

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules

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

HYCAMTIN 1 mg harde capsules

Elke capsule bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules

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

HYCAMTIN 1 mg harde capsules

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

Begindosering

De aanbevolen dosering HYCAMTIN capsules is 2,3 mg/m² lichaamsoppervlak per dag gedurende vijf opeenvolgende dagen, met een interval van drie weken vanaf het begin van elke kuur. Indien goed

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

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

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

Vervolgdoseringen

Topotecan mag niet opnieuw worden toegediend, tenzij de concentratie neutrofielen $\geq 1 \times 10^9/l$, de concentratie trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$ en het hemoglobinegehalte $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 in stand te houden.

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

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

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

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

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met verminderde nierfunctie

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

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

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

Patiënten met verminderde leverfunctie

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

Pediatrie patiënten

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

Ouderen

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

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

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

Er is een klein aantal patiënten met verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen de 1,5 en 10 mg/dl) om de drie weken behandeld met intraveneus topotecan 1,5 mg/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. Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van topotecan oraal of intraveneus bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (serumbilirubine ≥ 10 mg/dl). Het gebruik van topotecan bij deze patiëntengroep wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Infectie
Vaak	Sepsis ¹
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Febriële neutropenie, neutropenie (zie “Maagdarmstelselaandoeningen”), 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)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Nausea, braken en diarree (die allen ernstig kunnen zijn), die dehydratatie tot gevolg kunnen hebben (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
Vaak	Buikpijn ² , obstipatie, mucositis, dyspepsie
Niet bekend	Gastro-intestinale perforatie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Alopecia
Vaak	Pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Vaak	Asthenie, pyrexie, malaise
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).	

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

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

Hematologisch

Neutropenie

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

Trombocytopenie

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

Anemie

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

Niet-hematologisch

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

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

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

Therapeutische interventies geassocieerd met niet-hematologische effecten betroffen anti-emetische middelen, die aan 47% van de patiënten in 38% van de kuren werd gegeven, en diarreeremmers, die aan 15% van de patiënten in 6% van de kuren werd gegeven. Een 5-HT₃-antagonist werd toegediend aan 30% van de patiënten in 24% van de kuren. Loperamide werd toegediend aan 13% van de patiënten in 5% van de kuren. De mediane tijdsperiode waarna diarree graad 2 of ernstiger begon, was 9 dagen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Recidiverende kleincellige longkanker

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

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

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

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

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

n = totaal aantal behandelde patiënten

BI = Betrouwbaarheidsinterval

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De farmacokinetiek van topotecan is onderzocht na orale toediening van doses van 1,2 tot 3,1 mg/m²/dag en 4 mg/m²/dag over een periode van vijf dagen. De biobeschikbaarheid van oraal topotecan (totaal en lacton) bij mensen is ongeveer 40%. De plasmaconcentratie van totaal topotecan (bijv. lacton en carboxylaatform) en topotecanlacton (actieve stof) hebben een piek na respectievelijk 2 en 1,5 uur en nemen bi-exponentieel af, met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 3 tot 6 uur. De totale blootstelling (AUC) neemt ongeveer proportioneel toe met de dosis. Er is weinig tot geen accumulatie van topotecan bij herhaalde dagelijkse dosering en er is geen bewijs voor een verandering in de farmacokinetiek na meerdere doseringen. Preklinische onderzoeken geven aan dat de plasma-eiwitbinding laag is (35%) en dat de verdeling tussen bloedcellen en plasma tamelijk homogeen is.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

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

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

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

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

Speciale patiëntengroepen

Verminderte leverfunctie

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

Verminderte nierfunctie

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

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

Geslacht

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Het carcinogene potentieel van topotecan is niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules

Capsule-inhoud

Gehydrogeneerde plantaardige olie

Glycerinemonostearaat

Capsule-omhulling

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Afsluitband

Gelatine

Zwarte inkt

Zwart ijzeroxide (E172)

Schellak

Watervrij ethanol – zie bijsluiter voor verdere informatie

Propyleenglycol

Isopropylalcohol

Butanol

Geconcentreerde ammoniakoplossing

Kaliumhydroxide

HYCAMTIN 1 mg harde capsules

Capsule-inhoud

Gehydrogeneerde plantaardige olie

Glycerinemonostearaat

Capsule-omhulling

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Afsluitband

Gelatine

Zwarte inkt

Zwart ijzeroxide (E172)

Schellak

Watervrij ethanol – zie bijsluiters voor verdere informatie

Propyleenglycol

Isopropylalcohol

Butanol

Geconcentreerde ammoniakoplossing

Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2-8°C)

Niet in de vriezer bewaren

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Elke blisterverpakking bevat 10 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

HYCAMTIN harde capsules mogen niet worden geopend of verpulverd.

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

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

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ierland

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

HYCAMTIN 0,25 mg harde capsules

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg harde capsules

EU/1/96/027/007

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 1996

Datum van laatste verlenging: 20 november 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 april 2018

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