

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).

De totale hoeveelheid werkzame stof in de injectieflacon resulteert in een oplossing van 1 mg werkzame stof per ml, na reconstitutie zoals aanbevolen.

HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon bevat 4 mg topotecan (als hydrochloride).

De totale hoeveelheid werkzame stof in de injectieflacon resulteert in een oplossing van 1 mg werkzame stof per ml, na reconstitutie zoals aanbevolen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Lichtgeel tot groenachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Topotecan monotherapie wordt toegepast bij de behandeling van:

- patiënten met een gemetastaseerd ovariumcarcinoom in geval 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. Topotecan mag alleen worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van chemotherapie (zie rubriek 6.6).

Dosering

Bij gebruik van topotecan in combinatie met cisplatine dient de volledige voorschrijfinformatie 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 ≥ 9 g/dl (eventueel na transfusie).

Ovariumcarcinoom en kleincellig longcarcinoom

Begindosering

De aanbevolen dosering topotecan is vijf dagen achtereens 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).

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 ≥ 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 dosering was teruggebracht tot 1,0 mg/m²/dag en verdere verlaging noodzakelijk was om de bijwerkingen onder controle te houden.

Cervixcarcinoom

Begindosering

De aanbevolen dosering 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 gedurende zes kuren voortgezet of tot progressie van de ziekte.

Vervolgdoseringen

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 die 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 vermindert indien de trombocytentelling lager wordt dan $25 \times 10^9/l$.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met verminderde nierfunctie

Monotherapie (ovariumcarcinoom en kleincellig longcarcinoom):

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

Bepaalde gegevens duiden erop, dat de dosering verlaagd moet worden bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met ovarium- of kleincellig longcarcinoom en een creatinineklaring van 20 – 39 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 een 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 verminderde leverfunctie

Er is een klein aantal patiënten met 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 ernstig verminderde leverfunctie (serumbilirubine ≥ 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 voorafgaand aan gebruik worden gereconstitueerd en verder 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 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.

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

Er is een klein aantal patiënten met verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) om de drie weken behandeld met intraveneus topotecan 1,5 mg/m²/dag gedurende vijf dagen. Er is daarbij een verminderde klaring van topotecan vastgesteld. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om voor deze patiëntengroep een doseringsadvies te geven (zie rubriek 4.2).

Hycamtin bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is. Indien echter een gewone zoutoplossing (0,9% w/v natriumchloride-oplossing) wordt gebruikt voor de verdunning van Hycamtin voorafgaand aan de toediening, zal de ontvangen dosis natrium hoger zijn.

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 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.

Toen topotecan (0,75 mg/m²/dag gedurende vijf opeenvolgende dagen) en cisplatine (60 mg/m²/dag op dag 1) werden toegediend bij 13 patiënten met ovariumkanker, werd een lichte stijging van de AUC (12%, n = 9) en de C_{max} (23%, n = 11) opgemerkt op dag 5. Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat deze stijging klinisch relevant 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 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 studies ter bepaling van de dosering bij 523 patiënten met een recidiverende ovariumkanker en 631 patiënten met een recidiverende kleincellige longkanker, bleek de dosisbeperkende toxiciteit van topotecan als monotherapie hematologisch te zijn. De toxiciteit was voorspelbaar en reversibel. Er waren geen tekenen van cumulatieve hematologische of niet-hematologische toxiciteit.

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

Additionele bijwerkingen werden gezien wanneer topotecan werd gegeven in combinatie met cisplatine, maar deze bijwerkingen werden gezien met cisplatine 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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 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 zoals hieronder vermeld optreden, geven de gerapporteerde bijwerkingen weer die gerelateerd of mogelijk gerelateerd zijn aan de topotecantherapie.

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 patiënten die in klinisch onderzoek werden behandeld (zowel degenen met ernstige neutropenie als degenen die geen ernstige neutropenie ontwikkelden) kreeg 11% (4% van de kuren) koorts en 26% (9% van de kuren) een infectie. Bovendien ontwikkelde 5% van alle behandelde patiënten sepsis (1% van de kuren) (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie

Ernstige trombocytopenie (aantal trombocyten $< 25 \times 10^9/l$) trad op bij 25% van de patiënten (8% van de kuren); matig (aantal 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 trombocytentransfusie gegeven. Meldingen van ernstige gevolgen gerelateerd aan trombocytopenie, waaronder sterfgevallen als gevolg van bloeding van de tumor, kwamen niet vaak voor.

Anemie

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

Niet-hematologisch

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

Lichte buikpijn werd bij 4% van de patiënten gemeld.

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

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

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

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, plantaardige alkaloiden en andere natuurlijke producten, ATC-code: L01CE01.

Werkingsmechanisme

De antitumorwerking van topotecan betreft de remming van topoisomerase-I, een enzym dat zeer nauw betrokken is bij DNA-replicatie, omdat het de draaibelasting juist voor de bewegende replicatievork verlicht. Topotecan remt topoisomerase-I door het covalente complex van enzym en gespleten DNA, dat een tussenproduct is in het katalytisch mechanisme, te stabiliseren. Het gevolg op cellulair niveau betreft de inductie van breuken in de 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]), voor topotecan resp. paclitaxel. De mediane totale overleving bedroeg 62 weken voor topotecan versus 53 weken voor paclitaxel (hazardratio 0,9 [0,6; 1,3]).

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

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

Een supplementaire, retrospectieve analyse werd uitgevoerd op gegevens van 523 patiënten met recidiverend ovariumcarcinoom. In totaal werden er 87 complete en partiële responsen waargenomen, waarvan er 13 optraden tijdens kuren 5 en 6 en waarvan er 3 optraden na de zesde kuur. Van de patiënten die meer dan 6 behandelingskuren kregen, voltooiide 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 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) (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, was het totale responspercentage 24,3% voor de topotecangroep en 18,3% voor de CAV-groep. De mediane tijd tot progressie was in de twee groepen vergelijkbaar (respectievelijk 13,3 weken en 12,3 weken). De mediane 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 interim analyses (Log-rank p = 0,033).

Tabel 2 Onderzoeksresultaten onderzoek GOG-0179

ITT populatie		
	Cisplatine 50 mg/m² op dag 1, elke 21 dagen.	Cisplatine 50 mg/m² op dag 1 + Topotecan 0,75 mg/m² 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)
Hazard ratio (95%-BI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-waarde	0,033	
Patiënten zonder voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine		
	Cisplatine	Topotecan/Cisplatine
Overleving (maanden)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaan (95%-BI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazard ratio (95%-BI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patiënten met voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine		
	Cisplatine	Topotecan/Cisplatine
Overleving (maanden)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaan (95%-BI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazard ratio (95%-BI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Pediatrische patiënten

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

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

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

De eliminatie van topotecan verloopt voor minder dan 10% via metabolisering. Een N-desmethylmetabooliet die een vergelijkbare of lagere activiteit heeft dan het moedermolecuul in een celgebaseerde analyse, werd aangetroffen in de urine, plasma en feces. De gemiddelde metabooliet/moeder-AUC-ratio bedroeg < 10% voor zowel totale topotecan als topotecan lacton. Een O-glucuronidatiemetabooliet van topotecan en N-desmethyl-topotecan zijn in de urine teruggevonden.

