

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Potactasol 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Potactasol 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Potactasol 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 1 mg Topotecan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 0,52 mg (0,0225 mmol) Natrium.

Potactasol 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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. Topotecan 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 $1,5 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche pro 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 Topotecan mit anderen Arzneimitteln (z. B. G-CSF) 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 $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ auf $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ (oder, falls erforderlich, weiter auf $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$) 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 die Dosis bereits auf $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ herabgesetzt worden war und eine weitere Dosisreduzierung erforderlich gewesen wäre, um Nebenwirkungen unter Kontrolle zu bringen.

Zervixkarzinom

Anfangsdosierung

Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$, verabreicht als 30-minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1, 2 und 3. Cisplatin wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von $50 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ 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 $\geq 100 \times 10^9/l$ 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 Topotecan mit anderen Arzneimitteln (z. B. G-CSF) 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, für die nachfolgenden Behandlungszyklen die Dosis um 20 % auf 0,60 mg/m²/Tag (oder, falls erforderlich, weiter auf 0,45 mg/m²/Tag) reduziert werden.

Die Dosis sollte in gleicher Weise reduziert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter 25 x 10⁹/l fällt.

Besondere Patientengruppen

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Monotherapie (Ovarial- und kleinzelliges Lungenkarzinom)

Über die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Die Anwendung von Topotecan in dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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/m²/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.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Einer kleinen Zahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin zwischen 1,5 und 10 mg/dl) wurde eine intravenöse Dosis von 1,5 mg/m²/Tag Topotecan an fünf Tagen alle drei Wochen gegeben. Es wurde eine verringerte Topotecan-Clearance beobachtet. Jedoch sind die verfügbaren Daten für eine Dosierungsempfehlung für diese Patientengruppe nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Topotecan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin ≥ 10 mg/dl) aufgrund einer Zirrhose vor. Die Anwendung von Topotecan bei dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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

- Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Bereits vor Beginn des ersten Zyklus bestehende schwere 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die hämatologischen Nebenwirkungen sind dosisabhängig; das Blutbild (einschließlich der Thrombozytenzahl) sollte regelmäßig bestimmt 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). Zugrundeliegende 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-Bilirubin ≥ 10 mg/dl) aufgrund einer Zirrhose vor. Die Anwendung von Topotecan bei diesen Patientengruppen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Einer kleinen Zahl von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin zwischen 1,5 und 10 mg/dl) wurde eine intravenöse Dosis von $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ 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 (siehe Abschnitt 4.2).

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 Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen 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/m²/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen) und Cisplatin (60 mg/m²/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

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

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.

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

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

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 Sicherheitsprofil 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 waren 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.

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 ($< 1/10.000$) 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: Sepsis¹

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
Bauchschmerzen²
Mukositis

Nicht bekannt: gastrointestinale Perforation

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: Extravasation³

Nicht bekannt: Schleimhautentzündung

¹ Über Todesfälle durch Sepsis wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Topotecan berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

² Über neutropenische Kolitiden einschließlich tödlich verlaufender neutropenischer Kolitiden wurde als Komplikation Topotecan-induzierter Neutropenien berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

³ 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.

Hämatologisch

Neutropenie: Eine schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) während des ersten Zyklus trat bei 55 % der Patienten, mit einer Dauer von \geq 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 $< 25 \times 10^9/l$) trat bei 25 % der Patienten (in 8 % der Zyklen), eine mittelgradige (Thrombozytenzahl zwischen $25,0$ und $50,0 \times 10^9/l$) 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 ($Hb \leq 8,0$ 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 %). Die Häufigkeit schwerer Fälle (3. oder 4. Grades) von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Mukositis betrug 4, 3, 2 bzw. 1 %.

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 nach 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: Antineoplastische Mittel, Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, ATC-Code: L01CE01.

Wirkmechanismus

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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), betrug 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 Ansprechraten 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 Ansprechraten 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, die mehr als 6 Behandlungszyklen erhalten hatten, 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). In der Gruppe Topotecan oral in Kombination mit BSC gab es eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC allein (p = 0,0104 [Log-Rank]). Das nicht-adjustierte relative Risiko für die Gruppe Topotecan oral 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 plus 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.

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)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95 % KI)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(31,0; 37,1)
Relatives Risiko (95 % KI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Ansprechrate (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95 % KI)	(11,6; 34,5)	(5,3; 24,3)	(12,2; 24,4)	(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)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95 % KI)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(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 (i.v.) verabreichtes Topotecan mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (CAV, ACO) bei Patienten mit rezidiviertem sensitivem kleinzelligem 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 betragen für beide Gruppen 25,0 bzw. 24,7 Wochen. Das relative Verhältnis der Überlebenszeiten von Topotecan i.v. 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 kleinzelligem 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 Gynecologic 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 an Tag 1 alle 21 Tage	Cisplatin 50 mg/m² an 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/m² als 30 minütige Infusion über fünf Tage alle drei 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 sechsvierzig (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/m²/Tag mit G-CSF und 1,4 mg/m²/Tag ohne G-CSF in einer pharmakokinetischen Studie an pädiatrischen Patienten mit refraktären soliden Tumoren bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Gabe von Topotecan in Dosierungen von 0,5 bis 1,5 mg/m² als 30 minütige

Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen ergab sich für Topotecan eine hohe Plasma-Clearance von 62 l/h (sd \pm 22). Diese entspricht etwa 2/3 des Blutdurchflusses der Leber. Außerdem wies Topotecan mit etwa 132 l (sd \pm 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.

Biotransformation

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 < 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.

Elimination

Die Gesamt-Wiederfindungsrate an Topotecan-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 Topotecan-bezogenen 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/m² versus 21,3 l/h/m² [n = 9]) reduziert (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

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.

Nierenfunktionsstörungen

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.

Alter/Gewicht

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/m² bis zu 2,4 mg/m² 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/m² bis zu 5,2 mg/m² 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.

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Potactasol 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Farblose Typ I Glas-Durchstechflasche (5 ml) mit grauem Brombutylkautschukstopfen und Aluminiumversiegelung mit Schnappdeckel aus Kunststoff, die 1 mg Topotecan enthält.

Potactasol 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Farblose Typ I Glas-Durchstechflasche (8 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

Potactasol 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die Potactasol 1 mg-Durchstechflaschen müssen mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das klare Konzentrat ist von schwach gelber Farbe und enthält 1 mg Topotecan pro ml, da Potactasol 1 mg eine 10 %ige Überfüllung enthält.

Eine weitere Verdünnung der entsprechenden Menge an rekonstituierter Lösung ist, entweder mit isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung, bis zu einer Endkonzentration von 25 bis 50 Mikrogramm/ml erforderlich.

Potactasol 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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 Natriumchloridlösung oder 5 %iger Glucoselösung, 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:

- Die Mitarbeiter sind in der Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal sollte bei der Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Bei versehentlichem Haut- oder Augenkontakt ist sofort mit großen Mengen Wassers zu spülen.

- Alle Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

Potactasol 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/10/660/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 06. Januar: 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Adresse des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Rumänien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Potactasol 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Topotecan

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Mannitol (E421), Weinsäure (E334), Salzsäure (E507) und Natriumhydroxid.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 x 1 mg Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung als Infusion, nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch, besondere Handhabungsvorschriften (siehe Packungsbeilage).
Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/660/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Potactasol 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Topotecan
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 mg

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Potactasol 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Topotecan

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Mannitol (E421), Weinsäure (E334), Salzsäure (E507) und Natriumhydroxid.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 x 4 mg Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung als Infusion, nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch, besondere Handhabungsvorschriften (siehe Packungsbeilage).
Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/660/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Potactasol 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Topotecan
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 mg

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Potactasol 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Potactasol 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Topotecan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Potactasol und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Potactasol beachten?
3. Wie ist Potactasol anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Potactasol aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Potactasol und wofür wird es angewendet?

