Potactasol 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 4 mg Topotecan (als Hydrochlorid).
Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 1 mg Topotecan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 2,07 mg (0,09 mmol) Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Gelbes Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von:
Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie.
Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC), die für eine Wiederbehandlung mit dem in der Primärtherapie verwendeten Behandlungsschema nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).
In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rezidiv nach Strahlentherapie und von Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung. Patientinnen, die vorher Cisplatin erhalten hatten, benötigen ein längeres behandlungsfreies Intervall, um die Behandlung mit dieser Kombination zu rechtfertigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Topotecan sollte auf medizinische Einrichtungen, die auf die Anwendung von Chemotherapien mit Zytostatika spezialisiert sind, beschränkt werden, und sollte nur unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Chemotherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

Bei Anwendung von Topotecan zusammen mit Cisplatin sollte die gesamte Information zur Verschreibung zu Cisplatin zu Rate gezogen werden.
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.

Ovarial- und kleinzelliges Lungenkarzinom

Anfangsdosierung

Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt 1,5 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag, verabreicht als 30minütige intravenöse Infusion 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).

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 0,25 mg/m^2/Tag auf 1,25 mg/m^2/Tag (oder, falls erforderlich, weiter auf 1,0 mg/m^2/Tag) reduziert werden.
Die Dosis sollte ebenfalls entsprechend verringert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter x 10^9/l absinkt. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Topotecan abgesetzt, wenn die Dosis bereits auf 1,0 mg/m^2 herabgesetzt worden war und eine weitere Dosisreduzierung erforderlich gewesen wäre, um Nebenwirkungen unter Kontrolle zu bringen.

Zervixkarzinom

Anfangsdosierung

Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt 0,75 mg/m^2/Tag, verabreicht als 30minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1, 2 und 3. Cisplatin wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 50 mg/m^2/Tag am Tag 1 nach der Topotecan-Dosis verabreicht. Dieses Behandlungsschema wird alle 21 Tage über sechs Behandlungszyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung wiederholt.

Dosierung bei Folgebehandlungen

Eine weitere Gabe von Topotecan sollte erst dann erfolgen, wenn die Neutrophilenzahl $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, die

Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9/l und der Hämoglobinwert ≥ 9 /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 x 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, für die nachfolgenden Behandlungszyklen die Dosis um 20 % auf 0,60 mg/m^2/Tag reduziert werden (oder, falls erforderlich, weiter auf 0,45 mg/m^2/Tag).
Die Dosis sollte in gleicher Weise reduziert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter 25 x 10^9/l fällt.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Monotherapie (Ovarial- und kleinzelliges Lungenkarzinom)

Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min liegen keine ausreichenden Daten vor. Aus den begrenzten Daten geht hervor, dass die Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion verringert werden sollte. In der Monotherapie mit Topotecan beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit Ovarial- oder kleinzelligem Lungenkarzinom und einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 39 ml/min 0,75 mg/m^2/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen.

Kombinationstherapie (Zervixkarzinom)

In klinischen Studien mit Topotecan in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des Zervixkarzinoms wurde die Therapie nur bei Patientinnen mit einem Serum-Kreatinin-Wert von ≤ 1,5 mg/dl eingeleitet. Falls der Serum-Kreatinin-Wert unter der Kombinationstherapie mit Topotecan/Cisplatin 1,5 mg/dl übersteigt, wird empfohlen, die gesamte Information zur Verschreibung zu Cisplatin auf Hinweise zur Dosisreduktion/-aufrechterhaltung hin zu konsultieren. Für den Fall, dass Cisplatin abgesetzt werden muss, liegen keine ausreichenden Daten zur Monotherapie mit Topotecan bei Patientinnen mit Zervixkarzinom vor.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt, daher kann keine Empfehlung zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Potactasol gegeben werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Potactasol ist zur intravenösen Infusion nach Rekonstitution und Verdünnung bestimmt. Es muss vor Gebrauch rekonstituiert und weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vorsichtsmaßnahmen, die vor dem Gebrauch und der Handhabung des Arzneimittels erforderlich sind:

Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels muss von entsprechend geschultem Personal durchgeführt werden.
Die Zubereitung muss in einem speziell dafür vorgesehenen Bereich unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden.
Es ist geeignete Schutzkleidung mit Einmalhandschuhen, Schutzbrille, Kittel und Gesichtsmaske zu tragen.
Es müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um versehentlichen Kontakt mit den Augen zu vermeiden. Bei Kontakt mit den Augen sind diese gründlich mit reichlich Wasser auszuspülen.
Anschließend ist ein Arzt aufzusuchen.
Bei Kontakt mit der Haut, sofort mit viel fließendem Wasser abwaschen.
Nach Ausziehen der Handschuhe immer die Hände waschen. Siehe Abschnitt 6.6.
Schwangeres Personal darf nicht mit zytotoxischen Substanzen umgehen.

4.3 Gegenanzeigen

Topotecan ist kontraindiziert bei

- Patienten mit einer Vorgeschichte von schwerer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillenden (siehe Abschnitt 4.6)
- Patienten mit bereits vor Beginn des ersten Zyklus bestehender schwerer Knochenmarkdepression, bei einer Neutrophilenzahl von < 1,5 x 10^9/l und/oder Thrombozytenzahl von ≤ 100 x 10^9/l.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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 Substanzen 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 Topotecan, 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.
Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Topotecan bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubinspiegel ≥10 mg/dl) aufgrund einer Zirrhose vor. Die Anwendung von Topotecan bei diesen Patientengruppen wird nicht empfohlen.
Einer kleinen Zahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubinspiegel zwischen 1,5 und 10 mg/dl) wurde eine intravenöse Dosis von 1,5 mg/m^2 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.
Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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.
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.
Nach Verabreichung von Topotecan (0,75 mg/m^2/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen) und Cisplatin (60 mg/m^2/Tag am Tag 1) an 13 Patienten mit Ovarialkarzinom wurden leichte Anstiege der AUC (12 %, n = 9) und der C_{max} (23 %, n = 11) am Tag 5 beobachtet. Diese Anstiege werden als wahrscheinlich nicht klinisch relevant angesehen.

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 abgestillt 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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in Dosisfindungsstudien an 523 Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom und 631 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem kleinzelligen Lungenkarzinom ermittelte dosislimitierende Toxizität unter der Monotherapie mit Topotecan war hämatologischer Art. Die Toxizität war vorhersagbar und reversibel. Es gab keine Anzeichen für eine kumulative hämatologische oder nicht-hämatologische Toxizität.

Das Nebenwirkungsprofil von Topotecan in Kombination mit Cisplatin in den klinischen Zervixkarzinom-Studien stimmt mit dem unter Topotecan-Monotherapie beobachteten Profil überein. Die hämatologische Gesamt-Toxizität ist bei mit Topotecan in Kombination mit Cisplatin behandelten Patientinnen niedriger im Vergleich zur Topotecan-Monotherapie, aber höher als unter Cisplatin allein.

Wenn Topotecan in Kombination mit Cisplatin gegeben wurde, wurden zusätzliche Nebenwirkungen beobachtet, jedoch wurden diese Nebenwirkungen auch unter Cisplatin-Monotherapie beobachtet und sind daher nicht Topotecan zuzuschreiben. Bezüglich der vollständigen Auflistung der mit Cisplatin im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen sollte die Information zur Verschreibung zu Cisplatin herangezogen werden.

Die kombinierten Sicherheitsdaten zur Monotherapie mit Topotecan sind nachfolgend dargestellt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Infektion
Häufig:	Sepsis[1] [1] Über Todesfälle durch Sepsis wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Topotecan berichtet (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	febrile Neutropenie Neutropenie (siehe unten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) Thrombozytopenie Anämie Leukopenie
Häufig:	Panzytopenie
Nicht bekannt:	schwere Blutung (verbunden mit Thrombozytopenie)
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig:	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag
Selten:	Anaphylaktische Reaktionen Angioödem Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Anorexie (die schwer sein kann)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten:	interstitielle Lungenerkrankung (einige Fälle mit tödlichem Verlauf)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Nausea, Erbrechen und Durchfall (die alle schwer sein können) Verstopfung Bauchschmerzen[2] Mukositis [2] Über neutropenische Kolitiden einschließlich tödlich verlaufender neutropenischer Kolitiden wurde als Komplikation Topotecan-induzierter Neutropenien berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	

