

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke flacon van 1 ml bevat 1 mg topotecan (als hydrochloride).

Elke flacon van 3 ml bevat 3 mg topotecan (als hydrochloride).

Elke flacon van 4 ml 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, gele oplossing, praktisch vrij van zichtbare deeltjes.

pH 2,0 – 2,5

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 recidiverend kleincellig longcarcinoom (SCLC) voor wie opnieuw behandelen met een eerstelijns therapie niet geschikt wordt geacht (zie rubriek 5.1).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik van topotecan moet worden beperkt tot afdelingen die gespecialiseerd zijn in de toediening van cytotoxische chemotherapie. Topotecan mag uitsluitend worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is op het gebied 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 een baseline-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 achtereen $1,5 \text{ mg/m}^2$ lichaams-oppervlak per dag, toegediend via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten per dag, gedurende vijf achtereenvolgende dagen met een interval van drie weken vanaf het begin van de kuren. Indien goed verdragen, kan de behandeling worden voortgezet tot progressie van de ziekte (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

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 gelijk te houden.

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

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

Cervixcarcinoom

Begindosering

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

Vervolgdoseringen

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

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

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

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

Speciale patiëntgroepen

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Monotherapie (ovariumcarcinoom en kleincellig longcarcinoom):

Er is onvoldoende ervaring met het gebruik van topotecan bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring $< 20 \text{ ml/min}$). Gebruik van topotecan bij deze patiëntgroep 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 $20 - 39 \text{ ml/min}$ is de aanbevolen monotherapie-dosering topotecan $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Combinatietherapie (cervixcarcinoom)

Bij klinisch onderzoek met topotecan in combinatie met cisplatine voor de behandeling van cervixcarcinoom werd uitsluitend behandeling geïnitieerd bij patiënten met een serumcreatinine lager dan of gelijk aan $1,5 \text{ mg/dl}$. Indien tijdens combinatietherapie met topotecan/cisplatine de serumcreatininespiegel hoger is dan $1,5 \text{ mg/dl}$ wordt aanbevolen de volledige voorschrijfinformatie te raadplegen voorafgaand aan een advies over dosisvermindering/-voortzetting van cisplatine. Er zijn onvoldoende gegevens over voortzetting van monotherapie met topotecan bij patiënten met cervixcarcinoom als 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 $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ 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 4.4).

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

Wijze van toediening

Topotecan Sandoz 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie moet voorafgaand aan gebruik worden gereconstitueerd en verder verdund (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Ernstig overgevoelig zijn 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 neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/l$ en/of een trombocytengehalte $\leq 100 \times 10^9/l$.

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 als gevolg van behandeling van patiënten met topotecan zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

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

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

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

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

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

vermindering van de klaring van topotecan werd waargenomen. Er zijn echter onvoldoende gegevens om bij deze patiëntengroep een doseringsaanbeveling te doen (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen *in vivo* humane farmacokinetische interactiestudies uitgevoerd.

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

Bij combinatie van topotecan met andere chemotherapiemiddelen kan een reductie van de dosering van elk geneesmiddel nodig zijn om de tolerantie te verbeteren. Echter, bij combinatie met platinummiddelen is echter sprake van een strikte sequentieafhankelijke interactie, afhankelijk van of het platinummiddel is gegeven op dag 1 of op dag 5 van de topotecan-dosering. Als cisplatine of carboplatine wordt gegeven op dag 1 van de topotecan-dosering, moet een lagere dosis van elk middel worden gegeven om de tolerantie te verbeteren in vergelijking met de dosis van elk middel dat kan worden gegeven als het platinummiddel wordt gegeven op dag 5 van de topotecandosering.

Wanneer topotecan (0,75 mg/m²/dag gedurende vijf opeenvolgende dagen) en cisplatine (60 mg/m²/dag op dag 1) werden toegediend bij 13 patiënten met ovariumcarcinoom 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 geneesmiddelen, kan topotecan schade veroorzaken aan de foetus en daarom dient vrouwen geadviseerd te worden niet zwanger te raken tijdens de behandeling met topotecan.

Zoals met 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 geobserveerd in reproductietoxiciteitsstudies bij ratten (zie rubriek 5.3). Echter, evenals andere cytotoxische

geneesmiddelen is topotecan genotoxisch en kunnen effecten op de vruchtbaarheid, inclusief de vruchtbaarheid bij de man, niet worden uitgesloten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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. Bij aanhoudende vermoeidheid en asthenie is voorzichtigheid echter geboden bij het besturen van een voertuig en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

In studies ter bepaling van de dosering bij 523 patiënten met recidiverend ovariumcarcinoom en 631 patiënten met recidiverend kleincellig longcarcinoom bleek de dosisbeperkende toxiciteit van topotecan-monotherapie hematologisch te zijn. De toxiciteit was voorspelbaar en reversibel. Er waren geen tekenen van cumulatieve hematologische of niet-hematologische toxiciteit.

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

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

De volledige veiligheidsgegevens voor topotecan monotherapie staan hieronder weergegeven.

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven naar systeem/orgaanklassen en absolute frequentie (alle gerapporteerde voorvallen).

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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer vaak: infectie

Vaak: sepsis¹

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: met koorts gepaard gaande neutropenie, neutropenie (zie Maagdarmsstelsel-aandoeningen), trombocytopenie, anemie, leukopenie

Vaak: pancytopenie

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

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: overgevoeligheidsreacties, waaronder uitslag
Zelden: anafylactische shock, angio-oedeem, urticaria

Stofwisselings- en voedingsstoornissen

Zeer vaak: anorexia (die ernstig kan zijn)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: interstitiële longziekte (in sommige gevallen fataal)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, braken en diarree (die alle ernstig kunnen zijn), constipatie, buikpijn²,
slijmvliesontsteking

Niet bekend: gastro-intestinale perforatie

Lever- en galaandoeningen

Vaak: hyperbilirubinemie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: alopecia

Vaak: pruritus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: koorts, asthenie, vermoeidheid

Vaak: malaise.

Zeer zelden: extravasatie³

Niet bekend: slijmvliesontsteking

¹ Overlijden als gevolg van sepsis is gemeld bij patiënten behandeld met topotecan (zie rubriek 4.4)

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

³ De reacties zijn mild van aard en vereisen over het algemeen geen specifieke therapie.

De hierboven genoemde bijwerkingen treedt in potentieel hogere frequentie op bij patiënten met een meer verzwakte toestand (zie rubriek 4.4).

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

Hematologisch

Neutropenie: ernstig neutropenie (neutrofielenconcentratie $< 0,5 \times 10^9/l$) tijdens kuur 1 bij 55% van de patiënten met een duur van \geq zeven dagen bij 20% en totaal bij 77% van de patiënten (39% van de kuren). Gelijktijdig met ernstige neutropenie traden koorts of infectie op bij 16% van de patiënten gedurende kuur 1 en in totaal bij 23% van de patiënten (6% van de kuren). De mediane tijdsperiode, waarna ernstige neutropenie begon, bedroeg negen dagen en de mediane duur bedroeg zeven dagen. In 11% van de kuren duurde ernstige neutropenie langer dan zeven dagen.

Van alle patiënten, die in klinisch studies werden behandeld (zowel degenen met ernstige neutropenie als degenen die geen ernstige neutropenie kregen) kreeg 11% (4% van de kuren) koorts en 26% (9%

van de kuren) infectie. Bovendien kreeg 5% van alle behandelde patiënten sepsis (1% van de kuren) (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie: ernstig trombocytopenie (aantal trombocyten $< 25 \times 10^9/l$) 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 misselijkheid (52%), braken (32%), diarree (18%), constipatie (9%) en mucositis (14%). De incidentie van ernstige (graad 3 en 4) misselijkheid, braken, diarree en mucositis waren 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 sterke haaruitval waargenomen, terwijl bij 15% gedeeltelijke haaruitval werd waargenomen.

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

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

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 topotecan capsules zijn behandeld zijn overdoseringen tot het vijfvoudige van de aanbevolen dosering gemeld. De klachten en symptomen die zijn waargenomen bij een overdosering zijn consistent met de bekende bijwerkingen die geassocieerd zijn met topotecan (zie rubriek 4.8). De primaire complicaties van overdosering zijn

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere anti-neoplastische middelen
ATC-code: L01CE01

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Recidiverend ovariumcarcinoom

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

De mate van respons in het gehele ovariumcarcinoomprogramma (n = 392, allen eerder behandeld met cisplatine of cisplatine en paclitaxel) bedroeg 16%. In klinische studies 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 de mate van respons 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 dertien tijdens kuren 5 en 6 en drie na de zesde kuur. Van de patiënten die meer dan 6 behandelingskuren kregen toegediend, voltooide 91% de studie zoals gepland of werd behandeld tot progressie van de ziekte. Slechts 3% van de patiënten trok zich terug uit de studie in verband met bijwerkingen.

Recidiverend kleincellig longcarcinoom (SCLC)

In een fase III onderzoek (studie 478) werd oraal topotecan plus 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 eerstelijnstherapie: 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. Bij de orale topotecan plus OOZ-groep was sprake van een statistisch significante verbetering in totale overleving vergeleken met de groep met OOZ alleen (Logrank $p=0,0104$). De niet-gecorrigeerde hazardratio voor orale topotecan plus OOZ-groep vergeleken met de groep alleen OOZ-groep was 0,64 (95% BI: 0,45, 0,90). De mediane overleving van 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 ($p=0,0104$).

Zelfrapportage door patiënten van symptomen met behulp van een ongeblindeerde beoordeling liet een consistente trend zien voor het symptoomvoordeel voor orale topotecan plus OOZ.

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

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

	Studie 065		Studie 396	
	Oraal topotecan	Intraveneus topotecan	Oraal topotecan	Intraveneus topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
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)	
Responsnelheid (%) (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)
Verskil in responsnelheid (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, waarin intraveneus (IV) topotecan werd vergeleken met cyclofosfamide, doxorubicine en vincristine (CAV) bij patiënten met recidiverende snel reagerende SCLC, was de totale mate van respons 24,3% voor de topotecangroep en 18,3% voor de CAV-groep. De mediane tijd tot progressie was in de twee groepen (respectievelijk 13,3 weken en 12,3 weken)

gelijk. De mediane overleving voor de twee groepen was respectievelijk 25,0 en 24,7 weken. De hazardratio voor overleving met IV topotecan vergeleken met CAV was 1,04 (95% BI: 0,78-1,40).

De respons op topotecan in het gecombineerde kleincellig longcarcinoomprogramma (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% CI: 27,6; 33,4).

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

Cervixcarcinoom

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

Tabel 2 Onderzoeksresultaten onderzoek GOG-0179

ITT populatie		
	Cisplatine 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)
Hazardratio (95% BI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-value	0,033	
Patiënten zonder voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine		
	Cisplatine	Topotecan/Cisplatine
Overleving (maanden)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaan (95% BI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Hazardratio (95% BI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patiënten met voorafgaande chemoradiotherapie met cisplatine		
	Cisplatine	Topotecan/Cisplatine
Overleving (maanden)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaan (95% BI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Hazardratio (95% BI)	0,85 (0,59; 1,21)	

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

Pediatrische patiënten

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

In een open-label onderzoek bij kinderen (n=108, leeftijdscategorie: kinderen tot 16 jaar) met recidiverende of progressieve solide tumoren, werd topotecan als begin dosering van 2,0 mg/m² gegeven als een 30 minuten infuus dagelijks gedurende vijf dagen, elke drie weken herhaald gedurende een jaar, afhankelijk van de reactie op de behandeling. Tumortypen waren Ewing's sarcoom/primitieve neuro-ectodermale tumor, neuroblastoom, osteoblastoom, en rhabdomyosarcoom. Antitumoractiviteit werd primair aangetoond bij patiënten met neuroblastoom. Bij kinderen met herhaalde en refractaire solide tumoren was de toxiciteit van topotecan gelijk aan die 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 dosisgelimiteerde toxiciteit van myelosuppressie was de maximale verdragen dosis (MTD) vastgesteld op 2,0 mg/m²/dag met G-CSF en 1,4 mg/m²/dag zonder G-CSF in een farmacokinetiekonderzoek bij kinderen met refractaire solide tumoren (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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 met de verhoging van de dosis. Er is weinig of geen accumulatie van topotecan bij herhaald dagelijks doseren en er is geen bewijs voor een verandering in de farmacokinetiek na meerdere doseringen. Preklinisch onderzoek toont een lage (35%) plasma-eiwitbinding aan en de verdeling tussen bloedcellen en plasma was redelijk homogeen.

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-desmethyl metaboliet dat een vergelijkbare of lagere activiteit heeft dan het moedermolecuul in een celgebaseerde analyse, werd aangetroffen in de urine, plasma en feces. De gemiddelde

metaboliet/moeder - AUC-ratio bedroeg < 10% voor zowel totale topotecan en topotecan lacton. Een O-glucuronidatiemetaboliet van topotecan en N-desmethyl topotecan zijn in de urine teruggevonden.

Eliminatie

Van alle geneesmiddelgerelateerd 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. De fecale eliminatie van totale topotecan bedroeg 18% terwijl de fecale eliminatie van N-desmethyl topotecan 1,7% bedroeg. In totaal bedroeg de N-desmethylmetabolietbijdrage gemiddeld minder dan 7% (variërend van 4-9%) van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal dat in urine en feces werd uitgescheiden. De topotecan-O-glucuronide en N-desmethyl topotecan-O-glucuronide in de urine bedroegen minder dan 2,0%.

In vitro-gegevens met humane levermicrosomen wijzen op vorming van kleine hoeveelheden Ngedemethyleerd 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 humane cellen voorkomen.

Indien gegeven in combinatie met cisplatine (cisplatine dag 1, topotecan dagen 1 tot en met 5) was de klaring van topotecan vermindert 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. 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.

Verminderde nierfunctie

De plasmaklaring bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring 41-60 ml/min) daalde tot ongeveer 67% vergeleken met de controlegroep. 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 durend infuus gedurende vijf dagen gegeven. Een onderzoek omvat 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. De tweede studie omvat 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, echter de data zijn te beperkt om definitieve conclusies te trekken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Het carcinogeen potentieel van topotecan is niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Wijnsteenzuur
Verdund zoutzuur
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons
30 maanden

Verdunde oplossingen

Chemische en fysische houdbaarheid na verdunning is aangetoond gedurende 7 dagen als het product is verdund tot een concentratie van 0,01 – 0,05 mg/ml met glucose 5% of natriumchloride 0,9% en bewaard tussen 2 – 8 °C en kamertemperatuur (20-25 °C).

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 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). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen flacons met grijze rubberen stoppen en aluminium verzegeling met plastic flip-off doppen, met of zonder plastic bescherming (Onco-Safe of Sleeving). "Onco-Safe" en Sleeving komen niet in contact met het medicijn en zorgen voor extra transportbescherming, wat de veiligheid voor het medisch en farmaceutisch personeel verhoogt. De flacons worden afgesloten met aluminium krimpdoppen.

Verpakkingsgroottes:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml

1 x 3 ml, 5 x 3 ml, 10 x 3 ml

1 x 4 ml, 5 x 4 ml, 10 x 4 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Inspectie vóór gebruik

Zoals met alle parenterale geneesmiddelen moet Topotecan Sandoz 1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie voor gebruik visueel geïnspecteerd worden op afwijkingen en ontkleuring. Gebruik Topotecan Sandoz 1 mg/ml niet als er tekenen zijn van ontleding.

Instructie voor verdunning

Moet verdund worden voor gebruik

Verdere verdunning van het concentraat voor oplossing voor infusie met ofwel 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie of 5% glucose oplossing voor infusie is vereist om een uiteindelijke topotecanconcentratie tussen 10 en 50 microgram/ml (0,01 mg/ml, 0,025 mg/ml en 0,05 mg/ml) te verkrijgen.

Het benodigde volume kan direct uit de flacon gehaald worden.

Meer dan één flacon kan nodig zijn om de benodigde dosis voor de patiënt te verkrijgen.

Op basis van de benodigde dosis voor de patiënt (uitgedrukt in mg) moet het corresponderende volume van het 1 mg/ml topotecan-concentraat op aseptische wijze uit de (meerdere) flacon(s) worden gehaald met gebruikmaking van een spuit met volumeverdeling. Bijvoorbeeld voor een dosis van 2,7 mg topotecan moet 2,7 ml topotecan-concentraat worden afgemeten.

Injecteer het benodigde volume in een 100 ml infuuszak of in een fles met ofwel een 5% glucose oplossing of een 0,9% natriumchloride oplossing.

Gebruik voor een hogere dosis dan 5 mg topotecan een groter volume aan infusievloeistof zodat de eindconcentratie aan topotecan niet hoger is dan 0,05 mg/ml. Meng de infuuszak met de hand door middel van een schommelende beweging.

Algemene voorzorgsmaatregelen

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

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

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 105701

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2010

Datum van laatste verlenging: 21 juli 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 23 juli 2021