

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Topotecan medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, gelbliche 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 rezidiertem 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 AnwendungArt der Anwendung

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

Topotecan muss vor Gebrauch verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

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

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

Ovarial- und kleinzelliges LungenkarzinomAnfangsdosierung

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 Behandlungs-

zyklus und dem Beginn des nächsten sollten drei Wochen liegen. Bei guter Verträglichkeit kann die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Dosierung bei Folgebehandlungen

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

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

Falls eine Dosisreduktion gewählt wird, sollte bei Patienten, die sieben Tage oder länger an einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl weniger als $0,5 \times 10^9/l$) 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 reduziert werden (oder, falls erforderlich, weiter auf 1,0 mg/m²/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 mg/m² herabgesetzt worden war und eine weitere Dosisreduzierung erforderlich gewesen wäre, um Nebenwirkungen unter Kontrolle zu bringen.

ZervixkarzinomAnfangsdosierung

Die empfohlene Dosis an Topotecan beträgt 0,75 mg/m²/Tag, verabreicht als 30-minütige intravenöse Infusion 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 ≥ 9 g/dl (gegebenenfalls nach Transfusion) betragen.

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

Falls eine Dosisreduktion gewählt wird, sollte bei Patienten, die sieben Tage oder länger an einer schweren Neutropenie (Neutrophilenzahl weniger als $0,5 \times 10^9/l$) 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 Behand-

lungszyklen 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.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter NierenfunktionMonotherapie (Ovarial- und kleinzelliges Lungenkarzinom)

Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 20 ml/min liegen keine ausreichenden Daten vor. Aus den begrenzten Daten geht hervor, dass die Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion verringert werden sollte. In der Monotherapie mit Topotecan beträgt die empfohlene Dosis für Patienten mit Ovarial- oder kleinzelligem Lungenkarzinom und einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 39 ml/min 0,75 mg/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 $\leq 1,5$ 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).

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 $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozytenzahl von $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Topotecan medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

medac

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 (ILD), 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 (ILD) 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 Tumorbildungen, 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 einer klinischen Studie 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 4.3). Obwohl nicht bekannt ist, ob Topotecan beim Menschen in die Muttermilch übergeht, sollte vor Therapiebeginn abgestillt werden.

Fertilität

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

lichen 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 Müdigkeit und Asthenie anhalten.

4.8 Nebenwirkungen

Die in Dosisfindungsstudien an 523 Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom und 631 Patientinnen und Patienten mit rezidiertem 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 ($\geq 1/100$ bis < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$ bis < 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 abfallendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Febrile Neutropenie, Neutropenie (siehe auch „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie

Häufig: Panzytopenie

Nicht bekannt: schwere Blutungen (verbunden mit Thrombozytopenie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-
raums und Mediastinums

Selten: Interstitielle Lungenerkrankung (einige Fälle mit tödlichem Verlauf)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, 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 Unterhaut-
zellgewebes

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 Beschwer-
den am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber, Asthenie, Müdigkeit

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

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

Nicht-hämatologisch

Die am häufigsten berichteten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren gastro-intestinaler 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 Müdigkeit und bei 16 % Asthenie beobachtet. Die Häufigkeit schwerer Fälle (3. oder 4. Grades) von Müdigkeit 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, 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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

Rezidiertes Ovarialkarzinom

In einer Vergleichsstudie von Topotecan mit Paclitaxel an Patientinnen, die eine platinhaltige Chemotherapie zur Behandlung eines Ovarialkarzinoms erhalten hatten (n = 112 beziehungsweise n = 114), betrugen die Ansprechraten (95 % KI) 20,5 % (13 %, 28 %) gegenüber 14 % (8 %, 20 %) und die mediane Zeit bis zur Progression 19 Wochen gegenüber 15 Wochen (Relatives Risiko Topotecan/Paclitaxel: 0,7 [0,6, 1,0]) für Topotecan beziehungsweise Paclitaxel. Die mediane Überlebenszeit betrug 62 Wochen nach Topotecan gegenüber 53 Wochen nach Paclitaxel (Relatives Risiko Topotecan/Paclitaxel: 0,9 [0,6, 1,3]).

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

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

Eine ergänzende retrospektive Analyse wurde auf Basis der Daten von 523 Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom durchgeführt. Insgesamt wurden 87 komplette und partielle Remissionen beobachtet, von denen 13 während der Zyklen 5 und 6 auftraten, und 3 danach. Von den Patientinnen, 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.

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 sensitivem SCLC in der Selbsteinschätzung der Symptome durch die Patienten mittels einer unverblindeten Bewertungsskala in jeder der zwei Studien verbunden.

Siehe Tabelle 1

In einer weiteren randomisierten Phase-III-Studie, in der intravenös verabreichtes Topotecan mit Cyclophosphamid, Adriamycin (Doxorubicin) und Vincristin (CAV, ACO) bei Patienten mit rezidiertem sensitivem kleinzelligem 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 Ansprechrate im gesamten Studienprogramm in der Indikation kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) (n = 480) betrug 20,2 % bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung, die sensitiv gegenüber der Primärtherapie gewesen waren. Die mediane Überlebenszeit lag bei 30,3 Wochen (95 % KI: 27,6; 33,4).

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

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 rezidiertem 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]).

Siehe Tabelle 2

Bei Patientinnen (n = 39) mit einem Rezidiv innerhalb von 180 Tagen nach Radio-Chemo-

motherapie 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

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.

Tabelle 2. Ergebnisse der Studie GOG-0179

Intent-To-Treat-Population		
	Cisplatin 50 mg/m ² Tag 1 alle 21 Tage	Cisplatin 50 mg/m ² Tag 1 + Topotecan 0,75 mg/ m ² 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)	

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 pädiatrischen Patienten mit rezidivierten oder refraktären soliden Tumoren war ähnlich dem historisch bei erwachsenen Patienten beobachtetem. In dieser Studie erhielten sechshundvierzig (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 dosislimitierenden 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 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.

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

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

Die Gesamt-Wiederfindungsrate an Arzneimittel-bezogenem Material nach fünfägiger 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 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 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

Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Haltbarkeit

Durchstechflaschen
3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses
Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 48 Stunden bei 2 °C–8 °C oder bei Raumtemperatur nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, das Behältnis wurde so angebrochen, dass das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination ausgeschlossen ist. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich.

Haltbarkeit nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Infusionslösung
Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 96 Stunden bei 2 °C–8 °C und für 48 Stunden bei Raumtemperatur 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 norma-

Topotecan medac 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

medac

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 mg/1 ml Topotecan medac ist in 2R (2 ml) Typ I Klarglas-Durchstechflaschen erhältlich, die mit einem fluorpolymerbeschichteten Bromobutylkautschuk-Stopfen und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium verschlossen sind.

1 mg/1 ml Topotecan medac ist in Packungen zu 1 Durchstechflasche oder 5 Durchstechflaschen erhältlich.

2 mg/2 ml Topotecan medac ist in 6R (kurz) (6 ml) Typ I Klarglas-Durchstechflaschen erhältlich, die mit einem fluorpolymerbeschichteten Bromobutylkautschuk-Stopfen und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium verschlossen sind.

2 mg/2 ml Topotecan medac ist in Packungen zu 1 Durchstechflasche oder 5 Durchstechflaschen erhältlich.

4 mg/4 ml Topotecan medac ist in 6R (6 ml) Typ I Klarglas-Durchstechflaschen erhältlich, die mit einem fluorpolymerbeschichteten Bromobutylkautschuk-Stopfen und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium verschlossen sind.

4 mg/4 ml Topotecan medac ist in Packungen zu 1 Durchstechflasche oder 5 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine weitere Verdünnung der entsprechenden Menge an Konzentrat ist, entweder mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 % (G/V)) Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 % (G/V)) Injektionslösung, bis zu einer Endkonzentration von 25 bis 50 Mikrogramm/ml erforderlich.

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

- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuscheiden.
- Das Personal sollte beim Umgang mit dem Arzneimittel 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. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.
- Bei versehentlichem Haut- oder Augenkontakt ist sofort mit viel Wasser zu spülen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel.: +49 (0)4103 8006-0
Fax: +49 (0)4103 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

79504.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

01/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt