

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Topotecan (als Hydrochlorid).
Jede Durchstechflasche mit 4 ml enthält 4 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare gelbe bis gelblich-grüne Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von:

- Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie
- Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, 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

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

Dosierung

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

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

Ovarial-und kleinzelliges Lungenkarzinom

Anfangsdosierung

Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt 1,5 mg/m² Körperoberfläche/Tag, verabreicht als 30-minütige 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 mg/m²/Tag auf 1,25 mg/m²/Tag (oder, falls erforderlich, weiter auf 1,0 mg/m²/Tag) reduziert werden.

Die Dosis sollte ebenfalls entsprechend verringert werden, wenn die Thrombozytenzahl unter $25 \times 10^9/l$ absinkt. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Topotecan abgesetzt, wenn die Dosis bereits auf 1,0 mg/m² herabgesetzt worden war und eine weitere Dosisreduzierung erforderlich gewesen wäre, um Nebenwirkungen unter Kontrolle zu bringen.

Zervixkarzinom

Anfangsdosierung

Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt 0,75 mg/m²/Tag, verabreicht als 30-minütige intravenöse Infusion täglich an den Tagen 1, 2 und 3. Cisplatin wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 50 mg/m²/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 mg/m²/Tag (oder, falls erforderlich, weiter auf 0,45 mg/m²/Tag) reduziert werden.

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Monotherapie (Ovarial- und kleinzelliges Lungenkarzinom)

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

Aus den begrenzten Daten geht hervor, dass die Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion verringert werden sollte. In der Monotherapie mit Topotecan beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit Ovarial- oder kleinzelligem Lungenkarzinom und einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 39 ml/min 0,75 mg/m²/Tag an fünf aufeinander folgenden Tagen.

Kombinationstherapie (Zervixkarzinom)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Topotecan muss vor Gebrauch rekonstituiert und weiter verdünnt werden (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 4.6)
- Patienten mit bereits vor Beginn des ersten Zyklus bestehender schwerer Knochenmarkdepression, bei einer Neutrophilenzahl von < 1,5 x 10⁹/l und/oder Thrombozytenzahl von < 100 x 10⁹/l.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die hämatologischen Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Das Blutbild, einschließlich der Thrombozytenzahl, sollte regelmäßig bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

Erwartungsgemäß zeigen Patienten mit 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 \geq 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 an fünf Tagen alle drei Wochen verabreicht. Es wurde eine verringerte Topotecan-Clearance beobachtet; jedoch sind die verfügbaren Daten für eine Dosierungsempfehlung für diese Patientengruppe nicht ausreichend (siehe Abschnitt 4.2).

Information zum sonstigen Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn jedoch zur Verdünnung von Topotecan Hospira eine Kochsalzlösung (0,9 % w/v Natriumchloridlösung) vor der Verabreichung verwendet wird, ist die erhaltene Menge an Natrium höher.

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Topotecan sowie für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Topotecan sowie für 3 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

Die kombinierten Sicherheitsdaten zur Monotherapie mit Topotecan sind nachfolgend dargestellt.

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion
Häufig	Sepsis ¹
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 des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Hautausschlag
Selten	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Anorexie (die schwer sein kann)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Interstitielle Lungenerkrankung (einige Fälle mit tödlichem Verlauf)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Nausea, Erbrechen und Durchfall (die alle schwer sein können), Verstopfung, Bauchschmerzen ² , Mukositis
Nicht bekannt	Gastrointestinale Perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	

Sehr häufig	Haarausfall
Häufig	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fieber, Asthenie, Fatigue
Häufig	Unwohlsein
Sehr selten	Extravasation ³
Nicht bekannt	Schleimhautentzündung
¹ Über Todesfälle durch Sepsis wurde bei Patienten unter der Behandlung mit Topotecan berichtet (siehe Abschnitt 4.4). ² Über neutropenische Kolitiden einschließlich tödlich verlaufender neutropenischer Kolitiden wurde als Komplikation Topotecan-induzierter Neutropenien berichtet (siehe Abschnitt 4.4). ³ Die Reaktionen waren schwach ausgeprägt und bedurften im Allgemeinen keiner spezifischen Behandlung.	

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

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

Hämatologisch

Neutropenie

Eine schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$) während des ersten Zyklus trat bei 55 % der Patienten, mit einer Dauer von \geq sieben Tagen bei 20 % und insgesamt bei 77 % der Patienten (39 % der Zyklen) auf. In Zusammenhang mit schwerer Neutropenie traten Fieber oder Infektionen bei 16 % der Patienten während des ersten Zyklus und insgesamt bei 23 % der Patienten (6 % der Zyklen) auf. Die mittlere Zeitdauer bis zum Auftreten einer schweren Neutropenie betrug neun Tage, die mittlere 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/dl) trat bei 37 % der Patienten (in 14 % der Zyklen) auf. Erythrozytentransfusionen erhielten 52 % der Patienten (in 21 % der Zyklen).

Nicht-hämatologisch

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

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

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

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

Sonstige 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, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen wurde selten berichtet. In klinischen Studien wurden Hautausschläge aller Art bei 4 % der Patienten und Pruritus bei 1,5 % der Patienten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel, ATC-Code: L01CE01.

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiviertes Ovarialkarzinom

In einer Vergleichsstudie von Topotecan mit Paclitaxel an Patientinnen, die eine platinhaltige Chemotherapie zur Behandlung eines Ovarialkarzinoms erhalten hatten (n = 112 beziehungsweise

n = 114), betragen die Ansprechraten (95 % KI) 20,5 % (13 %, 28 %) gegenüber 14 % (8 %, 20 %) und die mediane Zeit bis zur Progression 19 Wochen gegenüber 15 Wochen (Relatives Risiko Topotecan/Paclitaxel: 0,7 [0,6; 1,0]) für Topotecan beziehungsweise Paclitaxel. Die mediane Überlebenszeit betrug 62 Wochen nach Topotecan gegenüber 53 Wochen nach Paclitaxel (Relatives Risiko Topotecan/Paclitaxel: 0,9 [0,6; 1,3]).

Die Ansprechrate im gesamten Studienprogramm in der Indikation Ovarialkarzinom (n = 392, alle Patientinnen waren mit Cisplatin oder Cisplatin und Paclitaxel vorbehandelt) war 16 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag in klinischen Studien bei 7,6 - 11,6 Wochen. Bei Patientinnen, die entweder platin-refraktär waren oder innerhalb von 3 Monaten nach der Cisplatintherapie ein Rezidiv erlitten (n = 186), betrug die Ansprechrate 10 %.

Diese Daten sollten im Zusammenhang mit dem Gesamtsicherheitsprofil des Arzneimittels, insbesondere unter Berücksichtigung der bedeutenden hämatologischen Toxizität, beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine ergänzende retrospektive Analyse wurde auf Basis der Daten von 523 Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom durchgeführt. Insgesamt wurden 87 komplette und partielle Remissionen beobachtet, von denen 13 während der Zyklen 5 und 6 auftraten, und 3 danach. Von den Patientinnen, denen mehr als 6 Behandlungszyklen verabreicht wurden, beendeten 91 % die Studie wie geplant oder wurden bis zur Progression der Erkrankung behandelt, während nur 3 % die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen.

Rezidiviertes kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

In einer Phase-III-Studie (Studie 478) wurde oral verabreichtes Topotecan mit bestmöglicher Supportivtherapie (BSC) (n = 71) gegen BSC allein (n = 70) bei Patienten nach Versagen der Primärtherapie, die für eine Wiederbehandlung mit einer intravenösen Chemotherapie nicht geeignet waren, verglichen (mediane Zeit bis zur Progression [TTP] unter der Primärtherapie: 84 Tage im Arm Topotecan oral + BSC, 90 Tage im BSC-Arm). In der Gruppe Topotecan oral in Kombination mit BSC gab es eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu BSC allein (p = 0,0104 [Log-Rank]). Das nicht-adjustierte relative Risiko für die Gruppe Topotecan oral mit BSC relativ zu BSC allein betrug 0,64 (95 % KI: 0,45; 0,90). Die mediane Überlebenszeit von mit Topotecan + BSC behandelten Patienten betrug 25,9 Wochen (95 % KI: 18,3; 31,6) im Vergleich zu 13,9 Wochen (95 % KI: 11,1; 18,6) bei Patienten, die BSC allein erhalten hatten (p = 0,0104).

Die Selbsteinschätzung der Symptome durch die Patienten mittels einer unverblindeten Bewertungsskala zeigte einen konsistenten Trend für eine Symptomverbesserung durch orales Topotecan + 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 \geq 90 Tage nach Abschluss eines vorhergehenden Chemotherapieschemas zu untersuchen (siehe Tabelle 1). Orales und intravenöses Topotecan waren mit einer ähnlichen Symptomlinderung bei Patienten mit rezidiviertem, sensitivem 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 Topotecan 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 (i.v.) verabreichtes Topotecan mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Vincristin (CAV) 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. 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 IV zu CAV 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 Gynecologic Oncology Group (GOG-0179) durchgeführt worden war, wurde Topotecan in Kombination mit Cisplatin (n = 147), mit Cisplatin allein (n = 146) in der Behandlung von Patientinnen mit histologisch bestätigtem, persistierendem oder rezidiviertem Zervixkarzinom sowie Zervixkarzinom im Stadium IVB verglichen, bei denen ein kurativer Ansatz mit Operation und/oder Bestrahlung nicht sinnvoll erschien. Topotecan in Kombination mit Cisplatin zeigte einen statistisch signifikanten Nutzen bezüglich des Gesamtüberlebens relativ zur Monotherapie mit Cisplatin nach Adjustierung für Zwischenanalysen (p = 0,033 [Log-Rank]).

Tabelle 2. Ergebnisse der Studie GOG-0179

ITT Population		
	Cisplatin 50 mg/m² an Tag 1, alle 21 Tage	Cisplatin 50 mg/m² an Tag 1+ Topotecan 0,75 mg/m² an Tagen 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 vorausgegangene 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 rezidierten oder progredienten soliden Tumoren wurde Topotecan in einer Anfangsdosierung von 2,0 mg/m² als 30-minütige Infusion über 5 Tage alle 3 Wochen bis zu einem Jahr in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie verabreicht. Die Tumorentitäten beinhalteten Ewing-Sarkom/primitiver neuroektodermaler Tumor, Neuroblastom, Osteoblastom und Rhabdomyosarkom. Eine Antitumorwirkung wurde hauptsächlich bei Patienten mit Neuroblastom beobachtet. Das Toxizitätsprofil bei Kindern und Jugendlichen mit rezidierten 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 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 Kindern und Jugendlichen mit refraktären soliden Tumoren bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Gabe von Topotecan in Dosierungen von 0,5 bis 1,5 mg/m² als 30-minütige Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen ergab sich für Topotecan eine hohe Plasma-Clearance

von 62 l/h (sd ± 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.

Biotransformation

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

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

Elimination

Die Gesamt-Wiederfindungsrate an Topotecan-bezogenem Material nach fünftägiger Verabreichung von Topotecan betrug 71 bis 76 % der verabreichten intravenösen Dosis. Ungefähr 51 % wurde als Gesamt-Topotecan und 3 % als N-Desmethyl-Topotecan im Urin ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung von Gesamt-Topotecan betrug 18 %, während die fäkale Ausscheidung von N-Desmethyl-Topotecan bei 1,7 % lag. Insgesamt trug der N-Desmethyl-Metabolit im Mittel zu weniger als 7 % (4 bis 9 %) zum im Urin und im Stuhl wieder gefundenen Topotecan-bezogenen Material bei. Die Konzentration von Topotecan-O-Glucuronid und N-Desmethyl-Topotecan-O-Glucuronid im Urin betrug weniger als 2,0 %.

In-vitro-Untersuchungen mit menschlichen Lebermikrosomen lassen die Bildung geringer Mengen an N-demethyliertem Topotecan erkennen. *In vitro* erfolgte weder eine Hemmung der humanen P450 Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A oder CYP4A, noch wurden die humanen zytosolischen Enzyme Dihydropyrimidin oder Xanthinoxidase gehemmt.

In Kombination mit Cisplatin (Cisplatin am Tag 1, Topotecan an den Tagen 1 bis 5) war die Clearance von Topotecan am Tag 5 im Vergleich zu Tag 1 (19,1 l/h/m² versus 21,3 l/h/m² [n = 9]) reduziert (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

34 % des Werts der Kontrollpatienten verringert. Die mittlere Halbwertszeit stieg von 1,9 auf 4,9 Stunden.

Alter/Gewicht

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

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Topotecan, verabreicht als 30-minütige 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 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

Weinsäure (E334)
Salzsäure 36 % (E507) (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
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

Ungeöffnete Durchstechflasche
3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen

Die chemische und physikalische Gebrauchstabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C bei normalen Lichtbedingungen und bei 2°C - 8°C unter Lichtschutz nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C - 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Herstellung/Verdünnung hat unter

kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

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

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml ist in Typ I Klarglas-Durchstechflaschen erhältlich, jede einzelne ist mit einem Chlorbutylkautschuk-Stopfen, Aluminiumversiegelung und einem Flip-off Verschluss aus Kunststoff versehen.

Jede Durchstechflasche enthält 4 ml Konzentrat.

Topotecan Hospira ist in Packungsgrößen zu 1 und 5 Durchstechflaschen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Topotecan Hospira ist als steriles Konzentrat mit 4 mg Topotecan in 4 ml Lösung (1 mg/ml) erhältlich.

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verwendung visuell auf Partikel und Verfärbung geprüft werden. Topotecan Hospira ist eine gelbe/gelbgrüne Lösung. Wenn sichtbare Partikel beobachtet werden, darf das Arzneimittel nicht mehr verwendet werden.

Eine weitere Verdünnung vor Anwendung am Patienten, entweder mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke oder 5 %iger Glucose-Lösung (50 mg/ml) für Injektionszwecke ist erforderlich, um Endkonzentrationen zwischen 25 und 50 Mikrogramm/ml zu erreichen.

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

- Das Personal ist in der Herstellung und Anwendung des Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal, das mit diesem Arzneimittel arbeitet, sollte 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. Bleibt die Reizung bestehen, ist ein Arzt zu konsultieren.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/10/633/001 – Einzelpackung
EU/1/10/633/002 – 5er Packung

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juni 2010
Datum der Verlängerung der Zulassung: 28. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABEVERANTWORTLICH IST

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

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Topotecan

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml des Konzentrats enthält 1 mg Topotecan (als Hydrochlorid).
Jede Durchstechflasche mit 4 ml enthält 4 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem sind enthalten: Weinsäure (E334), Wasser für Injektionszwecke und Salzsäure 36 % (E507) oder Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
4 mg/4 ml
1 Durchstechflasche
5 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.
Vor Gebrauch verdünnen.
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach dem Öffnen sofort verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren.
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

ACHTUNG: Dies ist eine zytotoxische Substanz. Beachten Sie die entsprechenden Anweisungen zur Handhabung und Beseitigung (siehe Packungsbeilage).

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETTICKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

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

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml steriles Konzentrat
Topotecan
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch verdünnen.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 mg/4 ml

6. WEITERE ANGABEN

Pfizer Europe MA EEIG

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Wirkstoff: Topotecan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Topotecan Hospira und wofür wird es angewendet?

Topotecan Hospira hilft Tumore zu zerstören. Ein Arzt oder eine Krankenschwester wird Ihnen das Arzneimittel in Form einer Infusion in eine Vene im Krankenhaus verabreichen.

Topotecan Hospira wird verwendet zur Behandlung von:

- **Eierstock- oder kleinzelligen Lungentumoren**, die nach anfänglichem Ansprechen auf die Chemotherapie wieder aufgetreten sind
- **fortgeschrittenen Gebärmutterhalstumoren**, wenn eine Operation oder Bestrahlung nicht möglich ist. Bei der Behandlung von Gebärmutterhalstumoren wird Topotecan Hospira mit einem anderen Arzneimittel namens *Cisplatin* kombiniert.

Ihr Arzt wird mit Ihnen gemeinsam entscheiden, ob eine Behandlung mit Topotecan Hospira besser ist als eine erneute Behandlung mit dem anfänglich benutzten Chemotherapieschema.

2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Topotecan Hospira beachten?

Topotecan Hospira darf nicht angewendet werden,

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

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, muss Ihr Arzt wissen:

- ob Sie an irgendwelchen Problemen mit der Niere oder der Leber leiden. Ihre Dosis an Topotecan Hospira muss dann möglicherweise angepasst werden.
- wenn Sie schwanger sind oder planen schwanger zu werden. Siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten.

- wenn Sie planen ein Kind zu zeugen. Siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.

Anwendung von Topotecan Hospira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Denken Sie daran Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie beginnen, irgendein anderes Arzneimittel einzunehmen, während Sie mit Topotecan Hospira behandelt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Topotecan Hospira wird für schwangere Frauen nicht empfohlen. Es kann ein Kind, das vor, während oder kurz nach der Behandlung empfangen wurde, schädigen. Während der Behandlung mit Topotecan Hospira sowie für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung sollten Sie zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat. Versuchen Sie nicht, schwanger zu werden, bevor Ihr Arzt Ihnen mitteilt, dass dies unbedenklich ist.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Topotecan Hospira sowie für 3 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden und kein Kind zu zeugen. Männliche Patienten mit Kinderwunsch sollten Ihren Arzt um Rat zur Familienplanung und zu Behandlungsmöglichkeiten fragen. Sollte Ihre Partnerin während der Behandlung schwanger werden, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Während der Behandlung mit Topotecan **dürfen Sie nicht** stillen. Mit dem Stillen sollten Sie erst wieder beginnen, wenn Ihr Arzt Ihnen mitteilt, dass kein Risiko mehr besteht.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Topotecan Hospira kann müde machen. Wenn Sie sich müde oder kraftlos fühlen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Topotecan Hospira enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn Ihr Arzt zur Verdünnung von Topotecan Hospira eine Kochsalzlösung verwendet, ist die erhaltene Menge an Natrium größer.

3. Wie ist Topotecan Hospira anzuwenden?

Die Dosis an Topotecan, die Ihnen verabreicht wird, wird von Ihrem Arzt berechnet und richtet sich nach:

- Ihrer Körpergröße (Körperoberfläche, in Quadratmetern gemessen)
- Ihren Blutwerten, die vor Behandlungsbeginn bestimmt werden
- der zu behandelnden Krankheit.

Die übliche Dosis beträgt

- **für Eierstock- oder kleinzellige Lungentumore:** 1,5 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag. Sie erhalten die Behandlung einmal täglich über 5 Tage. Dieses Behandlungsschema wird üblicherweise alle 3 Wochen wiederholt.
- **für Gebärmutterhalstumore:** 0,75 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche pro Tag. Sie erhalten die Behandlung einmal täglich über 3 Tage. Dieses Behandlungsschema wird üblicherweise alle 3 Wochen wiederholt.

Zur Behandlung von Gebärmutterhalstumoren wird Topotecan Hospira mit einem anderen Arzneimittel namens Cisplatin kombiniert. Ihr Arzt wird die genaue Dosis an Cisplatin bestimmen.

Das Behandlungsschema kann sich in Abhängigkeit vom Ergebnis der regelmäßigen Blutuntersuchungen ändern.

Wie wird Topotecan Hospira verabreicht?

Der Arzt oder eine Krankenschwester wird Ihnen Topotecan Hospira in Form einer Infusion in Ihren Arm über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten verabreichen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen: Informieren Sie Ihren Arzt.

Diese **sehr häufigen** Nebenwirkungen können **mehr als 1 von 10** mit Topotecan Hospira **Behandelten** betreffen:

- **Anzeichen einer Infektion:** Topotecan Hospira kann die Zahl weißer Blutkörperchen verringern und damit Ihre Widerstandsfähigkeit gegen Infektion schwächen. Dies kann sogar lebensbedrohlich werden. Anzeichen können sein:
 - Fieber
 - ernsthafte Verschlechterung Ihres Allgemeinzustandes
 - Örtlich begrenzte Symptome wie Hals-/Rachenentzündungen oder Probleme beim Wasserlassen (zum Beispiel Brennen beim Wasserlassen, das Symptom einer Harnwegsinfektion sein kann).
- Gelegentlich können **starke Bauchschmerzen, Fieber und möglicherweise Durchfall (selten blutig)** Anzeichen einer Darmentzündung (*Kolitis*) sein.
- Diese **seltene** Nebenwirkung kann **bis zu 1 von 1.000** mit Topotecan Hospira **Behandelten** betreffen: **Lungenentzündung** (*interstitielle Lungenerkrankung*): Sie haben ein erhöhtes Risiko, wenn Sie bereits an einer Lungenerkrankung leiden, sich einer Bestrahlung der Lunge unterzogen haben, oder vor kurzem Arzneimittel, die die Lunge schädigen können, eingenommen haben. Mögliche Anzeichen können sein:
 - Atembeschwerden
 - Husten
 - Fieber.

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn eines dieser Anzeichen, die auf diese Erkrankungen hinweisen können, bei Ihnen auftritt, da eine Krankenhauseinweisung notwendig sein kann.

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10** mit Topotecan Hospira **Behandelten** betreffen:

- Allgemeines Schwächegefühl und Müdigkeit (vorübergehende *Blutarmut*). In einigen Fällen können Sie deshalb eine Bluttransfusion benötigen
- Ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen, die durch eine Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen verursacht werden. Dies kann auch bei relativ kleinen Verletzungen wie kleinen Schnittverletzungen zu schwereren Blutungen führen. In seltenen Fällen kann es zu noch schwereren Blutungen (*Blutsturz*) führen. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Möglichkeiten zur Verringerung des Risikos von Blutungen sprechen
- Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit (*Anorexie*); Müdigkeit; Schwäche
- Krankheitsgefühl (*Übelkeit*), Kranksein (*Erbrechen*), Durchfall; Magenschmerzen; Verstopfung
- Entzündungen und Geschwüre der Mundschleimhaut, der Zunge oder des Zahnfleisches
- Erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*)

- Haarausfall

Häufige Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 10 mit Topotecan Hospira Behandelten betreffen:

- Allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschlag)
- Gelbfärbung der Haut
- Unwohlsein
- Juckreiz.

Seltene Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 1.000 mit Topotecan Hospira Behandelten betreffen):

- Schwere allergische oder *anaphylaktische* Reaktionen
- Schwellungen infolge von Flüssigkeitsansammlung (*Angioödem*)
- Leichte Schmerzen und Entzündungen an der Injektionsstelle
- Juckender Hautausschlag (oder *Nesselsucht*)

Nebenwirkungen, deren Häufigkeit nicht bekannt ist

Die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Ereignisse aus Spontanberichten, deren Häufigkeit auf Basis der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann):

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

Für Patienten, die wegen Gebärmutterhalskrebs behandelt werden, können Sie auch Nebenwirkungen durch das andere Arzneimittel (Cisplatin), das Ihnen gemeinsam mit Topotecan Hospira verabreicht wird, erleiden. Diese Nebenwirkungen sind in der Gebrauchsinformation zu Cisplatin beschrieben.

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Topotecan Hospira aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Topotecan Hospira nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

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

Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nach dem Öffnen sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, kann Topotecan Hospira auch innerhalb von 24 Stunden verwendet werden, wenn es im Kühlschrank (vor Licht geschützt) oder bei Raumtemperatur (Tageslicht) gelagert wurde.

Falls sichtbare Partikel beobachtet werden, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Topotecan Hospira enthält

Der Wirkstoff in Topotecan Hospira ist Topotecan (als Hydrochlorid). 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Topotecan (als Hydrochlorid). Jede Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat enthält 4 mg Topotecan (als Hydrochlorid).

Die sonstigen Bestandteile sind: Weinsäure (E334), Wasser für Injektionszwecke und Salzsäure 36 % (E507) oder Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes der Lösung).

Wie Topotecan Hospira aussieht und Inhalt der Packung

Topotecan ist ein klares, gelbes oder gelb-grünes Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, erhältlich in klaren Glas-Durchstechflaschen mit jeweils 4 ml Konzentrat. Topotecan Hospira ist in zwei Packungsgrößen zu 1 oder 5 Durchstechflaschen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt genehmigt im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Lagerung, Anwendung, Handhabung & Beseitigung von Topotecan Hospira

Lagerung

Ungeöffnete Durchstechflasche: Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Gebrauch

Für umfassende Informationen siehe Fachinformation.

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor Anwendung am Patienten auf eine Endkonzentration von 25 - 50 Mikrogramm/ml verdünnt werden. Die zulässigen Verdünnungsmittel für das Konzentrat sind isotonische Natriumchlorid-Lösung für Injektionszwecke oder 5 %ige Glucose-Lösung (50 mg/ml) für Injektionszwecke. Zur weiteren Verdünnung der Infusionslösung muss ein aseptisches Verfahren verwendet werden.

Arzneimittel zur parenteralen Anwendung sollten vor Verwendung visuell auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Topotecan Hospira ist eine gelbe/gelbgrüne Lösung.

Vor Verabreichung des ersten Zyklus von Topotecan muss sichergestellt sein, dass die Patienten einen Granulozyten-Basiswert von $\geq 1,5 \times 10^9/l$, eine Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ und einen Hämoglobinwert von $\geq 9 \text{ g/dl}$ (nach Transfusion, falls notwendig) haben. Neutropenie und Thrombozytopenie müssen beobachtet werden. Für weitere Informationen siehe Fachinformation.

Dosierung: Eierstock- und kleinzelliges Lungenkarzinom

Initialdosis: 1,5 mg/m² Körperoberfläche/Tag, verabreicht als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten an 5 aufeinander folgenden Tagen, mit einer Pause von 3 Wochen zwischen den einzelnen Behandlungszyklen.

Folgedosierung: Topotecan darf solange nicht wieder verabreicht werden, bis die Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 1 \times 10^9/l$, die Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ und der Hämoglobinwert $\geq 9 \text{ g/dl}$ (nach Transfusion, falls notwendig) erreicht hat.

Dosierung: Gebärmutterhalskarzinom

Initialdosis: 0,75 mg/m²/Tag, verabreicht als 30-minütige intravenöse Infusion täglich an den Tagen 1, 2 und 3. Cisplatin wird als intravenöse Infusion verabreicht mit einer Dosierung von 50 mg/m²/Tag an Tag 1 nach der Topotecan Dosis. Dieses Behandlungsschema wird alle 21 Tage für 6 Therapiekurse oder bis zu einem progredienten Krankheitsverlauf wiederholt.

Folgedosierung: Topotecan darf solange nicht wieder verabreicht werden, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ist, die Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ und der Hämoglobinwert $\geq 9 \text{ g/dl}$ (nach Transfusion wenn notwendig) erreicht hat.

Dosierung: Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass die Dosierung bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion verringert werden muss. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Dosierung: Kinder und Jugendliche

Es sind nur begrenzte Daten verfügbar. Die Anwendung wird nicht empfohlen.

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 Stunden bei 25 C bei Tageslicht und bei 2°C - 8°C unter Lichtschutz nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise

24 Stunden bei 2°C - 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Handhabung und Entsorgung

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

- Die Mitarbeiter sind in der Herstellung, Anwendung und Entsorgung von Zytostatika zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal muss bei der Rekonstitution des Arzneimittels geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Alle Gegenstände, die bei der Herstellung, zur Verabreichung und zur Reinigung des Arzneimittels 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. Bleibt die Reizung bestehen, ist ein Arzt aufzusuchen.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.