Eliminatie

Van al het topotecangerelateerde materiaal werd na vijf dagelijkse doseringen topotecan 71 tot 76% van de toegediende i.v. dosering teruggevonden. Ongeveer 51% werd uitgescheiden als totaal topotecan en 3% werd uitgescheiden als N-desmethyl-topotecan in de urine. Fecale eliminatie van totaal topotecan bedroeg 18% terwijl fecale eliminatie van N-desmethyl-topotecan 1,7% bedroeg. In totaal bedroeg de N-desmethylmetaboolietbijdrage gemiddeld 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 verminderde leverfunctie (serumbilirubine tussen 1,5 en 10 mg/dl) daalde tot ongeveer 67% ten opzichte van de controlegroep patiënten. De halfwaardetijd van topotecan werd verlengd met ongeveer 30%, maar een duidelijk verschil in distributievolume werd niet waargenomen. De plasmaklaring van het totaal aan topotecan (zowel actieve- als inactieve vorm) bij patiënten met een verminderde leverfunctie daalde met slechts 10% ten opzichte van de controlegroep patiënten.

Verminderde nierfunctie

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

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 geëvalueerd van topotecan als een 30 minuten durende infusie gedurende vijf dagen gegeven. 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 te beperkt om definitieve conclusies te trekken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Als gevolg van het werkingsmechanisme is topotecan *in vitro* genotoxisch voor zoogdiercellen (lymfocellen van de muis en menselijke lymfocyt) 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)

Mannitol (E421)

Zoutzuur (E507)

Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacons

3 jaar.

Bereide en verdunde oplossingen

Het product moet onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt aangezien het product geen antibacteriële conserveermiddelen bevat. Indien reconstitutie/bijmenging onder strikt aseptische condities plaatsvindt (bijv. een LAF-kast) moet het product gebruikt zijn (d.w.z. de infusie moet volledig zijn) binnen 12 uur bij kamertemperatuur of 24 uur tijdens opslag bij 2-8°C na de eerste keer aanprikken van de injectieflacon.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Hycamtin 1 mg wordt geleverd in een type-I flintglazen injectieflacon met grijze stop van butylrubber en een aluminium verzegeling met plastic “flip-off” dop. De injectieflacon bevat 1 mg topotecan

HYCAMTIN 1 mg is beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon en met 5 injectieflacons.

HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Hycamtin 4 mg wordt geleverd in een type-I flintglazen injectieflacon met grijze stop van butylrubber en een aluminium verzegeling met plastic “flip-off” dop. De injectieflacon bevat 1 mg topotecan

HYCAMTIN 4 mg is beschikbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon en met 5 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

HYCAMTIN 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

De inhoud van Hycamtin 1 mg injectieflacons moet worden gereconstitueerd met 1,1 ml water voor injecties. Dit levert een heldere lichtgele tot geelgroene oplossing van 1 mg topotecan per ml, omdat de injectieflacon een overmaat van 10% bevat. Verdere verdunning van de gereconstitueerde vloeistof tot het gewenste volume met ofwel 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 5% w/v glucose is vereist om een uiteindelijke topotecanconcentratie tussen 25 en 50 microgram/ml te verkrijgen.

HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

De inhoud van Hycamtin 4 mg injectieflacons moet worden gereconstitueerd met 4 ml water voor injecties. Dit levert een heldere lichtgele tot geelgroene oplossing van 1 mg topotecan per ml. Verdere verdunning van de gereconstitueerde vloeistof tot het gewenste volume met ofwel 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 5% w/v glucose is vereist om een uiteindelijke topotecanconcentratie tussen 25 en 50 microgram/ml te verkrijgen.

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

- het personeel moet zijn opgeleid om het geneesmiddel te reconstitueren;
- zwanger personeel dient van het werken met dit geneesmiddel te worden uitgesloten;
- personeel dat met dit geneesmiddel werkt tijdens reconstitutie, dient beschermende kleding te dragen inclusief masker, bril en handschoenen;

- onvoorziene aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld;
- alle materialen die nodig zijn voor toediening of reiniging, inclusief handschoenen, moeten in een hoog risico wegwerp afvalzak worden gedaan voor verbranding bij hoge temperaturen.

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 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/96/027/004

EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

EU/1/96/027/001

EU/1/96/027/003

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

20 augustus 2021

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