| 1,1                                 | 0,28                                            | 0,84              | 0,22                                           | 0,66              | 0,17                                           | 0,51              |
| 1,2                                 | 0,30                                            | 0,90              | 0,24                                           | 0,72              | 0,18                                           | 0,54              |
| 1,3                                 | 0,33                                            | 0,99              | 0,26                                           | 0,78              | 0,20                                           | 0,60              |
| 1,4                                 | 0,35                                            | 1,05              | 0,28                                           | 0,84              | 0,21                                           | 0,63              |
| 1,5                                 | 0,38                                            | 1,14              | 0,30                                           | 0,90              | 0,23                                           | 0,69              |
| 1,6                                 | 0,40                                            | 1,20              | 0,32                                           | 0,96              | 0,24                                           | 0,72              |
| 1,7                                 | 0,43                                            | 1,29              | 0,34                                           | 1,02              | 0,26                                           | 0,78              |
| 1,8                                 | 0,45                                            | 1,35              | 0,36                                           | 1,08              | 0,27                                           | 0,81              |
| 1,9                                 | 0,48                                            | 1,44              | 0,38                                           | 1,14              | 0,29                                           | 0,87              |
| 2                                   | 0,50                                            | 1,50              | 0,40                                           | 1,20              | 0,30                                           | 0,90              |
| 2,1                                 | 0,53                                            | 1,59              | 0,42                                           | 1,26              | 0,32                                           | 0,96              |
| 2,2                                 | 0,55                                            | 1,65              | 0,44                                           | 1,32              | 0,33                                           | 0,99              |
| 2,3                                 | 0,58                                            | 1,74              | 0,46                                           | 1,38              | 0,35                                           | 1,05              |
| 2,4                                 | 0,60                                            | 1,80              | 0,48                                           | 1,44              | 0,36                                           | 1,08              |
| 2,5                                 | 0,63                                            | 1,89              | 0,50                                           | 1,50              | 0,38                                           | 1,14              |

Verdere verdunning van Topotecan Eagle moet worden uitgevoerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 % w/v) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5 % w/v) oplossing voor injectie om een eindconcentratie topotecan te verkrijgen van 25 µg/ml tot 50 µg/ml in de oplossing voor infusie aan de patiënt. Verdunning moet onder strikte aseptische omstandigheden worden uitgevoerd (bijv. een LAF-kast).

#### Bewaren van de verdunde oplossing

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens en bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker maar normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 20°C – 25°C in ongedirecteerd licht.

#### Verwijdering

Topotecan Eagle 3 mg/ml is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

### Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie topotecan

#### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

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

#### Inhoud van deze bijsluiter:

1. **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**
2. **Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**
3. **Hoe gebruikt u dit middel?**
4. **Mogelijke bijwerkingen**
5. **Hoe bewaart u dit middel?**
6. **Aanvullende informatie**

#### 1. **WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?**

Topotecan Eagle wordt gebruikt voor de behandeling van

- kleincellige longkanker, die is teruggekomen na chemotherapie
- baarmoederhalskanker in een gevorderd stadium wanneer een operatie of radiotherapie (bestraling) niet mogelijk is. In dit geval wordt het gebruikt met een ander middel, genaamd cisplatine.

#### 2. **WANNEER MAG DIT MIDDEL NIET AAN U WORDEN TOEGEDIEND OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?**

##### **Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U geeft borstvoeding. U moet de borstvoeding stopzetten voordat de behandeling met Topotecan Eagle wordt gestart.
- Uw bloedwaarden zijn te laag. Uw arts zal dit controleren.

Gebruik Topotecan Eagle niet als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is. Als u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

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

Raadpleeg uw arts of verpleegkundige voordat dit geneesmiddel wordt gebruikt:

- als u nierproblemen heeft. Uw dosis Topotecan Eagle moet mogelijk worden aangepast. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen als u ernstige nierproblemen heeft;
- als u leverproblemen heeft. Uw dosis Topotecan Eagle moet mogelijk worden aangepast. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen als u ernstige leverproblemen heeft;
- als u longproblemen heeft, of als u eerder longproblemen heeft gehad door het gebruik van andere geneesmiddelen of door bestraling. De reden hiervoor is dat u een grotere kans heeft op ernstige longproblemen (interstitiële longziekte) wanneer u Topotecan Eagle gebruikt;
- als bij u sprake is van ongewone bloeduitstortingen of bloedingen;
- als u zich erg ziek voelt.

Als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat Topotecan Eagle wordt gebruikt.

### **Gebruik u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Topotecan Eagle nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor kruidenmiddelen of geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. De reden hiervoor is dat Topotecan Eagle van invloed kan zijn op de manier waarop bepaalde andere geneesmiddelen werken. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de manier waarop Topotecan Eagle werkt beïnvloeden.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Topotecan Eagle mag niet tijdens zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit echt noodzakelijk is. Als u zwanger bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, moet u dit onmiddellijk zeggen aan uw arts.
- Vrouwen die zwanger zouden kunnen worden, moeten anticonceptie gebruiken om ervoor te zorgen dat ze tijdens de behandeling niet zwanger raken.
- Mannen die Topotecan Eagle gebruiken en een kind willen verwekken, moeten hun arts om advies over gezinsplanning vragen.
- Geef geen borstvoeding wanneer u Topotecan Eagle gebruikt.

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

Door Topotecan Eagle kunt u zich moe of zwak voelen. Als dit het geval is, moet u geen auto besturen of gereedschap of machines gebruiken.

## **3. HOE WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?**

### **Hoeveel krijgt u toegediend?**

Uw dosis van Topotecan Eagle hangt af van:

- de ziekte die wordt behandeld
- uw lichaamsgrootte (gemeten in 'vierkante meters' of 'm<sup>2</sup>')
- de resultaten van uw bloedtests voor en tijdens behandeling
- hoe goed uw lichaam reageert op het geneesmiddel.

### **Kleincellige longkanker**

- De gebruikelijke dosis is 1,5 mg van het geneesmiddel voor elk vierkante meter van uw lichaam.
- Het middel wordt gedurende 5 dagen eenmaal daags toegediend.
- Deze behandelcyclus wordt normaalgesproken elke 3 weken herhaald.

### **Baarmoederhalskanker**

- De gebruikelijke dosis is 0,75 mg van het geneesmiddel voor elk vierkante meter van uw lichaam.
- Het middel wordt gedurende 3 dagen eenmaal daags toegediend.
- Deze behandelcyclus wordt normaalgesproken elke 3 weken herhaald.

Voor baarmoederhalskanker wordt Topotecan Eagle gebruikt samen met een ander geneesmiddel, cisplatine genaamd. Lees voor meer informatie over cisplatine de bijbehorende bijsluiter.

De ervaring met het gebruik van Topotecan Eagle bij kinderen is beperkt. Dit betekent dat behandeling niet wordt aanbevolen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

### Hoe wordt Topotecan Eagle bereid?

Topotecan Eagle wordt geleverd als een concentraat voor oplossing voor infusie. De concentratie van topotecan is hoger (3 mg/ml) dan in andere middelen met topotecan. Het concentraat moet voor toediening worden verdund.

### Hoe wordt Topotecan Eagle toegediend?

Topotecan Eagle wordt normaalgesproken toegediend door een arts of verpleegkundige:

- als een druppelinfuus gedurende ongeveer 30 minuten
- doorgaans in uw arm.

## 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Topotecan Eagle bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De kans dat deze bijwerkingen optreden, is als volgt:

- zeer vaak doet zich voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak doet zich voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- soms doet zich voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- zelden doet zich voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- zeer zelden doet zich voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- niet bekend frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

### Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als zich een van de volgende ernstige bijwerkingen bij u voordoet. U heeft mogelijk dringend medische hulp nodig.

- Infecties (zeer vaak) – omdat Topotecan Eagle uw vermogen om infecties te bestrijden kan verminderen.

De verschijnselen zijn onder meer:

- koorts
- plotselinge verslechtering van uw algehele gezondheid
- keelpijn of een branderig gevoel bij plassen
- hevige buikpijn, koorts en mogelijk diarree (zelden vermengd met bloed) – dit kunnen aanwijzingen zijn voor darmontsteking (neutropene colitis).

- Longontsteking (zelden), met klachten als:

- moeite met ademen
- hoesten
- koorts.

U heeft meer kans op ernstige longproblemen (interstitiële longziekte) als u al longproblemen heeft of eerder longproblemen heeft gehad door het gebruik van andere geneesmiddelen of door bestraling.

### Andere bijwerkingen kunnen onder meer zijn:

Zeer vaak

- algeheel gevoel van moeheid en zwakte. Dit kan een aanwijzing zijn voor een daling van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede of anemie). In sommige gevallen heeft u mogelijk een bloedtransfusie nodig.
- ongewone bloedingstoringen of bloedingen, soms hevig. Dit wordt veroorzaakt door een daling van het aantal cellen, die een rol spelen bij de bloedstolling (bloedplaatjes).
- abnormaal laag aantal witte bloedcellen (neutropenie), wat gepaard kan gaan met koorts en verschijnselen van infectie (febriele neutropenie)
- gewichtsverlies en verlies van eetlust, gevoel van moeheid of zwakte
- misselijkheid of braken, diarree, buikpijn, obstipatie
- ontsteking en zweervorming van mond, keel, tong of tandvlees (mucositis)
- hoge lichaamstemperatuur (koorts)

- infecties
- haaruitval.

#### Vaak

- lichte allergische reacties (waaronder huiduitslag)
- geelverkleuring van de huid (geelzucht) veroorzaakt door leverproblemen
- jeuk (pruritus)
- ernstige infectie (sepsis)
- zich niet goed voelen (malaise).

#### Zelden

- ernstige allergische (anafylactische) reacties resulterend in zwelling van lippen, gezicht of hals wat leidt tot ernstige ademhalingsmoeilijkheden, huiduitslag of galbulten, anafylactische shock (een sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke pols, verminderd bewustzijn)
- plotselinge zwelling van huid en slijmvliezen (bijv. keel of tong) veroorzaakt door vochtophoping (angio-oedeem)
- jeukend huiduitslag (of galbulten).

#### Zeer zelden

- Lichte pijn en ontsteking op de injectieplaats door onbedoelde toediening van het geneesmiddel in het omringende weefsel (extravasatie), bijv. door lekkage.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

**Als u wordt behandeld voor baarmoederhalskanker**, kunt u bijwerkingen krijgen door het andere geneesmiddel (cisplatine) dat tegelijk met Topotecan Eagle aan u wordt toegediend.

## 5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

#### Injectieflacons na eerste opening

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 14 dagen bij 20°C – 25°C indien bewaard in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt mag het middel na opening maximaal 14 dagen bij 20°C – 25°C worden bewaard. Andere bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### Verdunde oplossing

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens en bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker maar normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 20°C – 25°C in omgevingslicht.

Gebruik dit middel niet als u zichtbare deeltjes opmerkt of als de oplossing niet helder is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw arts moet geneesmiddelen die niet meer nodig zijn afvoeren. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen zo niet in het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is topotecan.
- Eén ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 3 mg topotecan (als hydrochloride). Elke multidosis 5ml-injectieflacon bevat 15 mg topotecan.
- De andere stoffen in dit middel zijn: zoutzuur (E507) (voor instelling pH) en water voor injecties.

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

- Topotecan Eagle is een heldere gele tot oranje vloeistof in een kleurloze glazen injectieflacon met een butylrubberen stop, een aluminium verzegeling en een gele klikdop en met een gele ring rond de injectieflacon.
- Topotecan wordt geleverd in dozen met 1 injectieflacon.

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

Eagle Laboratories Limited  
The Clock House  
Station Approach  
Marlow, Bucks, SL7 1NT  
Verenigd Koninkrijk

### Fabrikant

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED  
Unit 22, Quest Park  
Wheatley Hall Road  
Doncaster, DN2 4LT  
Verenigd Koninkrijk

### Deze bijsluiter is voor het laatste goedgekeurd in

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

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

### **Instructies voor verdunning, bewaren en verwijdering van Topotecan Eagle**

#### **Algemene voorzorgsmaatregelen**

De concentratie topotecan in Topotecan Eagle verschilt van andere topotecanbevattende middelen en het is van belang dat het middel op de juiste wijze wordt verdund om de beoogde dosis te verkrijgen; deze moet voor toediening aan de patiënt worden gecontroleerd.

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

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

#### **Instructies voor verdunning**

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Goed op de concentratie letten, aangezien er kans op levensbedreigende overdosering bestaat.</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

Topotecan Eagle concentraat is heldergeel tot oranje van kleur en bevat 3 mg/ml topotecan; dit is een hogere concentratie dan in andere topotecanbevattende middelen voor intraveneuze infusie.

De gebruiker wordt verzocht eventuele medicatiefouten te melden.

De volgende doseringstabellen moeten als referentie worden gebruikt:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Instructies voor de bereiding voor intraveneuze toediening voor kleincellig longcarcinoom

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Voor aanbevolen dosis '1,5 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '1,25 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '1,0 mg/m <sup>2</sup> ' |                   |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
|                                     | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)               | Totale dosis (mg) |
| 1                                   | 0,50                                           | 1,50              | 0,42                                           | 1,26              | 0,33                                          | 0,99              |
| 1,1                                 | 0,55                                           | 1,65              | 0,46                                           | 1,38              | 0,37                                          | 1,11              |
| 1,2                                 | 0,60                                           | 1,80              | 0,50                                           | 1,50              | 0,40                                          | 1,20              |
| 1,3                                 | 0,65                                           | 1,95              | 0,54                                           | 1,62              | 0,43                                          | 1,29              |
| 1,4                                 | 0,70                                           | 2,10              | 0,58                                           | 1,74              | 0,47                                          | 1,41              |
| 1,5                                 | 0,75                                           | 2,25              | 0,63                                           | 1,89              | 0,50                                          | 1,50              |
| 1,6                                 | 0,80                                           | 2,40              | 0,67                                           | 2,01              | 0,53                                          | 1,59              |
| 1,7                                 | 0,85                                           | 2,55              | 0,71                                           | 2,13              | 0,57                                          | 1,71              |
| 1,8                                 | 0,90                                           | 2,70              | 0,75                                           | 2,25              | 0,60                                          | 1,80              |
| 1,9                                 | 0,95                                           | 2,85              | 0,79                                           | 2,37              | 0,63                                          | 1,89              |
| 2                                   | 1,00                                           | 3,00              | 0,83                                           | 2,49              | 0,67                                          | 2,01              |
| 2,1                                 | 1,05                                           | 3,15              | 0,88                                           | 2,64              | 0,70                                          | 2,10              |
| 2,2                                 | 1,10                                           | 3,30              | 0,92                                           | 2,76              | 0,73                                          | 2,19              |
| 2,3                                 | 1,15                                           | 3,45              | 0,96                                           | 2,88              | 0,77                                          | 2,31              |
| 2,4                                 | 1,20                                           | 3,60              | 1,00                                           | 3,00              | 0,80                                          | 2,40              |
| 2,5                                 | 1,25                                           | 3,75              | 1,04                                           | 3,12              | 0,83                                          | 2,49              |

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

### Instructies voor bereiding voor intraveneuze toediening voor cervixcarcinoom

| Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> ) | Voor aanbevolen dosis '0,75 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '0,60 mg/m <sup>2</sup> ' |                   | Voor verlaagde dosis '0,45 mg/m <sup>2</sup> ' |                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-------------------|
|                                     | Volume benodigde oplossing (ml)                 | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) | Volume benodigde oplossing (ml)                | Totale dosis (mg) |
| 1                                   | 0,25                                            | 0,75              | 0,20                                           | 0,60              | 0,15                                           | 0,45              |
| 1,1                                 | 0,28                                            | 0,84              | 0,22                                           | 0,66              | 0,17                                           | 0,51              |
| 1,2                                 | 0,30                                            | 0,90              | 0,24                                           | 0,72              | 0,18                                           | 0,54              |
| 1,3                                 | 0,33                                            | 0,99              | 0,26                                           | 0,78              | 0,20                                           | 0,60              |
| 1,4                                 | 0,35                                            | 1,05              | 0,28                                           | 0,84              | 0,21                                           | 0,63              |
| 1,5                                 | 0,38                                            | 1,14              | 0,30                                           | 0,90              | 0,23                                           | 0,69              |
| 1,6                                 | 0,40                                            | 1,20              | 0,32                                           | 0,96              | 0,24                                           | 0,72              |
| 1,7                                 | 0,43                                            | 1,29              | 0,34                                           | 1,02              | 0,26                                           | 0,78              |
| 1,8                                 | 0,45                                            | 1,35              | 0,36                                           | 1,08              | 0,27                                           | 0,81              |
| 1,9                                 | 0,48                                            | 1,44              | 0,38                                           | 1,14              | 0,29                                           | 0,87              |
| 2                                   | 0,50                                            | 1,50              | 0,40                                           | 1,20              | 0,30                                           | 0,90              |
| 2,1                                 | 0,53                                            | 1,59              | 0,42                                           | 1,26              | 0,32                                           | 0,96              |
| 2,2                                 | 0,55                                            | 1,65              | 0,44                                           | 1,32              | 0,33                                           | 0,99              |
| 2,3                                 | 0,58                                            | 1,74              | 0,46                                           | 1,38              | 0,35                                           | 1,05              |
| 2,4                                 | 0,60                                            | 1,80              | 0,48                                           | 1,44              | 0,36                                           | 1,08              |
| 2,5                                 | 0,63                                            | 1,89              | 0,50                                           | 1,50              | 0,38                                           | 1,14              |

Verdere verdunning van Topotecan Eagle moet worden uitgevoerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9 % w/v) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5 % w/v) oplossing voor injectie om een eindconcentratie topotecan te verkrijgen van 25 µg/ml tot 50 µg/ml in de oplossing voor infusie aan de patiënt. Verdunning moet onder strikte aseptische omstandigheden worden uitgevoerd (bijv. een LAF-kast).

#### Bewaren van de verdunde oplossing

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens en bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker maar normaalgesproken niet langer dan 24 uur bij 20°C – 25°C in onbeschermde verpakking.

#### Injectieflaas na eerste opening

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 14 dagen bij 20°C – 25°C bij bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt mag het middel na opening maximaal 14 dagen bij 20°C – 25°C worden bewaard. Andere bewaartijden en -omstandigheden zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### Verwijdering

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.