Sehr häufig:	Haarausfall
Häufig:	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Fieber Asthenie Fatigue
Häufig:	Unwohlsein
Sehr selten:	Extravasate[3] [3] Sehr selten wurde über Extravasate berichtet. Die Reaktionen waren schwach ausgeprägt und bedurften im Allgemeinen keiner spezifischen Behandlung

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

Nachfolgend werden hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen mit ihren Häufigkeiten aufgelistet, die als sicher oder möglicherweise mit Topotecan in Zusammenhang stehend eingestuft wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologisch

Neutropenie:

Eine schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9/l) während des ersten Zyklus trat bei 55 % der Patienten, mit einer Dauer von ≥ sieben Tagen bei 20 % und insgesamt bei 77 % der Patienten (39 % der Zyklen) auf. In Zusammenhang mit schwerer Neutropenie traten Fieber oder Infektionen bei 16 % der Patienten während des ersten Zyklus und insgesamt bei 23 % der Patienten (6 % der Zyklen) auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Neutropenie betrug neun Tage, die mittlere Verlaufsdauer sieben Tage. Insgesamt dauerte die schwere Neutropenie in 11 % der Zyklen länger als sieben Tage. Von allen im Rahmen klinischer Studien behandelten Patienten (einschließlich derjenigen mit schwerer Neutropenie und derjenigen, bei denen keine schwere Neutropenie auftrat) bekamen 11 % (in 4 % der Zyklen) Fieber und 26 % (in 9 % der Zyklen) Infektionen. Darüber hinaus entwickelten 5 % aller behandelten Patienten (in 1 % der Zyklen) eine Sepsis (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie:

Eine schwere Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als 25 x 10^9/l) trat bei 25 % der Patienten (in 8 % der Zyklen), eine mittelgradige (Thrombozytenzahl zwischen 25,0 und 50,0 x 10^9/l) bei 25 % der Patienten (in 15 % der Zyklen) auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Thrombozytopenie betrug 15 Tage, die mittlere Verlaufsdauer fünf Tage. In 4 % der Zyklen wurden Thrombozytentransfusionen verabreicht. Berichte über signifikante Folgeerscheinungen im Zusammenhang mit Thrombozytopenien einschließlich Todesfälle aufgrund von Tumorblutungen waren selten.

Anämie:

Eine mittelgradige bis schwere Anämie (Hb ≤8,0 g/dl) trat bei 37 % der Patienten (in 14 % der Zyklen) auf. Erythrozytentransfusionen erhielten 52 % der Patienten (in 21 % der Zyklen).

Nicht-hämatologisch

Die am häufigsten berichteten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren gastrointestinaler Art, wie Übelkeit (52 %), Erbrechen (32 %), Durchfall (18 %), Verstopfung (9 %) sowie Mukositis (14 %). Schwere Fälle (3. oder 4. Grades) von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Mukositis traten in 4, 3, 2 bzw. 1 % auf.

Über leichte Bauchschmerzen wurde bei etwa 4 % der Patienten berichtet.

Unter der Behandlung mit Topotecan wurden bei etwa 25 % der Patienten Fatigue und bei 16 % Asthenie beobachtet. Die Häufigkeit schwerer Fälle (3. oder 4. Grades) von Fatigue und Asthenie lag bei jeweils 3 %.

Vollständiger oder ausgeprägter Haarausfall wurde bei 30 % und teilweiser Haarausfall bei 15 % der Patienten beobachtet.

Sonstige bei Patienten aufgetretene schwerwiegende Nebenwirkungen, die als sicher oder wahrscheinlich mit Topotecan in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, waren Anorexie (12 %), Unwohlsein (3 %) und Hyperbilirubinämie (1 %).

Über Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschläge, Urtikaria, Angioödeme und anaphylaktische Reaktionen wurde selten berichtet. In klinischen Studien wurden Hautausschläge aller Art bei 4 % der Patienten und Pruritus bei 1,5 % der Patienten beobachtet.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Überdosierungen wurde bei Patienten berichtet, die mit intravenös gegebenem Topotecan (bis zum 10-Fachen der empfohlenen Dosis) und Topotecan Kapseln (bis zum 5-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 Antitumorwirkung 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 proteinassoziierte Brüche der DNA-Einzelstränge.

Rezidiviertes Ovarialkarzinom

In einer Vergleichsstudie von Topotecan mit Paclitaxel an Patientinnen, die eine platinhaltige Chemotherapie zur Behandlung eines Ovarialkarzinoms erhalten hatten (n = 112 beziehungsweise n = 114), betrugen die Ansprechraten (95 % KI) 20,5 % (13 %, 28 %) gegenüber 14 % (8 %, 20 %) und die mediane Zeit bis zur Progression 19 Wochen gegenüber 15 Wochen (Relatives Risiko Topotecan/Paclitaxel: 0,7 [0,6; 1,0]) für Topotecan beziehungsweise Paclitaxel. Die mediane Überlebenszeit betrug 62 Wochen nach Topotecan gegenüber 53 Wochen nach Paclitaxel (Relatives Risiko Topotecan/Paclitaxel: 0,9 [0,6; 1,3]).
Die Ansprechrate im gesamten Studienprogramm in der Indikation Ovarialkarzinom (n = 392, alle Patientinnen waren mit Cisplatin oder Cisplatin und Paclitaxel vorbehandelt) war 16 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag in klinischen Studien bei 7,6 - 11,6 Wochen. Bei Patientinnen, die entweder platin-refraktär waren oder innerhalb von 3 Monaten nach der Cisplatintherapie ein Rezidiv erlitten (n = 186), betrug die Ansprechrate 10 %.
Diese Daten sollten im Zusammenhang mit dem Gesamtsicherheitsprofil des Arzneimittels, insbesondere unter Berücksichtigung der bedeutenden hämatologischen Toxizität, beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.8).
Eine ergänzende retrospektive Analyse wurde auf Basis der Daten von 523 Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom durchgeführt. Insgesamt wurden 87 komplette und partielle Remissionen beobachtet, von denen 13 während der Zyklen 5 und 6 auftraten, und 3 danach. Von den Patientinnen, denen mehr als 6 Behandlungszyklen verabreicht wurden, beendeten 91 % die Studie wie geplant oder wurden bis zur Progression der Erkrankung behandelt, während nur 3 % die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen.

Rezidiviertes 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 (mediane 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 signifikante 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 Chemotherapieschematas 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.

Tabelle 1. Zusammenfassung der Daten zum Überleben, zur Ansprechrate und Zeit bis zur Progression bei mit oralem oder intravenösem Topotecan 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.

In einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie, in der intravenös verabreichtes Topotecan mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (CAV, ACO) bei Patienten mit rezidiviertem sensitivem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) verglichen wurde, betrug die Gesamt-Ansprechrate 24,3 % für Topotecan im Vergleich zu 18,3 % für CAV (ACO). Die mediane Zeit bis zur Progression war in beiden Gruppen vergleichbar (13,3 Wochen bzw. 12,3 Wochen). Die medianen Überlebenszeiten betrugen für beide Gruppen 25,0 bzw. 24,7 Wochen. Das relative Verhältnis der Überlebenszeiten von Topotecan zu CAV (ACO) betrug 1,04 (95 % KI 0,78 – 1,40).

Die Ansprechrate im gesamten Studienprogramm in der Indikation kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) (n = 480) betrug 20,2 % bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung, die sensitiv gegenüber der Primärtherapie gewesen waren. Die mediane Überlebenszeit lag bei 30,3 Wochen (95 % KI: 27,6; 33,4).

In der Patientengruppe mit refraktärem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) (d. h. diejenigen, die nicht auf die initiale Therapie angesprochen hatten) betrug die Ansprechrate auf Topotecan 4,0 %.

Zervixkarzinom

In einer randomisierten Phase-III-Vergleichsstudie, die von der Gynaecological Oncology Group (GOG-0179) durchgeführt worden war, wurde Topotecan in Kombination mit Cisplatin (n = 147) mit Cisplatin allein (n = 146) in der Behandlung von Patientinnen mit histologisch bestätigtem, persistierendem oder rezidiviertem Zervixkarzinom sowie Zervixkarzinom im Stadium IVB verglichen, bei denen ein kurativer Ansatz mit Operation und/oder Bestrahlung nicht sinnvoll erschien. Topotecan in Kombination mit Cisplatin zeigte einen statistisch signifikanten Nutzen bezüglich des Gesamtüberlebens relativ zur Monotherapie mit Cisplatin nach Adjustierung für Zwischenanalysen (p = 0,033 [Log-Rank]).

Tabelle 2. Ergebnisse der Studie GOG-0179

Intend-To-Treat-Population		
	Cisplatin 50 mg/m² Tag 1 alle 21 Tage	***Cisplatin 50 mg/m² Tag 1 + Topotecan 0,75 mg/m² Tag 1-3 alle 21 Tage***
Überlebenszeit (Monate)	***(n = 146)***	***(n = 147)***
Median (95 % KI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,76 (0,59-0,98)	
p-Wert (Log-Rank)	0,033	
Patienten ohne vorangegangene Radio-Chemotherapie mit Cisplatin		
	Cisplatin	***Topotecan/Cisplatin***
Überlebenszeit (Monate)	***(n = 46)***	***(n = 44)***
Median (95 % KI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Patienten mit vorangegangener Radio-Chemotherapie mit Cisplatin		
	Cisplatin	***Topotecan/Cisplatin***
Überlebenszeit (Monate)	***(n = 72)***	***(n = 69)***
Median (95 % KI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Bei Patientinnen (n = 39) mit einem Rezidiv innerhalb von 180 Tagen nach Radio-Chemotherapie mit Cisplatin betrug die mediane Überlebenszeit im Topotecan+Cisplatin-Arm 4,6 Monate (95 % KI: 2,6; 6,1) im Vergleich zu 4,5 Monaten (95 % KI: 2,9; 9,6) im Cisplatin-Arm mit einem Relativen Risiko von 1,15 (0,59; 2,23). Bei den Patientinnen (n = 102) mit einem Rezidiv nach 180 Tagen und später betrug die mediane Überlebenszeit im Topotecan+Cisplatin-Arm 9,9 Monate (95 % KI: 7; 12,6) im Vergleich zu 6,3 Monaten (95 % KI: 4,9; 9,5) im Cisplatin-Arm mit einem Relativen Risiko von 0,75 (0,49; 1,16).

Kinder und Jugendliche

Topotecan wurde ferner bei Kindern geprüft; jedoch sind nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit verfügbar.

In einer offenen Studie bei Kindern (n = 108, Altersbereich vom Kleinkind bis zu 16 Jahre) mit rezidivierten oder progredienten soliden Tumoren wurde Topotecan in einer Anfangsdosierung von 2,0 mg/m^2 als 30 minütige Infusion über 5 Tage alle 3 Wochen bis zu einem Jahr in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie verabreicht. Die Tumorentitäten beinhalteten Ewing-Sarkom/primitiver neuroektodermaler Tumor, Neuroblastom, Osteoblastom und Rhabdomyosarkom. Eine Antitumorwirkung wurde hauptsächlich bei Patienten mit Neuroblastom beobachtet. Das Toxizitätsprofil bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren war ähnlich dem historisch bei erwachsenen Patienten beobachtetem. In dieser Studie erhielten sechsundvierzig (43 %) Patienten G-CSF in 192 (42,1 %) der Behandlungszyklen; fünfundsechzig (60 %) erhielten Erythrozyten- und fünfzig (46 %) Thrombozytentransfusionen in 139 bzw. 159 der Behandlungszyklen (30,5 % bzw. 34,9 %). Auf Basis der dosis-limitierenden Toxizität der Myelosuppression wurde die maximal verträgliche Dosis (MTD) mit 2,0 mg/m^2/Tag mit G-CSF und 1,4 mg/m^2/Tag ohne G-CSF in einer pharmakokinetischen Studie an pädiatrischen Patienten mit refraktären soliden Tumoren bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe von Topotecan in Dosierungen von 0,5 bis 1,5 mg/m^2 als 30minütige Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen ergab sich für Topotecan eine hohe Plasma-Clearance von 62 l/h (sd ± 22). Diese entspricht etwa 2/3 des Blutdurchflusses der Leber. Außerdem wies Topotecan mit etwa 132 l (sd ±57) ein hohes Verteilungsvolumen und eine verhältnismäßig kurze Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden auf. Ein Vergleich der pharmakokinetischen Parameter während der fünf Tage der Verabreichung ergab keine Anzeichen für eine Änderung der Pharmakokinetik. Die Fläche unter der Kurve stieg etwa proportional zur Erhöhung 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.

Die Elimination von Topotecan wurde nur teilweise beim Menschen untersucht. Ein Hauptweg der Clearance von Topotecan führte über die Hydrolyse des Lactonrings zum ringgeöffneten Carboxylat.

Die Verstoffwechselung macht < 10 % der Elimination von Topotecan aus. Ein N-Desmethyl- Metabolit, für den eine ähnliche oder geringere Aktivität als die Ausgangssubstanz in einem zellbasierenden Testsystem gezeigt wurde, wurde im Urin, im Plasma und in den Faeces gefunden. Das mittlere Verhältnis der AUC des Metaboliten zur Ausgangssubstanz betrug weniger als 10 % sowohl für das Gesamt-Topotecan als auch für Topotecan-Lacton. Im Urin wurden ein O-Glucuronid- Metabolit von Topotecan und N-Desmethyl-Topotecan identifiziert.

Die Gesamt-Wiederfindungsrate an Arzneimittel-bezogenem Material nach fünftägiger Verabreichung von Topotecan betrug 71 bis 76 % der verabreichten intravenösen Dosis. Ungefähr 51 % wurde als Gesamt-Topotecan und 3 % als N-Desmethyl-Topotecan im Urin ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung von Gesamt-Topotecan betrug 18 %, während die fäkale Ausscheidung von N- Desmethyl-Topotecan bei 1,7 % lag. Insgesamt trug der N-Desmethyl-Metabolit im Mittel zu weniger als 7 % (4 bis 9 %) zum im Urin und im Stuhl wieder gefundenen wirkstoffbezogenen Material bei.

Die Konzentration von Topotecan O-Glucuronid und N-Desmethyl-Topotecan O-Glucuronid im Urin betrug weniger als 2,0 %.

In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Lebermikrosomen lassen die Bildung geringer Mengen an N-demethyliertem Topotecan erkennen. 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.

In Kombination mit Cisplatin (Cisplatin am Tag 1, Topotecan an den Tagen 1 bis 5) war die Clearance von Topotecan am Tag 5 im Vergleich zu Tag 1 (19,1 l/h/m^2 versus 21,3 l/h/m^2 [n = 9]) reduziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die Plasma-Clearance bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion (Serum-Bilirubin zwischen 1,5 und 10 mg/dl) sank im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten auf etwa 67 %. Die Halbwertszeit von Topotecan stieg um etwa 30 %, wobei aber keine deutliche Veränderung des Verteilungsvolumens festgestellt wurde. Die Plasma-Clearance des Gesamt-Topotecans (aktive und inaktive Form) nahm bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten nur um etwa 10 % ab.

Die Plasma-Clearance bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 41 bis 60 ml/min) sank im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten auf etwa 67 %. Das Verteilungsvolumen war leicht verringert, daher verlängerte sich die Halbwertszeit nur um 14 %. Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion war die Topotecan-Plasma-Clearance auf 34 % des Werts der Kontrollpatienten verringert. Die mittlere Halbwertszeit stieg von 1,9 auf 4,9 Stunden.

Aus klinischen Studien geht hervor, dass eine Reihe von Faktoren, unter anderem Alter, Körpergewicht und Aszites, keine signifikante Auswirkung auf die Clearance des Gesamt-Topotecans (aktive und inaktive Form) hat.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Topotecan, verabreicht als 30minütige Infusion über 5 Tage, wurde in zwei Studien untersucht. In einer Studie wurde ein Dosisbereich von 1,4 mg/m^2 bis zu 2,4 mg/m^2 bei Kindern (im Alter von

2 bis zu 12 Jahren, n = 18), Heranwachsenden (im Alter von 12 bis 16 Jahren, n = 9) und jungen Erwachsenen (im Alter von 16 bis 21 Jahren, n = 9) mit refraktären soliden Tumoren geprüft. Die zweite Studie schloss einen Dosisbereich von 2,0 mg/m^2 bis zu 5,2 mg/m^2 bei Kindern (n = 8), Heranwachsenden (n = 3) und jungen Erwachsenen (n = 3) mit Leukämie ein. In diesen Studien waren keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Topotecan bei kindlichen, heranwachsenden und jungen erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren oder Leukämie zu beobachten, die Daten sind aber zu begrenzt, um endgültige Schlüsse ziehen zu können.

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 verursachte 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 Potential von Topotecan wurde bisher nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)
Weinsäure (E334)
Natriumhydroxid
Salzsäure (E507)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflaschen
4 Jahre.
Rekonstituierte und verdünnte Lösung
Die chemische und physikalische Stabilität des Konzentrats konnte über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 25 ± 2°C bei normalen Lichtbedingungen und über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2°C bis 8°C vor Licht geschützt gezeigt werden.
Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung ***nach Verdünnung*** des Konzentrats in isotonischer Natriumchlorid-Lösung zur Injektion oder in 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung zur Infusion konnte über einen Zeitraum von 4 Stunden bei 25 ± 2 °C bei normalen Lichtbedingungen gezeigt werden. Die getesteten Konzentrate wurden für 12 bzw. 24 Stunden bei 25 ± 2 °C nach Rekonstitution gelagert und anschließend verdünnt.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Typ I Glas-Durchstechflasche (5 ml) mit grauem Brombutylkautschukstopfen und Aluminiumversiegelung mit Schnappdeckel aus Kunststoff, die 4 mg Topotecan enthält. Die Durchstechflaschen können mit oder ohne einer Schutzhülle verpackt sein.
Potactasol ist in Umkartons mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Potactasol 4 mg-Durchstechflaschen müssen mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das klare Konzentrat ist von schwach gelber Farbe und enthält 1 mg Topotecan pro ml. Eine weitere Verdünnung der entsprechenden Menge an rekonstituierter Lösung ist, entweder mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung zur Injektion oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung zur Infusion, bis zu einer Endkonzentration von 25 bis 50 Mikrogramm/ml erforderlich.
Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln und ihrer Entsorgung ist zu beachten, insbesondere:

1. Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels muss von entsprechend geschulten Mitarbeitern durchgeführt werden.
2. Die Zubereitung muss in einem speziell dafür vorgesehenen Bereich unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden.
3. Es ist geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen zu tragen.

4. Es müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um versehentlichen Kontakt mit den Augen zu vermeiden. Bei Kontakt mit den Augen sind diese gründlich mit reichlich Wasser auszuspülen. Anschließend ist ein Augenarzt aufzusuchen.
5. Bei Kontakt mit der Haut, sofort mit viel fließendem Wasser und anschließend mit Wasser und Seife abwaschen. Nach Ausziehen der Handschuhe immer die Hände waschen.
6. Schwangeres Personal darf nicht mit zytotoxischen Substanzen umgehen.
7. Bei der Entsorgung von Materialien (Spritzen, Nadeln etc.), die zur Rekonstitution und/oder Verdünnung von Zytostatika verwendet werden, müssen sorgfältige Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Alle Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen. Flüssigabfall kann mit viel Wasser abgeleitet werden.

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. Zulassungsnummer

EU/1/10/660/002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

6. Jänner 2011.

10. Stand der Information

Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.