

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

Jede 1-ml-Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 3 mg Topotecan.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, hellgelbe bis orangefarbene Lösung, $\text{pH} \leq 1,2$.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem Kleinzelligem 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, Art und Dauer der Anwendung

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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (gegebenenfalls nach Transfusion) aufweisen.

Kleinzelliges Lungenkarzinom

Anfangsdosierung

Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ auf $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ reduziert werden (oder, falls erforderlich, weiter auf $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$).

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 $1,0 \text{ mg/m}^2$ 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 30minütige 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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, für die nachfolgenden Behandlungszyklen die Dosis um 20 % auf $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ (oder, falls erforderlich, weiter auf $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$) reduziert werden.

Die Dosis sollte in gleicher Weise reduziert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter $25 \times 10^9/l$ fällt.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Monotherapie (Kleinzelliges Lungenkarzinom)

Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $< 20 \text{ ml/min}$ 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 $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ 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 Topotecan gegeben werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

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

Die Konzentration von Topotecan in der 1-ml-Durchstechflasche ist höher (3 mg/ml) als bei anderen Topotecan-Produkten. Es ist wichtig, dass Topotecan Eagle vor der Anwendung weiter verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6).

Die Konzentration ist zu beachten, da sonst eine lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

Topotecan Eagle enthält eine höhere Dosiskonzentration (3 mg/ml) als andere Topotecan-Produkte zur intravenösen Infusion (gewöhnlich 1 mg/ml). Topotecan Eagle muss auf eine Endkonzentration zwischen 25 µg/ml und 50 µg/ml verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zur Verdünnung)

4.3 Gegenanzeigen

Topotecan ist kontraindiziert bei

- Patienten mit einer Vorgeschichte von schwerer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Stillenden (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit bereits vor Beginn des ersten Zyklus bestehender schwerer Knochenmarkdepression, bei einer Neutrophilenzahl von $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl von $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Topotecan Eagle erfordert eine entsprechende Verdünnung vor der Anwendung. Die Konzentration von Topotecan in Topotecan Eagle unterscheidet sich von anderen Topotecan-Produkten (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zur Verdünnung).

Die Konzentration ist zu beachten, da sonst eine lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

Topotecan Eagle enthält eine höhere Dosiskonzentration (3 mg/ml) als andere Topotecan-Produkte zur intravenösen Infusion (gewöhnlich 1 mg/ml). Topotecan Eagle muss auf eine Endkonzentration zwischen 25 µg/ml und 50 µg/ml verdünnt werden (Anweisungen zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).

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

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

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

Topotecan wurde mit Berichten über interstitielle Lungenerkrankungen, von denen einige tödlich verliefen, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zugrunde liegende Risikofaktoren beinhalten interstitielle Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte, pulmonale Fibrose, Lungenkarzinom, Strahlenexposition des Thorax und die Anwendung pneumotoxischer Arzneimittel und/oder Koloniestimulierender 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/m² Topotecan an fünf Tagen alle drei Wochen verabreicht. Es wurde eine verringerte Topotecan-Clearance beobachtet. Jedoch sind die verfügbaren Daten für eine Dosierungsempfehlung für diese Patientengruppe nicht ausreichend.

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/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

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 4.1). 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 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.

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Häufig: Panzytopenie

Nicht bekannt: schwere Blutung (verbunden mit Thrombozytopenie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: interstitielle Lungenerkrankung (einige Fälle mit tödlichem Verlauf)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Nausea, Erbrechen und Durchfall (die alle schwer sein können), Verstopfung, Bauchschmerzen¹, Mukositis

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautbindegewebes

Sehr häufig: Haarausfall

Häufig: Pruritus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Anorexie (die schwer sein kann)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektion

Häufig: Sepsis²

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber, Asthenie, Fatigue

Häufig: Unwohlsein

Sehr selten: Extravasate³

³ Sehr selten wurde über Extravasate berichtet. Die Reaktionen waren schwach ausgeprägt und bedurften im Allgemeinen keiner spezifischen Behandlung

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag

Selten: anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hyperbilirubinämie

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 Verlaufszeitdauer 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 $25 \times 10^9/l$) 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 Verlaufszeitdauer 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 ($Hb \leq 8,0 g/l$) 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.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Gegenmittel bei Überdosierung von Topotecan bekannt. Als Komplikationen einer Überdosierung sind in erster Linie Knochenmarkdepression und Stomatitis zu erwarten.

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 Folgerscheinung der Topoisomerase-I-Hemmung in der Zelle entstehen proteinassoziierte Brüche der DNA-Einzelstränge.

Rezidiertes kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

In einer Phase-III-Studie (Studie 478) wurde oral verabreichtes Topotecan mit bestmöglicher Supportivtherapie (BSC) (n=71) gegen BSC allein (n=70) bei Patienten nach Versagen der Primärtherapie, die für eine Wiederbehandlung mit einer intravenösen Chemotherapie nicht geeignet waren, verglichen (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 Chemotherapieschemas zu untersuchen (siehe Tabelle 1). Orales und intravenöses Topotecan waren mit einer ähnlichen Symptomlinderung bei Patienten mit rezidiertem rezidivierendem 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, Adriamycin (Doxorubicin) und Vincristin (CAV, ACO) bei Patienten mit rezidiviertem sensitivem Kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) verglichen wurde, betrug die Gesamt-Ansprechrates 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 Ansprechrates 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 Ansprechrates 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 Unbedenklichkeit 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 30minütige 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 sechszwanzig (43 %) Patienten G-CSF in 192 (42,1 %) der Behandlungszyklen; fünfundsiebzig (60 %) erhielten Erythrozyten- und fünfzig (46 %) Thrombozytentransfusionen in 159 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

Nach intravenöser Gabe von Topotecan in Dosierungen von 0,5 bis 1,5 mg/m² 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 Verstoffwechslung macht < 10 % der Elimination von Topotecan aus. Ein N-Desmethyl-Metabolit für den eine ähnliche oder geringere Aktivität als die Ausgangssubstanz in einem zellbasierten 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/m² versus 21,3 l/h/m² [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/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

Salzsäure (E507) (zur pH-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche vor dem Öffnen
18 Monate.

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 20°C - 25°C und normalen Lichtverhältnissen nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

Zu den Lagerungsbedingungen des geöffneten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche aus klarem Typ-1-Glas mit grauem Stopfen aus Butylkautschuk, Aluminiumverschluss mit blauem abnehmbarem Schnappdeckel aus Polypropylen und gelbem Flaschenring.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Anweisungen zur Verdünnung

Die Konzentration ist zu beachten, da sonst eine lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.
--

Das Topotecan Eagle Konzentrat ist klar, von gelb bis oranger Farbe und enthält 3 mg/ml Topotecan, dies ist eine höhere Konzentration als in anderen Topotecan-Produkten zur intravenösen Infusion.

Die Anwender sind aufgefordert, etwaige Medikationsfehler zu melden.

Die folgenden Dosierungstabellen sind als Referenz zu verwenden:

Anweisung zur Zubereitung für die intravenöse Anwendung bei Kleinzelligem Lungenkarzinom

Körper- oberfläche (m ²)	Für empfohlene Dosis von '1,5 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '1,25 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '1,0 mg/m ² '	
	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Anweisung zur Zubereitung für die intravenöse Anwendung bei Zervixkarzinom

Körper- oberfläche (m ²)	Für empfohlene Dosis von '0,75 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '0,60 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '0,45 mg/m ² '	
	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamt- dosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Eine weitere Verdünnung von Topotecan Eagle ist entweder mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 % G/V) zur Injektion oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 % G/V) zur Injektion erforderlich, um eine Topotecan-Endkonzentration zwischen 25 µg/ml und 50 µg/ml in der Infusionslösung zu erhalten. Die Verdünnung ist unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen (z. B. in einer Laminar-Flow-Werkbank).

Entsorgung

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Vereinigtes Königreich
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/11/744/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topotecan Eagle 15 mg/5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

Jede 5-ml-Mehrdosen-Durchstechflasche enthält 15 mg Topotecan.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, hellgelbe bis orangefarbene Lösung, pH $\leq 1,2$.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von 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, Art und Dauer der Anwendung

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.

Kleinzelliges Lungenkarzinom

Anfangsdosierung

Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt $1,5$ mg/m² 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ 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 $1,0 \text{ mg/m}^2$ herabgesetzt worden war und eine weitere Dosisreduktion 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 30minütige 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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, für die nachfolgenden Behandlungszyklen die Dosis um 20 % auf $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ reduziert werden (oder, falls erforderlich, weiter auf $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$).

Die Dosis sollte in gleicher Weise reduziert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter $25 \times 10^9/l$ fällt.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Monotherapie (Kleinzelliges Lungenkarzinom)

Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $< 20 \text{ ml/min}$ 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 $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ 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 Topotecan gegeben werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

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

Die Konzentration von Topotecan in der 5-ml-Durchstechflasche ist höher (3 mg/ml) als bei anderen Topotecan-Produkten. Es ist wichtig, dass Topotecan Eagle vor der Anwendung weiter verdünnt wird (siehe Abschnitt 6.6).

Die Konzentration ist zu beachten, da sonst eine lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

Topotecan Eagle enthält eine höhere Dosiskonzentration (3 mg/ml) als andere Topotecan-Produkte zur intravenösen Infusion (gewöhnlich 1 mg/ml). Topotecan Eagle muss auf eine Endkonzentration zwischen 25 µg/ml und 50 µg/ml verdünnt werden (Anweisungen zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Topotecan ist kontraindiziert bei

- Patienten mit einer Vorgeschichte von schwerer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Stillenden (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit bereits vor Beginn des ersten Zyklus bestehender schwerer Knochenmarkdepression, bei einer Neutrophilenzahl von $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl von $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Topotecan Eagle muss vor der Anwendung ausreichend verdünnt werden. Die Konzentration von Topotecan in Topotecan Eagle unterscheidet sich von anderen Topotecan-Produkten (siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zur Verdünnung).

Die Konzentration ist zu beachten, da sonst eine lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

Topotecan Eagle enthält eine höhere Dosiskonzentration (3 mg/ml) als andere Topotecan-Produkte zur intravenösen Infusion (gewöhnlich 1 mg/ml). Topotecan Eagle muss auf eine Endkonzentration zwischen 25 µg/ml und 50 µg/ml verdünnt werden (Anweisungen zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6).

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

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

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

Topotecan wurde mit Berichten über interstitielle Lungenerkrankungen, von denen einige tödlich verliefen, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zugrunde liegende Risikofaktoren beinhalten interstitielle Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte, pulmonale Fibrose, Lungenkarzinom, Strahlenexposition des Thorax und die Anwendung pneumotoxischer Arzneimittel und/oder Koloniestimulierender 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/m² Topotecan an fünf Tagen alle drei Wochen verabreicht. Es wurde eine verringerte Topotecan-Clearance beobachtet. Jedoch sind die verfügbaren Daten für eine Dosierungsempfehlung für diese Patientengruppe nicht ausreichend.

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/m²/Tag an 5 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

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 4.1). 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 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.

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Häufig: Panzytopenie

Nicht bekannt: schwere Blutung (verbunden mit Thrombozytopenie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: interstitielle Lungenerkrankung (einige Fälle mit tödlichem Verlauf)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Nausea, Erbrechen und Durchfall (die alle schwer sein können), Verstopfung, Bauchschmerzen¹, Mukositis

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautbindegewebes

Sehr häufig: Haarausfall

Häufig: Pruritus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Anorexie (die schwer sein kann)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Infektion

Häufig: Sepsis²

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber, Asthenie, Fatigue

Häufig: Unwohlsein

Sehr selten: Extravasate³

³ Sehr selten wurde über Extravasate berichtet. Die Reaktionen waren schwach ausgeprägt und bedurften im Allgemeinen keiner spezifischen Behandlung

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag

Selten: anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hyperbilirubinämie

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 weniger als $25 \times 10^9/l$) 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 ($Hb \leq 8,0 g/l$) 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.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Gegenmittel bei Überdosierung von Topotecan bekannt. Als Komplikationen einer Überdosierung sind in erster Linie Knochenmarkdepression und Mukositis zu erwarten.

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.

Rezidiertes Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

In einer Phase-III-Studie (Studie 478) wurde oral verabreichtes Topotecan mit bestmöglicher Supportivtherapie (BSC) (n=71) gegen BSC allein (n=70) bei Patienten nach Versagen der Primärtherapie, die für eine Wiederbehandlung mit einer intravenösen Chemotherapie nicht geeignet waren, verglichen (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 rezidiertem sensitiven SCLC in der Selbsteinschätzung der Symptome durch die Patienten mittels einer unverblindeten Bewertungsskala in jeder der zwei Studien verbunden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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)	11,9 (7,3; 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, Adriamycin (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 betragen 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 (11,5; 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; 7,8)	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 Unbedenklichkeit verfügbar.

In einer offenen Studie bei Kindern (n = 108, Altersbereich vom Kleinkind bis zu 16 Jahre) mit rezidierten oder progredienten soliden Tumoren wurde Topotecan in einer Anfangsdosierung von 2,0 mg/m² als 30minütige 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 rezidierten 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

Nach intravenöser Gabe von Topotecan in Dosierungen von 0,5 bis 1,5 mg/m² 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 ringgeschlossenen 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 1,8 %, 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/m² versus 21,3 l/h/m² [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/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

Salzsäure (E507) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer den in Abschnitt 6.6 angegebenen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche vor dem Öffnen
3 Jahre.

Durchstechflasche nach Anbruch

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 14 Tage bei 20°C - 25°C nachgewiesen, wenn die Flasche lichtgeschützt im Umkarton gelagert wird.

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Arzneimittel nach Anbruch für höchstens 14 Tage bei 20°C - 25°C gelagert werden. Andere Lagerungszeiten und -bedingungen der angebrochenen Flasche liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Verdünnte Lösungen

Aus mikrobiologischer Sicht ist die Lösung sofort zu verwenden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 20°C - 25°C und Umgebungslicht.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

Zu den Lagerungsbedingungen des geöffneten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat in Durchstechflasche aus klarem Typ-1-Glas mit grauem Stopfen aus Butylkautschuk, Aluminiumverschluss mit gelbem Abreißdeckel aus Polypropylen und gelbem Flakonring. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Anweisungen zur Verdünnung

Die Konzentration ist zu beachten, da sonst eine lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.
--

Das Topotecan Eagle Konzentrat ist klar, von gelb-oranger Farbe und enthält 3 mg/ml Topotecan, eine höhere Konzentration als in anderen Topotecan-Produkten zur intravenösen Infusion.

Die Anwender sind aufgefordert, etwaige Medikationsfehler zu melden.

Die folgenden Dosierungstabellen sind als Referenz zu verwenden:

Anleitung zur Zubereitung für die intravenöse Anwendung bei Kleinzelligem Lungenkarzinom

Körper- oberfläche (m ²)	Für empfohlene Dosis von '1,5 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '1,25 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '1,0 mg/m ² '	
	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Anleitung zur Zubereitung für die intravenöse Anwendung bei Zervixkarzinom

Körper- oberfläche (m ²)	Für empfohlene Dosis von '0,75 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '0,60 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '0,45 mg/m ² '	
	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamt- dosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Eine weitere Verdünnung von Topotecan Eagle ist entweder mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 % G/V) zur Injektion oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 % G/V) zur Injektion erforderlich, um eine Topotecan-Endkonzentration zwischen 25 µg/ml und 50 µg/ml in der Infusionslösung zu erhalten. Die Verdünnung ist unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen (z. B. in einer Laminar-Flow-Werkbank).

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Vereinigtes Königreich
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/11/744/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

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

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Vereinigtes Königreich

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

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im Risikomanagementplan (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2 der Zulassung und alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Nutzen-Risiko-Bewertung des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

PSURs

Bis vom CHMP anderweitig entschieden, muss der PSUR Einreichungs-Zyklus des Arzneimittels dem halbjährlichen Zyklus folgen.

• BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Vor der Markteinführung des Arzneimittels in jedem Mitgliedstaat ist die Mitteilung über Sicherheitsinformationen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde inhaltlich und formal abzustimmen, darunter die Notwendigkeit und

der Zeitpunkt nachfolgender Mitteilungen über Sicherheitsinformationen sowie die Empfängerliste für diese Mitteilungen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass bei der Markteinführung alle Ärzte, bei denen damit zu rechnen ist, dass sie Topotecan Eagle anwenden und/oder verordnen, eine Mitteilung über Sicherheitsinformationen erhalten.

Die Mitteilung über Sicherheitsinformationen soll Folgendes enthalten:

- Einen Hinweis auf das Risiko für Medikationsfehler aufgrund der höheren Konzentration als die Verdünnungskonzentration des Originalarzneimittels, mit potenziell lebensbedrohlichen Folgen.
- Verweis auf den Flaschenring als visuelle Erinnerung an diesen Unterschied und Hinweis, dass dieser Ring niemals entfernt werden darf.
- Die zu erwartenden Wirkungen einer Überdosierung (z. B. Knochenmarksuppression).
- Eine Ermutigung zur Meldung von Medikationsfehlern und Sicherheitsereignissen als mögliche Folge eines Medikationsfehlers.
- Ein Formular zur Meldung von Medikationsfehlern

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1 ml Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Topotecan

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Topotecan (als Hydrochlorid).
Jede Durchstechflasche enthält 3 mg Topotecan (als Hydrochlorid) in 1 ml Konzentrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure (E507)
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ARTEN DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung. Muss vor Gebrauch verdünnt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ZYTOTOXISCH
Packungsbeilage beachten.

Konzentration beachten, da sonst lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis

Haltbarkeit des verdünnten Arzneimittels siehe Gebrauchsinformation.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/744/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE 1 ml

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

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Topotecan
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch verdünnen.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLSDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

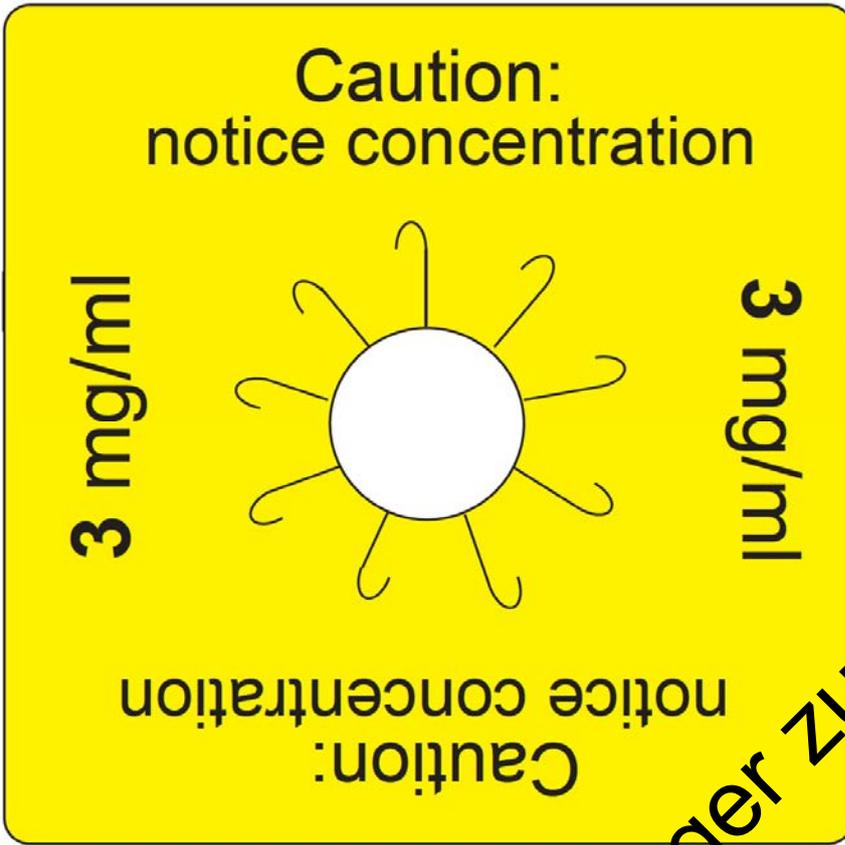
1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch

Auf Konzentration achten, da sonst lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

Arzneimittel nicht länger zugelassen



Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

5-ml-Mehrdosen-Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Topotecan

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Topotecan (als Hydrochlorid).
Jede Durchstechflasche enthält 15 mg Topotecan (als Hydrochlorid) in 5 ml Konzentrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure (E507)
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
(3 mg/ml)
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ARTEN DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung. Muss vor Gebrauch verdünnt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHERBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ZYTOTOXISCH
Packungsbeilage beachten.

Auf Konzentration achten, da sonst lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis

Mehrdosen-Durchstechflasche: nach Öffnen maximal 14 Tage bei 20°C-25°C lagern.
Geöffnet am: TT/MM/JJ

Haltbarkeit des verdünnten Arzneimittels siehe Packungsbeilage.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.
Die Durchstechflaschen 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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/744/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE 5 ml

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

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Topotecan
Zur i.v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch verdünnen.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLSDATUM

Verw. bis:

Mehrdosen-Durchstechflasche: nach Öffnen maximal 14 Tage bei 20°C-25°C lagern.
Geöffnet am: TT/MM/JJ

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml
3 mg/ml

6. WEITERE ANGABEN

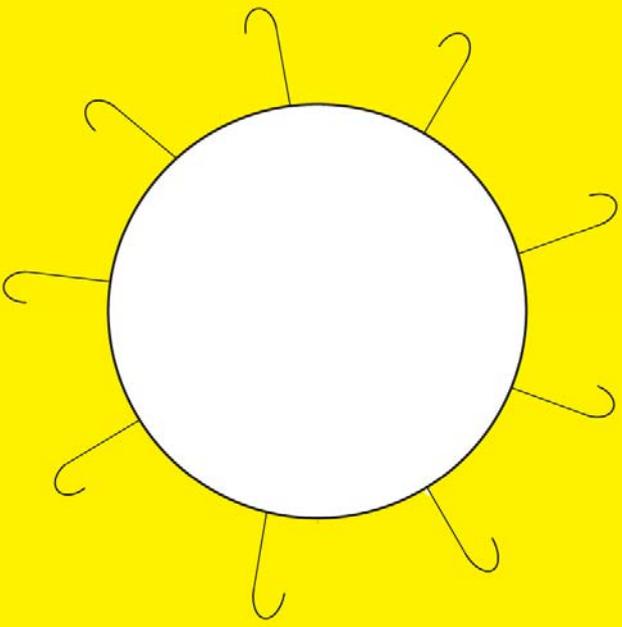
Zytotoxisch

Auf Konzentration achten, da sonst lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Caution: notice concentration

15 mg/5 ml (3 mg/ml)



15 mg/5 ml (3 mg/ml)

Caution: notice concentration

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Topotecan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- 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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Topotecan Eagle und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Topotecan Eagle beachten?
3. Wie ist Topotecan Eagle anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Topotecan Eagle aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST TOPOTECAN EAGLE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Topotecan Eagle wird angewendet zur Behandlung von:

- Kleinzelligen Lungentumoren, die nach anfänglichem Ansprechen auf die Chemotherapie wieder aufgetreten sind.
- fortgeschrittenem Gehirnhirntumoren, wenn eine Operation oder Bestrahlung nicht möglich ist. In diesem Fall wird es zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens Cisplatin angewendet.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON TOPOTECAN EAGLE BEACHTEN?

Topotecan Eagle darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Topotecan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen. Sie müssen das Stillen vor Beginn der Behandlung mit Topotecan Eagle beenden.
- wenn Ihre Blutbildwerte zu niedrig sind. Ihr Arzt wird dies überprüfen.

Sie dürfen Topotecan Eagle nicht anwenden, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder einer Pflegekraft, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Topotecan Eagle ist erforderlich

Bitte fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihrem Arzt oder einer Pflegekraft nach:

- wenn Sie an Problemen mit der Niere leiden. Ihre Dosis an Topotecan Eagle muss dann möglicherweise angepasst werden. Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen, wenn Sie an schweren Nierenproblemen leiden;
- wenn Sie an Problemen mit der Leber leiden. Ihre Dosis an Topotecan Eagle muss dann möglicherweise angepasst werden. Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen, wenn Sie an schweren Leberproblemen leiden.
- wenn Sie an Lungenproblemen leiden oder schon einmal Probleme mit der Lunge durch die Anwendung anderer Arzneimittel oder einer Bestrahlung hatten. Der Grund hierfür ist, dass es wahrscheinlicher ist, schwere Lungenprobleme (interstitielle Lungenerkrankung) zu bekommen, wenn Topotecan Eagle angewendet wird.
- wenn Sie ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen haben.
- wenn Sie sich sehr krank fühlen.
-

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder einer Pflegekraft, bevor Sie Topotecan Eagle anwenden.

Bei Anwendung von Topotecan Eagle mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Topotecan Eagle kann nämlich die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Außerdem können einige andere Arzneimittel die Wirkung von Topotecan Eagle beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Topotecan Eagle darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend notwendig. Wenn Sie schwanger sind oder glauben, dass Sie schwanger sein könnten, informieren Sie sofort Ihren Arzt.
- Frauen, die schwanger werden könnten, sollten verhüten, damit sie während der Behandlung nicht schwanger werden können.
- Männer mit Kinderwunsch, die mit Topotecan Eagle behandelt werden, sollten ihren Arzt um Rat zur Familienplanung fragen.
- Während der Behandlung mit Topotecan Eagle dürfen Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Topotecan Eagle kann bewirken, dass Sie sich müde oder kraftlos fühlen. Wenn dies der Fall ist, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und auch keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. WIE IST TOPOTECAN EAGLE ANZUWENDEN?

Wieviel Ihnen verabreicht wird

Ihre Dosis von Topotecan Eagle richtet sich nach:

- der zu behandelnden Krankheit
- Ihrer Körpergröße (gemessen als Körperoberfläche in Quadratmetern [m²])
- den Ergebnissen von Blutuntersuchungen vor und während der Behandlung
- danach, wie gut Ihr Körper auf das Arzneimittel anspricht.

Kleinzelliger Lungenkrebs

- Die übliche Dosis beträgt 1,5 mg des Arzneimittels pro Quadratmeter Ihrer Körperoberfläche.
- Sie wird einmal täglich über 5 Tage verabreicht.
- Dieser Behandlungszyklus wird üblicherweise alle 3 Wochen wiederholt.

Gebärmutterhalskrebs

- Die übliche Dosis beträgt 0,75 mg des Arzneimittels pro Quadratmeter Ihrer Körperoberfläche.
- Sie wird einmal täglich über 3 Tage verabreicht.
- Dieser Behandlungszyklus wird üblicherweise alle 3 Wochen wiederholt.

Bei Gebärmutterhalskrebs wird Topotecan Eagle zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens Cisplatin angewendet. Weitere Informationen über Cisplatin finden Sie in dessen Packungsbeilage.

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Topotecan Eagle bei Kindern sind begrenzt. Dies bedeutet, dass eine Behandlung nicht empfohlen wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder eine Pflegekraft.

Wie Topotecan Eagle zubereitet wird

Topotecan Eagle ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich. Die Konzentration von Topotecan ist höher (3 mg/ml) als bei anderen Topotecan-Produkten. Das Konzentrat muss vor der Verabreichung verdünnt werden.

Wie Topotecan Eagle verabreicht wird

Topotecan Eagle wird normalerweise von einem Arzt oder einer Pflegekraft verabreicht:

- als Tropf (Infusion) über etwa 30 Minuten
- gewöhnlich in Ihren Arm.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Topotecan Eagle Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie häufig diese Nebenwirkungen auftreten können, wird wie folgt angegeben:

- Sehr häufig betrifft mehr als 1 Behandelte von 10
- Häufig betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100
- Gelegentlich betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1 000
- Selten betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10 000
- Sehr selten betrifft weniger als 1 Behandelte von 10 000
- Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Ernsthafte Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken. Es kann eine dringende medizinische Behandlung erforderlich sein:

- **Infektionen** (sehr häufig) – weil Topotecan Eagle Ihre Fähigkeit, Infektionen zu bekämpfen, schwächen kann. Anzeichen können sein:
 - Fieber
 - plötzliche Verschlechterung Ihres Allgemeinzustandes
 - Hals-/Rachenentzündung oder Brennen beim Wasserlassen
 - starke Bauchschmerzen, Fieber und möglicherweise Durchfall (selten blutig) – dies können Anzeichen einer Darmentzündung (neutropenische Kolitis) sein.
- **Lungentzündung** (selten), mit Anzeichen wie:
 - Atembeschwerden
 - Husten
 - Fieber.

Es ist wahrscheinlicher, dass Sie schwere Lungenprobleme (interstitielle Lungenerkrankung) bekommen, wenn Sie bereits Lungenprobleme haben oder schon einmal Lungenprobleme nach Anwendung anderer Arzneimittel oder nach einer Bestrahlung hatten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig

- Allgemeines Schwächegefühl und Müdigkeit. Dies können Anzeichen einer Abnahme der Zahl Ihrer roten Blutkörperchen (Anämie) sein. In einigen Fällen kann eine Bluttransfusion erforderlich sein.
- Ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen, mitunter schwer. Dies wird durch eine Abnahme der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen (Blutplättchen) verursacht
- anormal niedrige Zahl weißer Blutkörperchen (Neutropenie), die mit Fieber und Zeichen einer Infektion (febrile Neutropenie) einhergehen kann
- Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit, Müdigkeit oder Schwächegefühl
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Verstopfung
- Entzündungen und Geschwüre im Mund- und Rachenraum, der Zunge oder des Zahnfleisches (Mukositis)
- Erhöhte Körpertemperatur (Fieber)
- Infektionen
- Haarausfall.

Häufig

- Leichte allergische Reaktion (einschließlich Hautausschlag)
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht) verursacht durch Leberprobleme
- Juckreiz (Pruritus)
- Schwere Infektion (Sepsis)
- Unwohlsein (Malaise).

Selten

- Schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen, die Schwellungen von Lippen, Gesicht oder Hals verursachen und zu schweren Atembeschwerden, Hautausschlag, Nesselsucht oder anaphylaktischem Schock (starke Blutdrucksenkung, Blässe, Unruhe, schwacher Puls, Bewusstseinsstrübung) führen
- Plötzliche Schwellung von Haut und Schleimhäuten (z. B. des Rachens oder der Zunge) durch Flüssigkeitsansammlung (Angioödem)
- Juckender Hautausschlag (Nesselsucht)

Sehr selten

- Leichte Schmerzen und Entzündungen an der Injektionsstelle durch unbeabsichtigte Verabreichung des Arzneimittels in das umgebende Gewebe (Extravasation).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder eine Pflegekraft, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Wenn Sie wegen Gebärmutterhalskrebs behandelt werden, können Sie auch Nebenwirkungen durch das andere Arzneimittel (Cisplatin), das Ihnen zusammen mit Topotecan Eagle verabreicht wird, erleiden.

5. WIE IST TOPOTECAN EAGLE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "Verwendbar bis" und der Durchstechflasche nach "Verw. bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25°C lagern.

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

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht ist die Lösung sofort zu verwenden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 20°C - 25°C und Umgebungslicht.

Topotecan Eagle darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar ist oder sichtbare Partikel enthält.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Ihr Arzt muss Arzneimittel ordnungsgemäß entsorgen, wenn sie nicht mehr benötigt werden. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Topotecan Eagle enthält:

- Der Wirkstoff ist Topotecan.
- 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Topotecan (als Hydrochlorid). Jede 1-ml-Einzeldosis-Durchstechflasche enthält 3 mg Topotecan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Salzsäure (E506) (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke

Wie Topotecan Eagle aussieht und Inhalt der Packung

- Topotecan Eagle ist eine klare, gelbe bis orangefarbene Lösung in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Stopfen aus Butylkautschuk, Aluminiumverschluss mit blauem Abreißdeckel und gelbem Flaschenring.
- Topotecan Eagle ist in Packungen zu 1 Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Vereinigtes Königreich

Hersteller:

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Vereinigtes Königreich

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

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

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachkreise bestimmt:

Richtlinien zur Verdünnung, Aufbewahrung und Entsorgung von Topotecan Eagle

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Konzentration von Topotecan in Topotecan Eagle unterscheidet sich von anderen Topotecan-Produkten und es ist sorgfältig auf die korrekte Verdünnung zu achten, um die richtige vorgesehene Dosis zu erhalten, die vor der Verabreichung an den Patienten überprüft werden sollte.

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

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

Verdünnungsanleitung

Die Konzentration ist zu beachten, da sonst eine lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

Das Topotecan Eagle Konzentrat ist klar, von gelb-oranger Farbe und enthält 3 mg/ml Topotecan, eine höhere Konzentration als in anderen Topotecan-Produkten zur intravenösen Infusion.

Die Anwender sind aufgefordert, etwaige Medikationsfehler zu melden.

Die folgenden Dosierungstabellen sind als Referenz zu verwenden:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Anleitung zur Zubereitung für die intravenöse Anwendung bei Kleinzelligem Lungenkarzinom

Körper- oberfläche (m ²)	Für empfohlene Dosis von '1,5 mg/m ² ,		Für reduzierte Dosis von '1,25 mg/m ² ,		Für reduzierte Dosis von '1,0 mg/m ² ,	
	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosi s (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Anleitung zur Zubereitung für die intravenöse Anwendung bei Zervixkarzinom

Körper- oberfläche (m ²)	Für empfohlene Dosis von '0,75 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '0,60 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '0,45 mg/m ² '	
	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamt- dosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Eine weitere Verdünnung von Topotecan Eagle ist entweder mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 % G/V) zur Injektion oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 % G/V) zur Injektion erforderlich, um eine Topotecan-Endkonzentration zwischen 25 µg/ml und 50 µg/ml in der Infusionslösung zu erhalten. Die Verdünnung ist unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen (z. B. in einer Laminar-Flow-Werkbank).

Lagerung der verdünnten Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht ist die Lösung sofort zu verwenden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen Aufbewahrungs- und -bedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 20°C - 25°C und Umgebungslicht.

Entsorgung

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Topotecan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder eine Pflegekraft.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Topotecan Eagle und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Topotecan Eagle beachten?
3. Wie ist Topotecan Eagle anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Topotecan Eagle aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST TOPOTECAN EAGLE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Topotecan Eagle wird angewendet zur Behandlung von:

- Kleinzelligen Lungentumoren, die nach anfänglichem Ansprechen auf die Chemotherapie wieder aufgetreten sind.
- fortgeschrittenem Gebärmutterhalsstumoren, wenn eine Operation oder Bestrahlung nicht möglich ist. In diesem Fall wird es zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens *Cisplatin* angewendet.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON TOPOTECAN EAGLE BEACHTEN?

Topotecan Eagle darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Topotecan oder einen der sonstigen der in Abschnitt 6 aufgelisteten Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie stillen. Sie müssen das Stillen vor Beginn der Behandlung mit Topotecan Eagle beenden.
- wenn Ihre Blutbildwerte zu niedrig sind. Ihr Arzt wird dies überprüfen.

Sie dürfen Topotecan Eagle nicht anwenden, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder einer Pflegekraft, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Topotecan Eagle ist erforderlich,

Bitte fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihrem Arzt oder einer Pflegekraft nach:

- wenn Sie an Problemen mit der Niere leiden. Ihre Dosis an Topotecan Eagle muss dann möglicherweise angepasst werden. Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen, wenn Sie an schweren Nierenproblemen leiden.
- wenn Sie an Problemen mit der Leber leiden. Ihre Dosis an Topotecan Eagle muss dann möglicherweise angepasst werden. Dieses Arzneimittel wird nicht empfohlen, wenn Sie an schweren Leberproblemen leiden.
- wenn Sie an Lungenproblemen leiden oder schon einmal Probleme mit der Lunge durch die Anwendung anderer Arzneimittel oder einer Bestrahlung hatten. Die Wahrscheinlichkeit, schwere Lungenprobleme (interstitielle Lungenerkrankung) zu bekommen, ist bei der Anwendung von Topotecan Eagle erhöht.
- wenn Sie ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen haben.
- wenn Sie sich sehr krank fühlen.

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder einer Pflegekraft, bevor Sie Topotecan Eagle anwenden.

Bei Anwendung von Topotecan Eagle mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Topotecan Eagle kann nämlich die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Außerdem können einige andere Arzneimittel die Wirkung von Topotecan Eagle beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Topotecan Eagle darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend notwendig. Wenn Sie schwanger sind oder glauben, dass Sie schwanger sein könnten, informieren Sie sofort Ihren Arzt.
- Frauen, die schwanger werden können, sollten verhüten, damit sie während der Behandlung nicht schwanger werden können.
- Männer mit Kinderwunsch, die mit Topotecan Eagle behandelt werden, sollten ihren Arzt um Rat zur Familienplanung fragen.
- Während der Behandlung mit Topotecan Eagle dürfen Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Topotecan Eagle kann müde oder kraftlos machen. Wenn dies der Fall ist, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und auch keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. WIE IST TOPOTECAN EAGLE ANZUWENDEN?

Wieviel Ihnen verabreicht wird

Ihre Dosis von Topotecan Eagle richtet sich nach:

- Alter zu behandelnden Krankheit
- Ihrer Körpergröße (gemessen als Körperoberfläche in Quadratmetern [m²])
- Ihren Blutwerten, die vor und während der Behandlung bestimmt werden
- danach, wie gut Ihr Körper auf das Arzneimittel anspricht.

Kleinzelliger Lungenkrebs

- Die übliche Dosis beträgt 1,5 mg des Arzneimittels pro Quadratmeter Ihrer Körperoberfläche.
- Sie wird einmal täglich über 5 Tage verabreicht.
- Dieser Behandlungszyklus wird üblicherweise alle 3 Wochen wiederholt.

Gebärmutterhalskrebs

- Die übliche Dosis beträgt 0,75 mg des Arzneimittels pro Quadratmeter Ihrer Körperoberfläche.
- Sie wird einmal täglich über 3 Tage verabreicht.

- Dieser Behandlungszyklus wird üblicherweise alle 3 Wochen wiederholt.

Bei Gebärmutterhalskrebs wird Topotecan Eagle zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens Cisplatin angewendet. Weitere Informationen über Cisplatin finden Sie in dessen Packungsbeilage.

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Topotecan Eagle bei Kindern sind begrenzt. Daher wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder eine Pflegekraft.

Wie Topotecan Eagle zubereitet wird

Topotecan Eagle ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich. Die Konzentration von Topotecan ist höher (3 mg/ml) als bei anderen Topotecan-Produkten. Das Konzentrat muss vor der Verabreichung verdünnt werden.

Wie Topotecan Eagle verabreicht wird

Topotecan Eagle wird normalerweise von einem Arzt oder einer Pflegekraft verabreicht:

- als Tropf (Infusion) über etwa 30 Minuten
- gewöhnlich in den Arm.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Topotecan Eagle Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie häufig diese Nebenwirkungen auftreten können wird wie folgt angegeben:

- Sehr häufig betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten
- Häufig betrifft 1 bis 10 von 100 Behandelten
- Gelegentlich betrifft 1 bis 10 von 1.000 Behandelten
- Selten betrifft 1 bis 10 von 10.000 Behandelten
- Sehr selten betrifft weniger als 1 von 10.000 Behandelten
- Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Ernsthafte Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken. Es kann eine dringende medizinische Behandlung erforderlich sein:

- **Infektionen** (sehr häufig) – weil Topotecan Eagle Ihre Widerstandskraft gegen Infektionen schwächen kann. Anzeichen können sein:
 - Fieber
 - plötzliche Verschlechterung Ihres Allgemeinzustandes
 - Hals-/Rachenentzündung oder Brennen beim Wasserlassen
 - starke Bauchschmerzen, Fieber und möglicherweise Durchfall (selten blutig) – dies können Anzeichen einer Darmentzündung (neutropenische Kolitis) sein.
- **Lungentzündung** (selten), mit Anzeichen wie:
 - Atembeschwerden
 - Husten
 - Fieber.

Sie haben ein erhöhtes Risiko für schwere Lungenprobleme (interstitielle Lungenerkrankung), wenn Sie bereits Probleme mit der Lunge haben oder schon einmal Lungenprobleme nach Anwendung anderer Arzneimittel oder nach einer Bestrahlung hatten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr häufig

- Allgemeines Schwächegefühl und Müdigkeit. Dies können Anzeichen einer Abnahme der Zahl Ihrer roten Blutkörperchen (Anämie) sein. In einigen Fällen kann eine Bluttransfusion erforderlich sein.
- Ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen, mitunter schwer. Dies wird durch eine Abnahme der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen (Blutplättchen) verursacht
- Erniedrigte Zahl von weißen Blutkörperchen (Neutropenie), die mit Fieber und Zeichen einer Infektion (febrile Neutropenie) einhergehen kann
- Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit, Müdigkeit oder Schwächegefühl
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen, Verstopfung
- Entzündungen und Geschwüre der Mundschleimhaut, der Zunge oder des Zahnfleisches (Mukositis)
- Erhöhte Körpertemperatur (Fieber)
- Infektionen
- Haarausfall.

Häufig

- Leichte allergische Reaktion (einschließlich Hautausschlag)
- Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht) aufgrund von Leberproblemen
- Juckreiz (Pruritus)
- Schwere Infektion (Sepsis)
- Unwohlsein (Malaise).

Selten

- Schwere allergische (anaphylaktische) Reaktionen, die Schwellungen von Lippen, Gesicht oder Hals verursachen und zu schweren Atembeschwerden, Hautausschlag, Nesselsucht oder anaphylaktischem Schock (starke Blutdrucksenkung, Blässe, Unruhe, schwacher Puls, Bewusstseinsstrübung) führen
- Plötzliche Schwellung von Haut und Schleimhäuten (z. B. des Rachens oder der Zunge) durch Flüssigkeitsansammlung (Angioödem)
- Juckender Hautausschlag (Nesselsucht).

Sehr selten

- Leichte Schmerzen und Entzündungen an der Injektionsstelle durch unbeabsichtigten Übertritt des Arzneimittels in das umgebende Gewebe (Extravasation).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder eine Pflegekraft, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Wenn Sie wegen Gebärmutterhalskrebs behandelt werden, können Sie auch Nebenwirkungen durch das andere Arzneimittel (Cisplatin), das Ihnen zusammen mit Topotecan Eagle verabreicht wird, erleiden.

5. WIE IST TOPOTECAN EAGLE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25°C lagern.

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

Verdünnte Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht ist die Lösung sofort zu verwenden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 20°C - 25°C und Umgebungslicht.

Topotecan Eagle darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar ist oder sichtbare Partikel enthält.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Ihr Arzt muss das Arzneimittel ordnungsgemäß entsorgen, wenn es nicht mehr benötigt wird. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Topotecan Eagle enthält:

- Der Wirkstoff ist Topotecan.
- 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Topotecan (als Hydrochlorid). Jede 5-ml-Mehrdosen-Durchstechflasche enthält 15 mg Topotecan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Salzsäure (E506) (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke

Wie Topotecan Eagle aussieht und Inhalt der Packung

- Topotecan Eagle ist eine klare, gelbe bis orangefarbene Lösung in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Stopfen aus Butylkautschuk, Aluminiumverschluss mit gelbem Abreißdeckel und gelbem Flaschenring.
- Topotecan Eagle ist in Packungen zu 1 Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Vereinigtes Königreich

Hersteller:

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Vereinigtes Königreich

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

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

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachkreise bestimmt:

Richtlinien zur Verdünnung, Aufbewahrung und Entsorgung von Topotecan Eagle

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Konzentration von Topotecan in Topotecan Eagle unterscheidet sich von anderen Topotecan-Produkten. Es ist sorgfältig auf die korrekte Verdünnung zu achten, um die richtige vorgesehene Dosis zu erhalten, die vor der Verabreichung überprüft werden sollte.

Handhabung und Entsorgung

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

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

Verdünnungsanleitung

Die Konzentration ist zu beachten, da sonst eine lebensbedrohliche Überdosierung erfolgen kann.

Das Topotecan Eagle Konzentrat ist klar, von gelb-oranger Farbe und enthält 3 mg/ml Topotecan, eine höhere Konzentration als in anderen Topotecan-Produkten zur intravenösen Infusion.

Die Anwender sind aufgefordert, etwaige Medikationsfehler zu melden.

Die folgenden Dosierungstabellen sind als Referenz zu verwenden:

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Anleitung zur Zubereitung für die intravenöse Anwendung bei Kleinzelligem Lungenkarzinom

Körper- oberfläche (m ²)	Für empfohlene Dosis von '1,5 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '1,25 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '1,0 mg/m ² '	
	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Anleitung zur Zubereitung für die intravenöse Anwendung bei Zervixkarzinom

Körper- oberfläche (m ²)	Für empfohlene Dosis von '0,75 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '0,60 mg/m ² '		Für reduzierte Dosis von '0,45 mg/m ² '	
	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamt- dosis (mg)	Volumen benötigter Lösung (ml)	Gesamtdosis (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Eine weitere Verdünnung von Topotecan Eagle ist entweder mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 % G/V) zur Injektion oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 % G/V) zur Injektion erforderlich, um eine Topotecan-Endkonzentration zwischen 25 µg/ml und 50 µg/ml in der Infusionslösung zu erhalten. Die Verdünnung ist unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen (z. B. in einer Laminar-Flow-Werkbank).

Lagerung der verdünnten Lösung

Aus mikrobiologischer Sicht ist die Lösung sofort zu verwenden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen Aufbewahrungszeit und -bedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 20°C - 25°C und Umgebungslicht.

Durchstechflaschen nach Anbruch

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 14 Tage bei 20°C - 25°C nachgewiesen, wenn die Flasche lichtgeschützt im Umkarton gelagert wird.

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Arzneimittel nach Anbruch für höchstens 14 Tage bei 20°C - 25°C gelagert werden. Andere Lagerungszeiten und -bedingungen der angebrochenen Flasche liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Entsorgung

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