

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HYCAMTIN® 0,25 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält Topotecanhydrochlorid entsprechend 0,25 mg Topotecan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Die Kapseln sind milchig weiß bis gelblich weiß und mit der Prägung „HYCAMTIN“ und „0,25 mg“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Monotherapie sind HYCAMTIN-Kapseln angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC), die für eine Wiederbehandlung mit dem in der Primärtherapie verwendeten Behandlungsschema nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Die Verschreibung von HYCAMTIN-Kapseln und die Überwachung der Behandlung sollte nur durch einen in der Anwendung von Chemotherapeutika erfahrenen Arzt erfolgen.

Dosierung

Anfangsdosierung

Die empfohlene Dosis an HYCAMTIN-Kapseln beträgt 2,3 mg/m² Körperoberfläche/Tag, verabreicht an fünf aufeinander folgenden Tagen. Zwischen dem Beginn eines Behandlungszyklus und dem Beginn des nächsten sollten drei Wochen liegen. Bei guter Verträglichkeit kann die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die Kapsel(n) muss(müssen) unzerkaut eingenommen werden und darf(dürfen) nicht zerkaut, zerdrückt oder geteilt werden.

Die HYCAMTIN-Kapseln können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Vor Beginn des ersten Behandlungszyklus mit Topotecan müssen die Patienten eine Neutrophilenzahl von $\geq 1,5 \times 10^9/l$, eine Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ und einen Hämoglobinwert ≥ 9 g/dl (gegebenenfalls nach Transfusion) aufweisen.

Dosierung bei Folgebehandlungen

Eine weitere Gabe von Topotecan sollte erst dann erfolgen, wenn die Neutrophilenzahl $\geq 1 \times 10^9/l$, die Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ und der Hämoglobinwert ≥ 9 g/dl (gegebenenfalls nach Transfusion) betragen.

Die übliche onkologische Praxis zur Aufrechterhaltung der Neutrophilenzahl bei Neutropenien besteht entweder in der Gabe von anderen Arzneimitteln (z.B. G-CSF) nach einem Topotecan-Behandlungszyklus oder in einer Dosisreduktion.

Falls eine Dosisreduktion gewählt wird, sollte bei Patienten, die sieben Tage oder länger an einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) leiden, bei denen eine schwere Neutropenie in Verbindung mit Fieber oder Infektion auftritt oder bei denen die Behandlung wegen einer Neutropenie verzögert werden musste, die Dosis um 0,4 mg/m²/Tag auf 1,9 mg/m²/Tag (oder, falls erforderlich, weiter auf 1,5 mg/m²/Tag) reduziert werden.

Die Dosis sollte ebenfalls entsprechend verringert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter $25 \times 10^9/l$ absinkt. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Topotecan abgesetzt, wenn eine Dosisreduktion auf unter 1,5 mg/m² erforderlich war.

Bei Patienten mit einer Diarrhoe vom Grad 3 oder 4 sollte die Dosis für die nachfolgenden Behandlungszyklen um 0,4 mg/m²/Tag reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4). Für Patienten mit einer Grad-2-Diarrhoe können die gleichen Empfehlungen zur Dosismodifikation herangezogen werden.

Ein proaktives Management bei Diarrhoe mit Antidiarrhoika ist von großer Bedeutung. Schwere Fälle von Diarrhoe können die orale oder intravenöse Gabe von Elektrolyten und Flüssigkeitszufuhr, sowie eine Unterbrechung oder das Absetzen der Behandlung mit Topotecan erfordern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die für die Monotherapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min empfohlene orale Topotecan-Dosis beträgt 1,9 mg/m²/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis für die nachfolgenden Zyklen auf 2,3 mg/m²/Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Begrenzte Daten bei koreanischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min legen die Notwendigkeit einer weiteren Dosisreduktion nahe (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Empfehlung für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min geben zu können.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von HYCAMTIN-Kapseln wurde nicht spezifisch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Es liegen keine ausreichenden Daten mit HYCAMTIN-Kapseln vor, um eine Dosisempfehlung für diese Patientengruppe geben zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt, daher kann keine Empfehlung zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit HYCAMTIN gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Personen

Im Allgemeinen wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren erwachsenen Patienten beobachtet. Jedoch

trat in den zwei Studien mit sowohl oraler als auch intravenöser Anwendung von Topotecan bei Patienten über 65 Jahre, die mit Topotecan oral behandelt worden waren, häufiger eine arzneimittelbedingte Diarrhoe im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

HYCAMTIN ist kontraindiziert bei

- Patienten mit einer Vorgeschichte von schwerer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Stillenden (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten mit bereits vor Beginn des ersten Zyklus bestehender schwerer Knochenmarkdepression, bei einer Neutrophilenzahl von $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl von $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die hämatologischen Nebenwirkungen sind dosisabhängig; das Blutbild (einschließlich der Thrombozytenzahl) sollte regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Topotecan eine schwere Myelosuppression verursachen. Über eine Myelosuppression, die zu Sepsis und Todesfällen durch Sepsis führen kann, wurde bei mit Topotecan behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Topotecan-induzierte Neutropenie kann zu einer neutropenischen Kolitis führen. Über Todesfälle infolge einer neutropenischen Kolitis wurde in klinischen Studien mit Topotecan berichtet. Bei Patienten mit Fieber, Neutropenie und einem entsprechenden Bauchschmerz-Muster sollte die Möglichkeit einer neutropenischen Kolitis in Betracht gezogen werden.

Topotecan wurde mit Berichten über interstitielle Lungenerkrankungen, von denen einige tödlich verliefen, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zugrunde liegende Risikofaktoren beinhalten interstitielle Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte, pulmonale Fibrose, Lungenkarzinom, Strahlenexposition des Thorax und die Anwendung pneumotoxischer Arzneimittel und/oder Kolonie-stimulierender Faktoren. Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome, die auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen können (z.B. Husten, Fieber, Dyspnoe und/oder Hypoxie), überwacht werden; Topotecan sollte abgesetzt werden, falls die Neudiagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung bestätigt werden sollte.

Topotecan als Monotherapie und Topotecan in Kombination mit Cisplatin werden häufig mit einer klinisch relevanten Thrombozytopenie in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Verschreibung von HYCAMTIN, zum Beispiel vor beabsichtigter Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko von Tumorblutungen, in Betracht gezogen werden.

Erwartungsgemäß zeigen Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (PS > 1) eine

niedrigere Ansprechrate und eine erhöhte Rate an Komplikationen wie Fieber, Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Eine präzise Beurteilung des Allgemeinzustandes (Performance Status) zum Zeitpunkt der Verabreichung der Therapie ist entscheidend um sicherzustellen, dass der Allgemeinzustand des Patienten sich nicht auf PS 3 verschlechtert hat.

Topotecan wird zum Teil renal ausgeschieden, eine Nierenfunktionsstörung kann daher zu einer erhöhten Exposition von Topotecan führen. Dosierungsempfehlungen für orales Topotecan bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min sind nicht belegt. Die Anwendung von Topotecan bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.

Einer kleinen Zahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin-spiegel zwischen 1,5 und 10 mg/dl) wurde eine intravenöse Dosis von 1,5 mg/m² Topotecan an fünf Tagen alle drei Wochen verabreicht. Es wurde eine verringerte Topotecan-Clearance beobachtet. Jedoch sind die verfügbaren Daten für eine Dosierungsempfehlung für diese Patientengruppe nicht ausreichend. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Topotecan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin \geq 10 mg/dl) vor. Die Anwendung von Topotecan bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.

Über Durchfälle einschließlich schwerer Diarrhoe, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, wurde unter der Behandlung mit oralem Topotecan berichtet. Durch orales Topotecan induzierter Durchfall kann zur gleichen Zeit wie die arzneimittel-induzierte Neutropenie und deren Komplikationen auftreten. Eine Aufklärung der Patienten vor Gabe des Arzneimittels bezüglich dieser Nebenwirkungen und ein proaktiver Umgang bei allen, auch frühen Anzeichen und Symptomen einer Diarrhoe sind wichtig. Der durch eine Antitumorthérapie induzierte Durchfall (ATID) ist mit einer signifikanten Morbidität assoziiert und kann lebensbedrohlich sein. Sollte Durchfall unter der Behandlung mit oralem Topotecan auftreten, wird Ärzten geraten, den Durchfall aggressiv zu behandeln. In klinischen Leitlinien wird eine aggressive Behandlung des ATID einschließlich spezifischer Empfehlungen zur Aufklärung und Sensibilisierung der Patienten, Erkennung von frühen Warnsignalen, Gebrauch von Antidiarrhoika und Antibiotika, Änderung der Flüssigkeitsaufnahme und Ernährungsgewohnheiten, und die Notwendigkeit für Hospitalisierungen beschrieben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die intravenöse Gabe von Topotecan sollte in den folgenden klinischen Situationen in Betracht gezogen werden: unkontrollierbares Erbrechen, Schluckbeschwerden, unkontrollierbarer Durchfall, klinische Situationen und Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität und die Wirkstoffresorption verändern können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien am Menschen durchgeführt.

Topotecan hemmt die menschlichen P450-Enzyme nicht (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen Studien nach intravenöser Gabe schien eine gleichzeitige Gabe von Granisetron, Ondansetron, Morphin oder Kortikosteroiden keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Gesamt-Topotecans (aktive und inaktive Form) zu haben.

Topotecan ist ein Substrat sowohl von ABCB1 (P-Glykoprotein) als auch ABCG2 (BCRP). Nach Gabe von ABCB1- und ABCG2-Inhibitoren mit oralem Topotecan wurde ein Anstieg der Topotecan-Exposition gezeigt.

Die Gabe von Cyclosporin A (ein ABCB1-, ABCC1 [MRP-1]- und CYP3A4-Inhibitor) mit oralem Topotecan führte zu einem ungefähr 2- bis 2,5-fachen Anstieg der Topotecan-AUC im Vergleich zur Kontrolle. Patienten sollten sorgfältig auf Nebenwirkungen hin überwacht werden, wenn orales Topotecan gemeinsam mit einem Arzneimittel, von dem bekannt ist, dass es ABCB1 oder ABCG2 (siehe Abschnitt 5.2) hemmt, angewendet wird.

Wenn Topotecan mit anderen Chemotherapeutika kombiniert wird, kann eine Dosisreduktion jedes einzelnen Arzneimittels erforderlich sein, um die Verträglichkeit zu verbessern. In Kombination mit platinhaltigen Arzneimitteln besteht jedoch eine sequenzabhängige Wechselwirkung, abhängig davon, ob das platinhaltige Mittel am Tag 1 oder am Tag 5 der Topotecan-Verabreichung gegeben wird. Wenn Cisplatin oder Carboplatin am Tag 1 der Topotecan-Verabreichung gegeben wird, müssen niedrigere Dosierungen eines jeden Arzneimittels verabreicht werden, um die Verträglichkeit zu verbessern, als wenn das platinhaltige Arzneimittel am Tag 5 der Topotecan-Verabreichung gegeben wird. Zurzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit oralem Topotecan in Kombination mit anderen Chemotherapeutika vor.

Die Pharmakokinetik von Topotecan blieb nach gemeinsamer Gabe mit Ranitidin im Allgemeinen unverändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Wie bei allen zytotoxischen Chemotherapien müssen wirksame Verhütungsmethoden angeraten werden, wenn einer der beiden Partner mit Topotecan behandelt wird.

Frauen im gebärfähigen Alter

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Topotecan embryofetale Sterblichkeit und Fehlbildungen verursachen kann (siehe Abschnitt 5.3). Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Topotecan fetale Schäden verursachen, daher soll Frauen im gebärfähigen Alter angeraten werden, eine

Schwangerschaft während der Behandlung mit Topotecan zu vermeiden.

Schwangerschaft

Falls Topotecan in der Schwangerschaft angewendet wird, oder falls die Patientin unter der Therapie schwanger werden sollte, muss die Patientin vor den möglichen Risiken für den Fetus gewarnt werden.

Stillzeit

Topotecan ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Obwohl nicht bekannt ist, ob Topotecan beim Menschen in die Muttermilch übergeht, sollte vor Therapiebeginn abgestellt werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität in reproduktionstoxikologischen Studien bei Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Jedoch wirkt Topotecan ebenso wie andere zytotoxische Arzneimittel genotoxisch, Auswirkungen auf die Fertilität einschließlich der männlichen Fertilität können daher nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht angezeigt, wenn Fatigue und Asthenie anhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien an Patienten mit rezidiviertem kleinzelligen Lungenkarzinom ermittelte dosislimitierende Toxizität unter der Monotherapie mit oralem Topotecan war hämatologischer Art. Die Toxizität war vorhersagbar und reversibel. Es gab keine Anzeichen für eine kumulative hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizität.

Die hier angegebenen, mit unerwünschten hämatologischen und nicht-hämatologischen Ereignissen assoziierten Häufigkeiten gelten für unerwünschte Ereignisse, die als sicher oder möglicherweise mit Topotecan in Zusammenhang stehend eingestuft wurden.

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (\geq 1/10), häufig (\geq 1/100, $<$ 1/10), gelegentlich (\geq 1/1.000, $<$ 1/100), selten (\geq 1/10.000, $<$ 1/1.000), sehr selten ($<$ 1/10.000) einschließlich Einzelfälle und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: febrile Neutropenie, Neutropenie (siehe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie
Häufig: Panzytopenie

Nicht bekannt: schwere Blutung (verbunden mit Thrombozytopenie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: interstitielle Lungenerkrankung (einige Fälle mit tödlichem Verlauf)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen und Durchfall (die alle schwer sein können), der zu einer Dehydratation führen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

Häufig: Bauchschmerzen¹, Verstopfung, Mukositis, Dyspepsie

¹ Über neutropenische Kolitiden einschließlich tödlich verlaufender neutropenischer Kolitiden wurde als Komplikation Topotecan-induzierter Neutropenien berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Haarausfall

Häufig: Pruritus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Anorexie (die schwer sein kann)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektion

Häufig: Sepsis²

² Über Todesfälle durch Sepsis wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Topotecan berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fatigue

Häufig: Asthenie, Fieber, Unwohlsein

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag

Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hyperbilirubinämie

Die oben aufgelisteten unerwünschten Nebenwirkungen können bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand potenziell häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Die hier dargestellten Sicherheitsdaten basieren auf einem kombinierten Datenbestand von 682 Patienten mit rezidiertem Lungenkarzinom, die 2536 Zyklen orales Topotecan als Monotherapie (275 Patienten mit rezidiertem SCLC und 407 mit rezidiertem NSCLC) erhielten.

Hämatologisch

Neutropenie: Eine schwere Neutropenie (Grad 4 – Neutrophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) trat bei 32 % der Patienten (in 13 % der Zyklen) auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Neutropenie betrug 12 Tage, die mittlere Verlaufszeitdauer sieben Tage. In 34 % der Zyklen, in denen eine schwere Neutropenie auftrat, betrug die Verlaufszeitdauer > sieben Tage. In Zyklus 1 betrug die Inzidenz 20 %, in Zyklus 4 betrug die Inzidenz 8 %. Infektionen, Sepsis und febrile Neutropenien traten bei 17 %, 2 % bzw. 4 % der Patienten auf. Todesfälle durch Sepsis traten bei 1 % der Patienten auf. Über Panzytopenie wurde berichtet. Wach-

tumsfaktoren erhielten 19 % der Patienten in 8 % der Zyklen.

Thrombozytopenie: Eine schwere Thrombozytopenie (Grad 4 – Thrombozytenzahl weniger als $10 \times 10^9/l$) trat bei 6 % der Patienten in 2 % der Zyklen auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Thrombozytopenie betrug 15 Tage, die mittlere Verlaufszeitdauer 2,5 Tage. In 18 % der Zyklen, in denen eine schwere Thrombozytopenie auftrat, betrug die Verlaufszeitdauer > sieben Tage. Eine mittelgradige Thrombozytopenie (Grad 3 – Thrombozytenzahl zwischen $10,0$ und $50,0 \times 10^9/l$) trat bei 29 % der Patienten in 14 % der Zyklen auf. Thrombozytentransfusionen erhielten 10 % der Patienten in 4 % der Zyklen. Berichte über signifikante Folgeerscheinungen im Zusammenhang mit Thrombozytopenien einschließlich Todesfälle aufgrund von Tumorblutungen waren selten.

Anämie: Eine mittelgradige bis schwere Anämie (Grad 3 und 4 – Hb $\leq 8,0$ g/dl) trat bei 25 % der Patienten (in 12 % der Zyklen) auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer mittelgradigen bis schweren Anämie betrug 12 Tage, die mittlere Verlaufszeitdauer sieben Tage. In 46 % der Zyklen, in denen eine mittelgradige bis schwere Anämie auftrat, betrug die Verlaufszeitdauer > sieben Tage. Erythrozytentransfusionen erhielten 30 % der Patienten (in 13 % der Zyklen). Erythropoetin erhielten 10 % der Patienten in 8 % der Zyklen.

Nicht-hämatologisch

Die am häufigsten berichteten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Übelkeit (37 %), Durchfall (29 %), Fatigue (26 %), Erbrechen (24 %), Alopezie (21 %) und Anorexie (18 %). Alle Fälle waren unabhängig von einer assoziierten Kausalität. Bei den schweren Fällen (CTC-Grad 3/4), die als sicher/möglicherweise in Zusammenhang mit der Topotecan-Gabe stehend berichtet wurden, betrugen die Häufigkeiten 5 % bei Durchfall (siehe Abschnitt 4.4), 4 % bei Fatigue, 3 % bei Erbrechen, 3 % bei Übelkeit und 2 % bei Anorexie.

Die Gesamthäufigkeit arzneimittelinduzierten Durchfalls lag bei 22 %, einschließlich 4 % mit Grad 3 und 0,4 % mit Grad 4. Ein arzneimittelinduzierter Durchfall trat häufiger bei Patienten ≥ 65 Jahre (28 %) im Vergleich zu denen unter 65 Jahre (19 %) auf.

Vollständiger Haarausfall, der als sicher oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Topotecan-Gabe stehend eingestuft wurde, wurde bei 9 % und teilweiser Haarausfall, der als sicher oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Topotecan-Gabe stehend eingestuft wurde, bei 11 % der Patienten beobachtet.

Therapeutische Interventionen im Zusammenhang mit nicht-hämatologischen Ereignissen beinhalteten Antiemetika, die bei 47 % der Patienten in 38 % der Zyklen gegeben wurden, und Antidiarrhoika, die bei 15 % der Patienten in 6 % der Zyklen gegeben wurden. Einen 5-HT₃-Antagonisten erhielten 30 % der Patienten in 24 % der Zyklen. Loperamid erhielten 13 % der Patienten in 5 % der Zyklen. Die mittlere Zeit-

dauer bis zum Auftreten einer Diarrhoe vom Grad 2 oder höher betrug 9 Tage.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Überdosierungen wurde bei Patienten berichtet, die mit Topotecan Kapseln (bis zum 5-Fachen der empfohlenen Dosis) und intravenös verabreichtem Topotecan (bis zum 10-Fachen der empfohlenen Dosis) behandelt wurden. Die beobachteten Anzeichen und Symptome der Überdosierung entsprachen den bekannten, im Zusammenhang mit Topotecan stehenden unerwünschten Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). Primäre Komplikationen einer Überdosierung sind Knochenmarkdepression und Mukositis. Außerdem wurde über erhöhte Leberenzymwerte nach intravenöser Gabe von Topotecan berichtet.

Es ist kein Gegenmittel bei Überdosierung von Topotecan bekannt. Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder, wo verfügbar, entsprechend den Empfehlungen der nationalen Giftinformationszentralen durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Andere antineoplastische Mittel:
ATC-Code: L01XX17.

Die Antitumorstoffwirkung von Topotecan hängt mit der Hemmung der Topoisomerase-I zusammen, einem Enzym, das an der DNA-Replikation beteiligt ist, indem es die Torsionsspannung vor der sich vorwärts bewegenden Replikationsgabel löst. Topotecan hemmt die Topoisomerase-I, indem es den kovalenten Komplex aus Enzym und der in die beiden Stränge aufgespaltenen DNA, ein Zwischenprodukt der Katalyse, stabilisiert. Als Folgeerscheinung der Topoisomerase-I-Hemmung in der Zelle entstehen protein-assoziierte Brüche der DNA-Einzelstränge.

Rezidiertes kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

In einer Phase-III-Studie (Studie 478) wurde oral verabreichtes Topotecan mit bestmöglicher Supportivtherapie (BSC) (n = 71) gegen BSC allein (n = 70) bei Patienten nach Versagen der Primärtherapie, die für eine Wiederbehandlung mit einer intravenösen Chemotherapie nicht geeignet waren, verglichen (medianer Zeit bis zur Progression [TTP] unter der Primärtherapie: 84 Tage im Arm Topotecan oral + BSC, 90 Tage im BSC-Arm). Orales Topotecan in Kombination mit BSC zeigte eine statistisch signifi-

kante Verbesserung bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC allein ($p = 0,0104$ [Log-Rank]). Das nicht-adjustierte relative Risiko für orales Topotecan mit BSC relativ zu BSC allein betrug 0,64 (95 % KI: 0,45; 0,90). Die mediane Überlebenszeit von mit Topotecan + BSC behandelten Patienten betrug 25,9 Wochen (95 % KI: 18,3; 31,6) im Vergleich zu 13,9 Wochen (95 % KI: 11,1; 18,6) bei Patienten, die BSC allein erhalten hatten ($p = 0,0104$).

Die Selbsteinschätzung der Symptome durch die Patienten mittels einer unverblindeten Bewertungsskala zeigte einen konsistenten Trend für eine Symptomverbesserung durch orales Topotecan + BSC.

Je eine Phase-II-Studie (Studie 065) und eine Phase-III-Studie (Studie 396) wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit von oralem Topotecan mit der von intravenösem Topotecan bei Patienten mit einem Rezidiv ≥ 90 Tage nach Abschluss eines vorhergehenden Chemotherapieschemas zu untersuchen (siehe Tabelle 1). Orales und intravenöses Topotecan waren mit einer ähnlichen Symptomlinderung bei Patienten mit rezidiviertem sensitiven SCLC in der Selbsteinschätzung der Symptome durch die Patienten mittels einer unverblindeten Bewertungsskala in jeder der zwei Studien verbunden.