Potactasol enthält den Wirkstoff Topotecan, der hilft Tumorzellen abzutöten.

Potactasol wird verwendet zur Behandlung von:

- Eierstock- oder kleinzelligen Lungentumoren, die nach anfänglichem Ansprechen auf die Chemotherapie wieder aufgetreten sind.
- fortgeschrittenem Gebärmutterhalstumoren, wenn eine Operation oder Bestrahlung nicht möglich ist. In diesem Falle wird die Behandlung mit Potactasol mit anderen Arzneimitteln, die Cisplatin enthalten, kombiniert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Potactasol beachten?

Potactasol darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Topotecan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen.
- wenn Ihre Blutbildwerte zu niedrig sind. Ihr Arzt wird Sie auf Basis der Ergebnisse Ihrer letzten Blutuntersuchung informieren, ob dies der Fall ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie denken, dass eine dieser Bedingungen auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Potactasol anwenden:

- wenn Sie an irgendwelchen Problemen mit der Niere leiden. Ihre Dosis an Potactasol muss dann möglicherweise angepasst werden. Potactasol wird bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung nicht empfohlen.
- wenn Sie an irgendwelchen Problemen mit der Leber leiden. Potactasol wird bei schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht empfohlen.
- wenn Sie an einer Lungenentzündung mit Anzeichen wie Husten, Fieber und Atemnot leiden; siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Potactasol kann eine verringerte Zahl der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen (Blutplättchen) verursachen. Dies kann zu starken Blutungen auch bei kleinen Verletzungen, wie z. B. einem kleinen Schnitt, führen. Selten kann es auch zu schweren (hämorrhagischen) Blutungen kommen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wie Sie das Blutungsrisiko minimieren können.

Nebenwirkungen treten bei Patienten, die in schlechtem Allgemeinzustand sind, häufiger auf. Der Arzt wird während der Behandlung Ihren Allgemeinzustand beobachten; Sie sollten ihm mitteilen, wenn Sie Fieber oder eine Infektion bekommen oder sich in irgendeiner Weise unwohl fühlen.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt und eine Behandlung wird daher nicht empfohlen.

Anwendung von Potactasol zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Potactasol sollte bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, teilen Sie dies umgehend Ihrem Arzt mit.

Es sollten wirksame Methoden zur Schwangerschaftsverhütung angewendet werden, um während der Behandlung mit Potactasol eine Schwangerschaft oder das Zeugen eines Kindes auszuschließen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Patienten mit Sorgen bzgl ihrer Fruchtbarkeit sollten vor dem Beginn der Behandlung Ihren Arzt um Rat zu Fruchtbarkeit und Familienplanung fragen.

Sie dürfen während der Behandlung mit Potactasol nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Potactasol kann Sie müde oder kraftlos machen. Wenn Sie dies feststellen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Potactasol enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium je Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Potactasol anzuwenden?

Ihre Dosis an Potactasol richtet sich nach:

- der zu behandelnden Erkrankung
- Ihrer Körperoberfläche (in m²)
- Ihren Blutwerten, die vor und während der Behandlung bestimmt werden
- wie gut Sie die Behandlung vertragen.

Erwachsene

Eierstock- und kleinzellige Lungentumore

Die übliche Dosis ist 1,5 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche einmal täglich über 5 Tage. Dieser Behandlungszyklus wird üblicherweise alle drei Wochen wiederholt.

Gebärmutterhalstumore

Die übliche Dosis ist 0,75 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche einmal täglich über 3 Tage. Dieser Behandlungszyklus wird üblicherweise alle drei Wochen wiederholt.

Zur Behandlung von Gebärmutterhalstumoren wird es zusammen mit einem anderen Arzneimittel, das Cisplatin enthält, angewendet. Zu weiteren Informationen über Cisplatin siehe dessen Packungsbeilage.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Dosis entsprechend Ihrer Nierenfunktion reduzieren.

Wie wird Potactasol zubereitet

Topotecan wird als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert. Das Pulver muss aufgelöst und das daraus entstehende Konzentrat vor der Anwendung weiter verdünnt werden.

Wie wird Potactasol angewendet

Ein Arzt oder medizinisches Fachpersonal wird Ihnen die zubereitete und verdünnte Potactasol-Lösung in Form einer Infusion (als Tropf) üblicherweise in Ihren Arm, über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten geben.

Wenn eine zu große Menge von Potactasol bei Ihnen angewendet wurde

Da Ihnen dieses Arzneimittel von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten haben. Für den unwahrscheinlichen Fall einer Überdosierung, wird Ihr Arzt Sie auf Nebenwirkungen überwachen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, falls Sie sich Sorgen um die erhaltene Menge machen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Sie müssen Ihren Arzt **sofort** informieren, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt. Diese können eine Krankenhauseinweisung erforderlich machen und lebensbedrohlich sein.

- **Infektionen** (sehr häufig; kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen), mit Anzeichen wie:
 - Fieber
 - ernsthafte Verschlechterung Ihres Allgemeinzustandes
 - örtlich begrenzte Symptome wie Hals-/Rachenentzündungen oder Brennen beim Wasserlassen
 - starke Bauchschmerzen, Fieber und möglicherweise Durchfall (selten blutig); dies können Anzeichen einer Darmentzündung (neutropenische Colitis) sein.

Potactasol kann Ihre Infektabwehr schwächen.

- **Lungenentzündung** (selten; kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), mit Anzeichen wie:
 - Atemnot
 - Husten
 - Fieber

Das Risiko, dass diese schwere Nebenwirkung (interstitielle Lungenerkrankung) auftritt ist höher, wenn Sie bereits Lungenprobleme haben oder wenn zuvor eine Bestrahlungsbehandlung oder eine Behandlung mit Substanzen durchgeführt wurde, die die Lungen betrifft; siehe auch Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“. Diese Nebenwirkung kann tödlich sein.

- **Schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen** (selten; kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen), mit Anzeichen wie:
 - Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Halses, Schwierigkeiten beim Atmen, niedriger Blutdruck, Schwindel und juckender Hautausschlag

Andere mögliche Nebenwirkungen von Potactasol:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Allgemeines Schwächegefühl und Müdigkeit, die Anzeichen einer Blutarmut (Anämie) sein können. In einigen Fällen können Sie deshalb eine Bluttransfusion benötigen.
- Eine verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukozyten) im Blutkreislauf. Eine ungewöhnlich geringe Anzahl neutrophiler Granulozyten (bestimmte weiße Blutkörperchen) im Blut, mit oder ohne Fieber.
- Ungewöhnliche blaue Flecken oder, manchmal starke, Blutungen, die durch eine Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen (Blutplättchen) verursacht werden.
- Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit (Anorexie); Müdigkeit; Schwäche.
- Übelkeit, Erbrechen; Durchfall; Magenschmerzen; Verstopfung.
- Entzündungen der Mundschleimhaut und des Verdauungstraktes.
- Fieber.
- Haarausfall.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen (einschließlich Hautausschlag).
- Erhöhte Bilirubinspiegel, ein Abfallprodukt aus der Leber, das durch Zerfall roter Blutkörperchen entsteht. Anzeichen hierfür kann eine Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht) sein.
- Abnahme der Anzahl aller Blutzellen (Panzytopenie).
- Unwohlsein.
- Schwerwiegende Blutvergiftung, die tödlich verlaufen kann.
- Juckreiz (Pruritus).

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Schwellungen infolge von Flüssigkeitsansammlung (Angioödeme), z. B. im Bereich der Augen, Lippen sowie Hände, Füße und des Rachens. In schweren Fällen kann dies Atemnot verursachen.
- Juckender Hautausschlag (oder Nesselsucht).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Leichte Schmerzen oder eine Entzündung an der Einstichstelle, durch versehentliche Verabreichung des Arzneimittels in das umgebende Gewebe (Extravasation), z. B. durch Auslaufen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Starke Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen von Blut, schwarze oder blutige Stühle (mögliche Anzeichen eines Magen-Darm-Durchbruchs).
- Wunde Stellen im Mund, Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, blutige Stühle (mögliche Anzeichen einer Entzündung der Schleimhaut des Mundes, Magens und/oder Darms [Schleimhautentzündung]).

Wenn Sie wegen eines Gebärmutterhalstumors behandelt werden, können Sie auch Nebenwirkungen durch das andere Arzneimittel (Cisplatin), das Ihnen gemeinsam mit Potactasol gegeben wird, erleiden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Potactasol aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Aufbewahrung nach Rekonstitution und Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität des Konzentrats konnte über einen Zeitraum von 24 Stunden bei $25 \pm 2^\circ\text{C}$ bei normalen Lichtbedingungen und 24 Stunden bei 2°C bis 8°C vor Licht geschützt gezeigt werden.

Die physikochemische Stabilität der Lösung des Arzneimittels nach Verdünnung in isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion oder in 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung zur Infusion konnte über einen Zeitraum von 4 Stunden bei Raumtemperatur bei normalen Lichtbedingungen an Proben, die nach Rekonstitution 12 bzw. 24 Stunden bei $25 \pm 2^\circ\text{C}$ gelagert und anschließend verdünnt wurden, gezeigt werden.

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.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxisches Material zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Potactasol enthält

- Der Wirkstoff ist Topotecan. Jede Durchstechflasche enthält 1 mg oder 4 mg Topotecan (als Hydrochlorid). Nach Zubereitung enthält 1 ml Konzentrat 1 mg Topotecan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (E421), Weinsäure (E334), Salzsäure (E507) und Natriumhydroxid. (siehe Abschnitt 2).

Wie Potactasol aussieht und Inhalt der Packung

Potactasol ist in farblosen Typ I Glas-Durchstechflaschen mit grauem Brombutylkautschukstopfen und Aluminiumversiegelung mit Schnappdeckel aus Kunststoff erhältlich. Die Durchstechflaschen können mit oder ohne einer Schutzhülle verpackt sein. Die Durchstechflaschen enthalten entweder 1 mg oder 4 mg Topotecan.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Hersteller

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bukarest

Rumänien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

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

Die folgenden Informationen sind medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Potactasol

ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG

Rekonstitution und Verdünnung vor Anwendung

Vor der Infusion muss Potactasol zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats wie folgt mit einem entsprechenden Volumen Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden:

- Potactasol 1 mg mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke (da es eine 10 %ige Überfüllung enthält)
- Potactasol 4 mg mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke

Die Rekonstitution ergibt ein Konzentrat mit 1 mg Topotecan pro ml.
Dieses Konzentrat (1 mg/ml) muss vor der Anwendung verdünnt werden.

Die der berechneten individuellen Dosis entsprechende Menge an rekonstituiertem Konzentrat ist entweder mit isotonischer Natriumchloridlösung oder mit 5%iger Glucoselösung, bis zu einer Endkonzentration von 25 bis 50 Mikrogramm/ml in der Infusionslösung zu verdünnen, z. B.:

	Volumen für eine Lösung mit 25 Mikrogramm/ml	Volumen für eine Lösung mit 50 Mikrogramm/ml
1 ml einer 1 mg/ml Topotecanlösung	Zugabe von 39 ml ergibt 40 ml	Zugabe von 19 ml ergibt 20 ml
4 ml einer 1 mg/ml Topotecanlösung	Zugabe von 156 ml ergibt 160 ml	Zugabe von 76 ml ergibt 80 ml

Lagerung nach Rekonstitution und Verdünnung

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 es 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.

Handhabung und Entsorgung

Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln und ihrer Entsorgung ist zu beachten:

- Die Mitarbeiter sind in der Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Die Mitarbeiter sollten bei der Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Bei versehentlichem Haut- oder Augenkontakt ist sofort mit großen Mengen Wassers zu spülen.
- Alle Gegenstände, die zur Verabreichung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen.