

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Topotecan Teva 1 mg/1 ml, concentraat voor oplossing voor infusie

Topotecan Teva 4 mg/4 ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Topotecan Teva 1 mg/1 ml, concentraat voor oplossing voor infusie

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml, concentraat voor oplossing voor infusie

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).

Eén injectieflacon met 4 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 4 mg topotecan (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere lichtgele oplossing. pH 2,0-2,6.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Topotecan monotherapie wordt toegepast bij de behandeling van:

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

Ovariumcarcinoom en kleincellig longcarcinoom

Begin dosis

De aanbevolen dosis topotecan is vijf dagen achtereenvolgend 1,5 mg/m² lichaamsoppervlak per dag toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten per dag, met een interval van drie weken vanaf het begin van elke kuur. Indien goed verdragen kan de behandeling worden voortgezet tot progressie van de ziekte (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Vervolg doses

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

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

Als wordt gekozen voor het verlagen van de dosering bij patiënten met ernstige neutropenie (concentratie neutrofielen $< 0,5 \times 10^9/l$) gedurende zeven dagen of langer, of met ernstige neutropenie die gepaard gaat met koorts of infectie, of bij patiënten bij wie de behandeling is uitgesteld vanwege neutropenie, dient de dosering te worden verlaagd met 0,25 mg/m²/dag tot 1,25 mg/m²/dag (indien nodig kan verder worden verlaagd tot 1,0 mg/m²/dag).

De dosering moet op soortgelijke wijze worden verminderd indien de trombocytentelling lager wordt dan $25 \times 10^9/l$. In klinische onderzoeken werd de behandeling met topotecan stopgezet als de dosis was teruggebracht tot 1,0 mg/m²/dag en verdere verlaging noodzakelijk was om de bijwerkingen onder controle te houden.

Cervixcarcinoom

Begin dosis

De aanbevolen dosis topotecan is 0,75 mg/m²/dag, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op de dagen 1, 2 en 3. Cisplatine wordt toegediend als een intraveneuze infusie op dag 1 in een dosering van 50 mg/m²/dag en na de dosering topotecan. Deze behandeling wordt elke 21 dagen voor zes kuren voortgezet of tot progressie van de ziekte.

Vervolg doses

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

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

Als er wordt gekozen voor het verlagen van de dosering bij patiënten die ernstige neutropenie ervaren (neutrofielentelling $< 0,5 \times 10^9/l$) gedurende zeven dagen of langer, of ernstige neutropenie met koorts of infectie ervaren of bij patiënten bij wie de behandeling is uitgesteld in verband met neutropenie, dient de dosering te worden verlaagd met 20%, tot 0,60 mg/m²/dag voor daaropvolgende kuren (indien nodig kan verder worden verlaagd tot 0,45 mg/m²/dag).

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

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Monotherapie (ovariumcarcinoom en kleincellig longcarcinoom)

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

Beperkte gegevens duiden er op dat de dosis verlaagd moet worden bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met ovarium- of kleincellig longcarcinoom en een creatinineklaring van 20 – 39 ml/min is de aanbevolen monotherapie dosering topotecan 0,75 mg/m²/dag gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Combinatietherapie (cervixcarcinoom)

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

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is een klein aantal patiënten met een verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) om de drie weken behandeld met intraveneus topotecan 1,5 mg/m²/dag gedurende vijf dagen. Er is daarbij een verminderde klaring van topotecan vastgesteld. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om voor deze patiëntengroep een doseringsadvies te geven (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Topotecan moet vóór gebruik verder worden verdund (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

Topotecan is in verband gebracht met gevallen van interstitiële longziekte (ILD), waarvan sommige met dodelijke afloop (zie rubriek 4.8). Onderliggende risicofactoren omvatten eerdere gevallen van ILD, pulmonaire fibrose, longkanker, blootstelling van de thorax aan straling en het gebruik van

pneumotoxische stoffen en/of koloniestimulerende factoren. Patiënten moeten worden gecontroleerd op pulmonaire symptomen, die kenmerkend zijn voor ILD (zoals hoesten, koorts, dyspneu en/of hypoxie), en gebruik van topotecan moet worden beëindigd als een nieuwe diagnose van ILD is bevestigd.

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Toen topotecan ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ 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 significant is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

De volledige veiligheidsgegevens voor topotecan als monotherapie staan hieronder weergegeven.

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar systeem/orgaanklassen en absolute frequentie (alle gerapporteerde gebeurtenissen). Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Infecties en parasitaire aandoeningen	
ZeervaaK	Infectie
Vaak	Sepsis ¹

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Febriële neutropenie, neutropenie (zie “Maagdarmsstelselaandoeningen”), trombocytopenie, anemie, leukopenie
Vaak	Pancytopenie
Niet bekend	Ernstige bloeding (geassocieerd met trombocytopenie)
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	Overgevoeligheidsreactie, inclusief rash
Zelden	Anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Anorexie (die ernstig kan zijn)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden	Interstitiële longziekte (in sommige gevallen fataal)
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Nausea, braken en diarree (die alle ernstig kunnen zijn), obstipatie, buikpijn ² , mucositis
Niet bekend	Gastro-intestinale perforatie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Alopecia
Vaak	Pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie, asthenie, vermoeidheid
Vaak	Malaise
Zeer zelden	Extravasatie ³
Niet bekend	Slijmvliesontsteking
¹ Er zijn bij patiënten die met topotecan zijn behandeld, fatale gevallen van sepsis gemeld (zie rubriek 4.4).	
² Er is melding gemaakt van neutropene colitis, inclusief fatale neutropene colitis, als complicatie van door topotecan veroorzaakte neutropenie (zie rubriek 4.4).	
³ Lichte reacties waarvoor in het algemeen geen specifieke therapie nodig was.	

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

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

Hematologisch

Neutropenie

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

Trombocytopenie

Ernstige trombocytopenie (aantal bloedplaatjes $< 25 \times 10^9/l$) trad op bij 25% van de patiënten (8% van de kuren); matig (aantal bloedplaatjes tussen $25,0$ en $50,0 \times 10^9/l$) bij 25% van de patiënten (15% van

de kuren). De mediane tijdsperiode waarna ernstige trombocytopenie begon, bedroeg 15 dagen terwijl de mediane duur hiervan vijf dagen bedroeg. In 4% van de kuren werd een trombocyten-transfusie gegeven. Meldingen van ernstige gevolgen gerelateerd aan trombocytopenie, waaronder sterfgevallen als gevolg van bloeding van de tumor, kwamen niet vaak voor.

Anemie

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

Niet-hematologisch

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

Lichte buikpijn werd bij 4% van de patiënten gemeld.

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

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, overige antineoplastica, ATC-code: L01XX17.

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Recidiverende ovariumkanker

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

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

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

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

Recidiverende kleincellige longkanker

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

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

Eén fase II-onderzoek (studie 065) en één fase III-onderzoek (studie 396) werden uitgevoerd om de werkzaamheid van oraal topotecan versus intraveneus topotecan te evalueren bij patiënten met recidief

≥ 90 dagen na voltooiing van één voorafgaande behandeling met chemotherapie (zie tabel 1). In zelfrapportages van patiënten van symptomen met behulp van een niet-geblindeerde symptoombeoordeling van deze twee onderzoeken, bij orale en i.v. topotecan werd vergelijkbare symptoomverlichting waargenomen bij patiënten met een recidiverende snel reagerende SCLC.

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

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

n = totaal aantal behandelde patiënten

BI = betrouwbaarheidsinterval

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

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

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

Cervixcarcinoom

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

Tabel 2 Onderzoeksresultaten onderzoek GOG-0179

ITT populatie		
	Cisplatine 50 mg/m ² op dag 1, elke 21 dagen	Cisplatine 50 mg/m ² op dag 1 + Topotecan 0,75 mg/m ² op dag 1-3, elke 21 dagen
Overleving (maanden)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaan (95%-BI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Hazardratio (95%-BI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-waarde	0,033	
Patiënten zonder voorgaande 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 voorgaande chemoradiotherapie met cisplatine		
	Cisplatine	Topotecan/Cisplatine
Overleving (maanden)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaan (95%-BI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazardratio (95%-BI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Pediatrische patiënten

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

In een open-label trial bij kinderen (n = 108, leeftijdscategorie: kinderen tot 16 jaar) met herhaalde of progressieve solide tumoren, werd topotecan als begin dosering van 2,0 mg/m² gegeven als een 30 minuten durende infusie voor vijf dagen, elke drie weken herhaald gedurende maximaal een jaar, afhankelijk van de reactie op de behandeling. Ingesloten tumortypen waren Ewing's sarcoom/primitieve neuro-ectodermale tumor, neuroblastoom, osteoblastoom en rhabdomyosarcoom. Antitumoractiviteit werd primair aangetoond bij patiënten met neuroblastoom. Bij kinderen met herhaalde en refractaire solide tumoren was de toxiciteit van topotecan gelijk aan die werd gezien bij volwassenen. In dit onderzoek kregen 64 (43%) patiënten G-CSF verdeeld over 192 (42,1%) kuren; 65 (60%) kregen transfusies met erythrocytenconcentraat en 50 (46%) bloedplaatjes over 139 en 159 kuren (30, 5% en 34,9%) respectievelijk. Gebaseerd op dosisbeperkende toxiciteit van myelosuppressie was de maximale verdraagbare dosis (MTD) vastgesteld op 2,0 mg/m²/dag met G-CSF en 1,4 mg/m²/dag zonder G-CSF in een farmacokinetiekonderzoek bij kinderen met refractaire solide tumoren (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Distributie

Na intraveneuze toediening van topotecan in doses van 0,5 tot 1,5 mg/m² via infusie gedurende 30 minuten per dag over een periode van 5 opeenvolgende dagen, is er sprake van een hoge plasmaklaring van 62 l/uur (SD 22) van topotecan, overeenkomend met ongeveer 2/3 van de bloedtoevoer naar de lever. Topotecan had eveneens een groot distributievolume, ongeveer 132 l, (SD 57), en een relatief korte halfwaardetijd van 2-3 uur. Bij vergelijking van farmacokinetische parameters werd voor de periode van 5 dagen geen verandering hierin gevonden. De toename van de AUC was ongeveer evenredig aan de verhoging van de dosis. Er is weinig tot geen accumulatie van topotecan bij herhaald dagelijks doseren en er is geen verschil in de farmacokinetiek na meerdere doseringen. Preklinische onderzoeken geven aan dat de plasma-eiwitbinding laag is (35%) en dat de verdeling tussen bloedcellen en plasma tamelijk homogeen is.

Biotransformatie

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

De eliminatie van topotecan verloopt voor < 10% via het metabolisme. Een N-desmethylmetaboliet die een vergelijkbare of lagere activiteit heeft dan de ouder in een celgebaseerde analyse, werd aangetroffen in de urine, plasma en feces. De gemiddelde metaboliet:parent-AUC-ratio bedroeg < 10% voor zowel totale topotecan als topotecan lacton. Een O-glucuronidatiemetaboliet van topotecan en N-desmethyl-topotecan zijn in de urine teruggevonden.

Eliminatie

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

In vitro-gegevens met 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/m² vergeleken met 21,3 l/h/m² [n = 9] (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

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

Verminderde nierfunctie

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

Leeftijd/gewicht

In een populatiestudie 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 van topotecan als een 30 minuten durende infusie gedurende 5 dagen gegeven, geëvalueerd. Het ene onderzoek omvatte een doseringsbereik van 1,4 tot 2,4 mg/m² bij kinderen (leeftijd van 2 tot 12 jaar, n = 18), adolescenten (leeftijd 12 tot 16 jaar, n = 9) en jongvolwassenen (leeftijd 16 tot 21 jaar, n = 9) met refractaire solide tumoren. Het tweede onderzoek omvatte een doseringsbereik van 2,0 tot 5,2 mg/m² bij kinderen (n = 8), adolescenten (n = 3) en jongvolwassenen (n = 3) met leukemie. In deze onderzoeken waren er geen duidelijke verschillen in de farmacokinetiek van topotecan tussen kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met solide tumoren of leukemie, maar de gegevens zijn zo beperkt dat geen definitieve conclusie kan worden getrokken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Het carcinogene potentieel van topotecan is niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Wijnsteenzuur (E334)

Zoutzuur (E507) (voor het stellen van de pH)

Natriumhydroxide (E524) (voor het stellen van de pH)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon vóór openen

30 maanden

Verdunde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -condities

voorafgaand aan gebruik en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 12 uur indien bewaard beneden 25°C of 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type-I kleurloze, glazen injectieflacon met een butylrubberen stop, aluminium verzegeling met plastic trekdop met 1 ml of 4 ml concentraat.

Topotecan is beschikbaar in omdozen met 1 injectieflacon en 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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 verdunnen;
- zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten;
- personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens verdunning, dient beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril en handschoenen;
- onvoorziene aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld;
- alle materialen die nodig zijn voor toediening en 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.

Instructies voor verdunning

De oplossing is lichtgeel en bevat 1 mg topotecan per ml. Verdere verdunning van de vloeistof tot het gewenste volume met ofwel 0,9% g/v natriumchloride intraveneus infuus of 5% g/v glucose intraveneus infuus is vereist om een uiteindelijke concentratie tussen 25 en 50 microgram/ml te verkrijgen.

Verwijderen

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

Topotecan Teva 1 mg/1 ml, concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/09/552/001- 1 flacon

EU/1/09/552/002- 5 flacons

Topotecan Teva 4 mg/4 ml, concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/09/552/003- 1 flacon

EU/1/09/552/004- 5 flacons

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

Datum van eerste vergunning : 21 september 2009

Datum van laatste hernieuwing: 19 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Nederland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hongarije

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

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

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie
topotecan

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

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

wijnsteenzuur (E334), zoutzuur (E507) (voor het stellen van de pH), natriumhydroxide (E524) (voor het stellen van de pH) en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon van 1 ml (1 mg topotecan)
5 injectieflacons van 1 ml (1 mg topotecan)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen
Intraveneus gebruik, na verdunning.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

CYTOTOXISCH, speciale voorzorgen voor gebruik (zie bijsluiter)

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het verdunde product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/09/552/001-1 flacon
EU/1/09/552/002- 5 flacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medische voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Onderbouwing voor het niet opnemen van braille is geaccepteerd.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

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

Topotecan Teva 1 mg/1 ml concentraat voor oplossing voor infusie
topotecan
i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

Cytotoxisch

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

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie
topotecan

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

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride)
Elke injectieflacon bevat 4 mg topotecan (als hydrochloride) in 4 ml concentraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

wijnsteenzuur (E334), zoutzuur (E507) (voor het stellen van de pH), natriumhydroxide (E524) (voor het stellen van de pH) en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon van 4 ml (4 mg topotecan)
5 injectieflacons van 4 ml (4 mg topotecan)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen
Intraveneus gebruik, na verdunning.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

CYTOTOXISCH, speciale voorzorgen voor gebruik (zie bijsluiter)

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het verdunde product.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/09/552/003-1 flacon
EU/1/09/552/004- 5 flacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medische voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

Onderbouwing voor het niet opnemen van braille is geaccepteerd.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon

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

Topotecan Teva 4 mg/4 ml concentraat voor oplossing voor infusie
topotecan
i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4 ml

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Topotecan Teva 1 mg/1 ml, concentraat voor oplossing voor infusie topotecan

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is topotecan teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Topotecan Teva helpt met het vernietigen van tumorcellen.

Topotecan Teva wordt gebruikt voor de behandeling van:

- **eierstokkanker of kleincellige longkanker** die is teruggekomen na chemotherapie
- **baarmoederhalskanker in een gevorderd stadium**, als een operatie of radiotherapie niet mogelijk is. Bij de behandeling van baarmoederhalskanker wordt Topotecan Teva samen met een ander geneesmiddel gebruikt, dat cisplatine heet.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegster voordat u Topotecan Teva gebruikt:

- als u nierproblemen heeft. Uw dosis Topotecan Teva moet mogelijk worden aangepast. Gebruik van Topotecan Teva wordt niet aanbevolen voor patiënten met ernstige nierproblemen.
- als u leverproblemen heeft. Het kan zijn dat uw dosis Topotecan Teva aangepast moet worden. Het gebruik van Topotecan Teva wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.
- als u longproblemen heeft of als u eerder bestraald bent geweest of geneesmiddelen heeft gebruikt die uw longen aangetast hebben (zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen')
- als u last heeft van ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen (zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen')
- als u zich erg ziek voelt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts dat u andere geneesmiddelen gebruikt, kort geleden heeft gebruikt of mogelijk gaat gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Topotecan Teva mag niet door zwangere vrouwen gebruikt worden, tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als u denkt dat u zwanger bent, vertel dit dan meteen aan uw arts.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken om te voorkomen dat zij tijdens de behandeling zwanger worden.

Mannelijke patiënten die vader van een kind wensen te worden, wordt aangeraden met hun arts te praten over advies of behandeling aangaande gezinsplanning.

Geef geen borstvoeding als u met Topotecan Teva behandeld wordt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Topotecan Teva kan u een vermoeid of zwak gevoel geven. Als u hier last van heeft, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen machines.

Topotecan Teva bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw dosis Topotecan Teva is gebaseerd op:

- de ziekte die behandeld wordt
- uw lichaamsoppervlakte(m²)
- de resultaten van bloedonderzoeken die worden uitgevoerd vóór en tijdens de behandeling
- hoe goed u de behandeling verdraagt

Eierstokkanker en kleincellige longkanker

De gebruikelijke dosering is 1,5 mg per m² lichaamsoppervlakte per dag gedurende 5 dagen. Deze behandelingscyclus zal normaal gesproken elke drie weken worden herhaald.

Baarmoederhalskanker

De gebruikelijke dosering is 0,75 mg per m² lichaamsoppervlakte per dag gedurende 3 dagen. Deze behandelingscyclus zal normaal gesproken elke drie weken worden herhaald.

Bij de behandeling van baarmoederhalskanker wordt Topotecan Teva gecombineerd met een ander geneesmiddel tegen kanker dat cisplatine bevat. Zie voor meer informatie hierover de bijsluiter bij dat geneesmiddel.

De ervaring bij kinderen is beperkt en behandeling wordt daarom niet aangeraden.

Hoe wordt Topotecan Teva voorbereid

Topotecan Teva wordt geleverd als concentraat voor oplossing voor infusie. Het concentraat moet vóór de toediening verdund worden.

Hoe wordt Topotecan Teva toegediend

Een arts of verpleegkundige zal u de verdunde oplossing van Topotecan Teva geven als een infuus. Het infuus wordt normaal gesproken via een ader in uw arm toegediend gedurende 30 minuten.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle geneesmiddelen kan dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van de volgende ernstige bijwerkingen. Het kan zijn dat u hiervoor in het ziekenhuis moet worden opgenomen en ze kunnen zelfs levensbedreigend zijn.

- **Infecties** (zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten), met verschijnselen als:
 - koorts
 - ernstige verslechtering van uw algehele conditie
 - lokale symptomen zoals een zere keel of een branderig gevoel bij het plassen
 - ernstige maagpijn, koorts en mogelijk diarree (zelden met bloed) kunnen tekenen zijn van darmontsteking (neutropene colitis).

Topotecan kan uw weerstand tegen infecties verminderen.

- **Ontsteking in de longen** (zelden: komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten) met verschijnselen als:
 - moeite met ademen
 - hoest
 - koorts.

De kans op het ontwikkelen van deze ernstige aandoening (interstitieel longlijden) is hoger als u al longproblemen heeft of als u eerder bestraald bent of geneesmiddelen heeft gekregen die uw longen aangetast hebben (zie ook rubriek 2 onder 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Andere bijwerkingen van Topotecan Teva zijn:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- Algeheel gevoel van zwakte en vermoeidheid. Dit kunnen verschijnselen zijn van een afname in het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede). In sommige gevallen kunt u een bloedtransfusie nodig hebben.
- Verhoogde mate van blauwe plekken of bloedingen, soms ernstig, veroorzaakt door een afname in het aantal bloedstollingscellen.
- Abnormaal laag aantal witte bloedcellen (leukopenie, neutropenie), waarbij koorts en tekenen van infectie kunnen optreden (febriele neutropenie).
- Gewichtsvermindering en verminderde eetlust (anorexia), vermoeidheid, zwakte.
- Misselijkheid, overgeven, diarree, maagpijn, obstipatie (verstopping).
- Ontstekingen en zweren in de mond, keel, op de tong of het tandvlees (mucositis).
- Koorts.
- Haarverlies.

Vaak (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 patiënten)

- Afname in het aantal van alle bloedcellen (pancytopenie)
- Allergische of overgevoeligheidsreacties (waaronder uitslag).
- Gele huid (geelzucht) veroorzaakt door niet goed werken van de lever.
- Jeuk (pruritus).
- Ernstige infectie (sepsis).
- Zich niet lekker voelen (malaise).

Zelden (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten)

- Ernstige allergische (anafylactische) reacties die leiden tot opzwellen van de lippen, het gezicht of de nek, wat leidt tot ernstige moeite met ademen, huiduitslag of galbulten, anafylactische shock (een sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, rusteloosheid, zwakke pols, verminderd bewustzijn).
- Plotselinge zwelling van de huid en slijmvliezen (bv. keel of tong) veroorzaakt door ophoping van vloeistof (angio-oedeem).
- Jeukende uitslag (bulten).

Zeer zeldzaam (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten)

- Bloed dat buiten de bloedbaan treedt (extravasatie)

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

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

Vertel het uw arts wanneer dit storend wordt.

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de injectieflacon na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

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

Verdunde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en –condities voorafgaand aan gebruik en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 12 uur indien bewaard beneden 25°C of 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik Topotecan Teva niet als u deeltjes in de oplossing kunt zien of als de oplossing niet helder is.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Wat bevat Topotecan Teva

- Het werkzame bestanddeel is topotecanhydrochloride. Eén injectieflacon van 1 ml concentraat bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).
- De andere bestanddelen zijn wijnsteenzuur (E334), zoutzuur (E507), natriumhydroxide (E524) en water voor injectie.

Hoe ziet Topotecan Teva er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Topotecan Teva is een heldere lichtgele vloeistof in een kleurloze glazen injectieflacon met een butylrubberen stop, en een aluminium verzegeling met plastic trekdpop.

Elke injectieflacon bevat 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie. Topotecan Teva wordt geleverd in dozen van 1 injectieflacon of 5 injectieflacons. Niet alle verpakkingsgroottes worden op de markt gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hongarije

Neem voor informatie over dit geneesmiddel contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma-Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Deze bijsluiter is voor de laatste keer gewijzigd in MM/YYYY.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

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

Instructies voor het verdunnen, bewaren en verwijderen van Topotecan Teva**Instructies voor verdunning**

Het concentraat is lichtgeel van kleur en bevat 1 mg per ml topotecan. Verdun het juiste volume van het concentraat met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie om een uiteindelijke topotecanconcentratie tussen 25 en 50 microgram/ml te verkrijgen in de oplossing voor infusie.

Bewaren van de bereide oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -condities voorafgaand aan gebruik en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 12 uur indien bewaard bij 25°C of 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Verwerking en verwijdering

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

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Topotecan Teva 4 mg/4 ml, concentraat voor oplossing voor infusie topotecan

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is topotecan teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Topotecan Teva helpt met het vernietigen van tumorcellen.

Topotecan Teva wordt gebruikt voor de behandeling van:

- **eierstokkanker of kleincellige longkanker** die is teruggekomen na chemotherapie
- **baarmoederhalskanker in een gevorderd stadium**, als een operatie of radiotherapie niet mogelijk is. Bij de behandeling van baarmoederhalskanker wordt Topotecan Teva samen met een ander geneesmiddel gebruikt, dat cisplatine heet.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts:

- als u nierproblemen heeft. Uw dosis Topotecan Teva moet mogelijk worden aangepast. Gebruik van Topotecan Teva wordt niet aanbevolen voor patiënten met ernstige nierproblemen.
- als u leverproblemen heeft. Het kan zijn dat uw dosis Topotecan Teva aangepast moet worden. Het gebruik van Topotecan Teva wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.
- als u longproblemen heeft of als u eerder bestraald bent geweest of geneesmiddelen heeft gebruikt die uw longen aangetast hebben (zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen')
- als u last heeft van ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen (zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen')
- als u zich erg ziek voelt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts dat u andere geneesmiddelen gebruikt, kort geleden heeft gebruikt of mogelijk gaat gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Topotecan Teva mag niet door zwangere vrouwen gebruikt worden, tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als u denkt dat u zwanger bent, vertel dit dan meteen aan uw arts.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken om te voorkomen dat zij tijdens de behandeling zwanger worden.

Mannelijke patiënten die vader van een kind wensen te worden, wordt aangeraden met hun arts te praten over advies of behandeling aangaande gezinsplanning.

Geef geen borstvoeding als u met Topotecan Teva behandeld wordt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Topotecan Teva kan u een vermoeid of zwak gevoel geven. Als u hier last van heeft, bestuur dan geen voertuigen en gebruik geen machines.

Topotecan Teva bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw dosis Topotecan Teva is gebaseerd op:

- de ziekte die behandeld wordt
- uw lichaamsoppervlakte(m²)
- de resultaten van bloedonderzoeken die worden uitgevoerd vóór en tijdens de behandeling
- hoe goed u de behandeling verdraagt

Eierstokkanker en kleincellige longkanker

De gebruikelijke dosering is 1,5 mg per m² lichaamsoppervlakte per dag gedurende 5 dagen. Deze behandelingscyclus zal normaal gesproken elke drie weken worden herhaald.

Baarmoederhalskanker

De gebruikelijke dosering is 0,75 mg per m² lichaamsoppervlakte per dag gedurende 3 dagen. Deze behandelingscyclus zal normaal gesproken elke drie weken worden herhaald.

Bij de behandeling van baarmoederhalskanker wordt Topotecan Teva gecombineerd met een ander geneesmiddel tegen kanker dat cisplatine bevat. Zie voor meer informatie hierover de bijsluiter bij dat geneesmiddel.

De ervaring bij kinderen is beperkt en behandeling wordt daarom niet aangeraden.

Hoe wordt Topotecan Teva voorbereid

Topotecan Teva wordt geleverd als concentraat voor oplossing voor infusie. Het concentraat moet vóór de toediening verdund worden.

Hoe wordt Topotecan Teva toegediend

Een arts of verpleegkundige zal u de verdunde oplossing van Topotecan Teva geven als een infuus. Het infuus wordt normaal gesproken via een ader in uw arm toegediend gedurende 30 minuten.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle geneesmiddelen kan dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van de volgende ernstige bijwerkingen. Het kan zijn dat u hiervoor in het ziekenhuis moet worden opgenomen en ze kunnen zelfs levensbedreigend zijn.

- **Infecties** (zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten), met verschijnselen als:
 - koorts
 - ernstige verslechtering van uw algehele conditie
 - lokale symptomen zoals een zere keel of een branderig gevoel bij het plassen
 - ernstige maagpijn, koorts en mogelijk diarree (zelden met bloed) kunnen tekenen zijn van darmontsteking (neutropene colitis).

Topotecan kan uw weerstand tegen infecties verminderen.

- **Ontsteking in de longen** (zelden: komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten) met verschijnselen als:
 - moeite met ademen
 - hoest
 - koorts.

De kans op het ontwikkelen van deze ernstige aandoening (interstitieel longlijden) is hoger als u al longproblemen heeft of als u eerder bestraald bent of geneesmiddelen heeft gekregen die uw longen aangetast hebben (zie ook rubriek 2 onder 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Andere bijwerkingen van Topotecan Teva zijn:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- Algeheel gevoel van zwakte en vermoeidheid. Dit kunnen verschijnselen zijn van een afname in het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede). In sommige gevallen kunt u een bloedtransfusie nodig hebben.
- Verhoogde mate van blauwe plekken of bloedingen, soms ernstig, veroorzaakt door een afname in het aantal bloedstollingscellen.
- Abnormaal laag aantal witte bloedcellen (leukopenie, neutropenie), waarbij koorts en tekenen van infectie kunnen optreden (febriele neutropenie).
- Gewichtsvermindering en verminderde eetlust (anorexia), vermoeidheid, zwakte.
- Misselijkheid, overgeven, diarree, maagpijn, obstipatie (verstopping).
- Ontstekingen en zweren in de mond, keel, op de tong of het tandvlees (mucositis).
- Koorts.
- Haarverlies.

Vaak (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 patiënten)

- Afname in het aantal van alle bloedcellen (pancytopenie)
- Allergische of overgevoeligheidsreacties (waaronder uitslag).
- Gele huid (geelzucht) veroorzaakt door niet goed werken van de lever.
- Jeuk (pruritus).
- Ernstige infectie (sepsis).
- Zich niet lekker voelen (malaise).

Zelden (komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 patiënten)

- Ernstige allergische (anafylactische) reacties die leiden tot opzwellen van de lippen, het gezicht of de nek, wat leidt tot ernstige moeite met ademen, huiduitslag of galbulten, anafylactische shock (een sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, rusteloosheid, zwakke pols, verminderd bewustzijn).
- Plotselinge zwelling van de huid en slijmvliezen (bv. keel of tong) veroorzaakt door ophoping van vloeistof (angio-oedeem).
- Jeukende uitslag (bulten).

Zeer zeldzaam (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten)

- Bloed dat buiten de bloedbaan treedt (extravasatie)

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

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

Vertel het uw arts wanneer dit storend wordt.

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de injectieflacon na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

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

Verdunde oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en –condities voorafgaand aan gebruik en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 12 uur indien bewaard beneden 25°C of 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik Topotecan Teva niet als u deeltjes in de oplossing kunt zien of als de oplossing niet helder is.

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Wat bevat Topotecan Teva

- Het werkzame bestanddeel is topotecanhydrochloride. Eén injectieflacon van 4 ml concentraat bevat 4 mg topotecan (als hydrochloride).
- De andere bestanddelen zijn wijnsteenzuur (E334), zoutzuur (E507), natriumhydroxide (E524) en water voor injectie.

Hoe ziet Topotecan Teva er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Topotecan Teva is een heldere lichtgele vloeistof in een kleurloze glazen injectieflacon met een butylrubberen stop, en een aluminium verzegeling met plastic trekdrop.

Elke injectieflacon bevat 4 ml concentraat voor oplossing voor infusie. Topotecan Teva wordt geleverd in dozen van 1 injectieflacon of 5 injectieflacons. Niet alle verpakkingsgroottes worden op de markt gebracht.

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hongarije

Neem voor informatie over dit geneesmiddel contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma-Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Deze bijsluiter is voor de laatste keer gewijzigd in MM/YYYY.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

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

Instructies voor het verdunnen, bewaren en verwijderen van Topotecan Teva

Instructies voor verdunning

Het concentraat is lichtgeel van kleur en bevat 1 mg per ml topotecan. Verdun het juiste volume van het concentraat met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie om een uiteindelijke topotecanconcentratie tussen 25 en 50 microgram/ml te verkrijgen in de oplossing voor infusie.

Bewaren van de bereide oplossing

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -condities voorafgaand aan gebruik en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 12 uur indien bewaard beneden 25°C of 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Verwerking en verwijdering

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