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von oralem Topotecan bei pädiatrischen Patienten sind nicht belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Topotecan nach oraler Gabe wurde an Tumorkranken in Dosierungen von 1,2 bis 3,1 mg/m²/Tag und 4 mg/m²/Tag, täglich über fünf Tage gegeben, untersucht. Die Bioverfügbarkeit von oralem Topotecan (Gesamt-Topotecan und Lacton) beim Menschen beträgt ungefähr 40 %. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Gesamt-Topotecan (d. h. Lacton und Carboxylat) und Topotecan-Lacton (die aktive Form) werden nach ungefähr 2,0 bzw. 1,5 Stunden erreicht, und fallen biexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ungefähr 3,0 bis 6,0 Stunden ab. Die Gesamt-Exposition (AUC) steigt ungefähr proportional mit der Dosis an. Nach wiederholter täglicher Dosierung wurde nur eine geringe oder keine Akkumulation von Topotecan beobachtet, und es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Veränderung der Pharmakokinetik nach mehrfacher Dosierung. Präklinische Studien zeigen, dass die Plasmaproteinbindung von Topotecan gering (35 %) ist und die Verteilung zwischen Blutzellen und Plasma ziemlich gleichmäßig war.

Ein Hauptweg der Clearance von Topotecan führt über die Hydrolyse des Lactonrings zum ringgeöffneten Carboxylat. Außer durch Hydrolyse wird Topotecan vorwiegend renal eliminiert, wobei ein geringer Teil zum N-Desmethyl-Metaboliten (SB-209780) verstoffwechselt wird, der im Plasma, Urin und den Faeces identifiziert werden konnte. Die Gesamt-Wiederfindungsrate an von Topotecan stammendem Mate-

Tabelle 1. Zusammenfassung der Daten zum Überleben, zur Ansprechrate und Zeit bis zur Progression bei mit oralem oder intravenösem HYCAMTIN behandelten SCLC-Patienten.

	Studie 065		Studie 396	
	Orales Topotecan	Intravenöses Topotecan	Orales Topotecan	Intravenöses Topotecan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Medianes Überleben (Wochen) (95 % KI)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Ansprechrate (%) (95 % KI)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Unterschied in der Ansprechrate (95 % KI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediane Zeit bis zur Progression (Wochen) (95 % KI)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Gesamtzahl der behandelten Patienten.

KI = Konfidenzintervall.

rial nach fünf täglichen Topotecan-Dosen betrug 49 bis 72 % (im Mittel 57 %) der oral gegebenen Dosis. Ungefähr 20 % wurde als Gesamt-Topotecan und 2 % als N-Desmethyl-Topotecan im Urin ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung von Gesamt-Topotecan betrug 33 %, während die fäkale Ausscheidung von N-Desmethyl-Topotecan bei 1,5 % lag. Insgesamt trug der N-Desmethyl-Metabolit im Mittel zu weniger als 6 % (Streuung 4 bis 8 %) zum im Urin und im Stuhl wieder gefundenen von Topotecan stammendem Material bei. Im Urin wurden O-Glucuronide von Topotecan und N-Desmethyl-Topotecan identifiziert. Das mittlere Verhältnis der AUC des Metaboliten zur Ausgangssubstanz betrug weniger als 10 % sowohl für das Gesamt-Topotecan als auch für Topotecan-Lacton.

In vitro erfolgte weder eine Hemmung der humanen P450-Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A oder CYP4A, noch wurden die humanen zytosolischen Enzyme Dihydropyrimidin oder Xanthinoxidase gehemmt.

Die gemeinsame Gabe des ABCB1 (P-gp)- und ABCG2 (BCRP)-Inhibitors Elacridar (GF120918) in Dosen von 100 bis 1000 mg mit oralem Topotecan führte zu einem ungefähr 2,5-fachen Anstieg der AUC_{0-∞} von Topotecan-Lacton und Gesamt-Topotecan (siehe Abschnitt 4.5 als Leitlinie).

Die orale Gabe von Cyclosporin A (15 mg/kg), einem Hemmstoff der Transportproteine ABCB1 (P-gp) und ABCG1 (MRP-1) als auch des metabolisierenden Enzyms CYP3A4, innerhalb von 4 Stunden nach oraler Gabe von Topotecan führte zu einem ungefähr 2,0- bzw. 2,5-fachen Anstieg der Dosis-normalisierten AUC_{0-24h} von Topotecan-Lacton bzw. Gesamt-Topotecan (siehe Abschnitt 4.5).

Das Ausmaß der Exposition war nach einer stark fetthaltigen Mahlzeit ähnlich der im Nüchternzustand, während t_{max} von 1,5 auf 3 Stunden (Topotecan-Lacton) bzw. von 3 auf

4 Stunden (Gesamt-Topotecan) verlängert war.

Die Pharmakokinetik von oralem Topotecan wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eine Analyse quer über die Studien legt nahe, dass die Exposition gegenüber Topotecan-Lacton (der aktiven Form nach Gabe von Topotecan) mit verringerter Nierenfunktion ansteigt. Die geometrischen Mittel der Dosis-normalisierten AUC_(0-∞)-Werte von Topotecan-Lacton betrugen 9,4, 11,1 bzw. 12,0 ng*h/ml bei Probanden mit Kreatinin-Clearance-Werten von mehr als 80 ml/min, 50 bis 80 ml/min bzw. 30 bis 49 ml/min. In dieser Analyse wurde die Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Methode berechnet. Vergleichbare Ergebnisse wurden erhalten, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (ml/min) mittels der MDRD-Formel, bezüglich des Körpergewichts korrigiert, abgeschätzt wurde. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 60 ml/min wurden in die Studien zur Wirksamkeit/Sicherheit von Topotecan eingeschlossen. Deshalb gilt die normale Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung als etabliert (siehe Abschnitt 4.2).

Bei koreanischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Exposition im Allgemeinen höher als bei nicht-asiatischen Patienten mit gleichem Ausmaß der Nierenfunktionsstörung. Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist unklar. Die geometrischen Mittel der Dosis-normalisierten AUC_(0-∞)-Werte von Topotecan-Lacton betrugen 7,9, 12,9 und 19,7 ng*h/ml bei koreanischen Patienten mit Werten für die Kreatinin-Clearance von mehr als 80 ml/min, 50 bis 80 ml/min bzw. 30 bis 49 ml/min (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Außer von koreanischen Patienten liegen keine Daten von asiatischen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor.

Eine Analyse quer über die Studien an 217 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren deutet darauf hin, dass das Geschlecht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von HYCAMTIN-Kapseln hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Basis des Wirkmechanismus wirkt Topotecan genotoxisch auf Säugerzellen (murine Lymphomzellen und humane Lymphozyten) *in vitro* und auf Knochenmarkszellen der Maus *in vivo*. Topotecan verursacht außerdem an Ratten und Kaninchen embryo-fetale Letalität.

In reproduktionstoxikologischen Studien mit Topotecan bei Ratten wurde keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt, jedoch wurden bei weiblichen Tieren Superovulation und ein leicht erhöhter Präimplantationsverlust beobachtet.

Das karzinogene Potenzial von Topotecan wurde bisher nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Hydriertes Pflanzenöl
Glycerolmonostearat

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)

Siegelstreifen:

Gelatine

Schwarze Tinte bestehend aus:

Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Schellack
wasserfreies Ethanol – weitere Informationen siehe Packungsbeilage
Propylenglykol
2-Propanol
Butanol
konzentrierte Ammoniak-Lösung
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die Blisterstreifen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid/Polychlorotrifluoroethylen, mit einer Verschlussfolie aus Aluminium/Polyethylenterephthalat (PET)/Papier versiegelt.

Die Blisterpackungen sind mit einer kindergesicherten Einrichtung zum Öffnen durch Abziehen und Durchdrücken versiegelt.

Jeder Blisterstreifen enthält 10 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

HYCAMTIN-Kapseln sollten nicht geöffnet oder zerdrückt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/96/027/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12.11.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13.11.2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt