

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Accord 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).

Yksi 1 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).
Yksi 4 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 4 mg topotekaania (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten.

Kirkas, keltainen liuos, jossa ei näy hiukkasia. Liuoksen pH-arvo on 1,5 – 2,5 ja osmolaarisuus 100 – 40 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilaille, joilla on

- metastasoitunut munasarjasyöpä, kun ensilinjan hoitovaihtoehto tai myöhempi hoito on epäonnistunut.
- relapsivaiheessa oleva pienisolainen keuhkosyöpä (SCLC) ja joilla ensilinjan hoitovaihtoehto ei tule kysymykseen uusintahoitona (ks. kohta 5.1).

Topotekaani yhdistettynä sisplatiiniin on tarkoitettu käytettäväksi kohdunkaulasyöpäpotilaille, joilla tauti on uusiutunut sädehoidon jälkeen ja kohdunkaulasyöpäpotilaille, joilla on asteen IV B tauti. Potilaat, jotka aikaisemmin ovat saaneet sisplatiinia, vaativat pitkäaikaisen hoitovapaan jakson, ennen kuin yhdistelmähoito voi tulla kysymykseen (ks. kohta 5.1.)

4.2 Annostus ja antotapa

Topotekaani tulee antaa syövän kemoterapiaan erikoistuneessa yksikössä. Topotekaania saa antaa vain syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 6.6).

Annostus

Kun topotekaania käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa, on huomioitava sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitetyt asiat.

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitojakson antoa on neutrofiiliarvon oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvon $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvon $\geq 9 \text{ g/dl}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä

Aloitusannos

Topotekaanin annossuositus on 1,5 mg/m² päivässä laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana päivittäin 5 päivän jaksoina 3 viikon välein hoitajakson alusta lukien. Jos siedettävyys on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Seuraavat annokset

Topotekaania saa antaa uudelleen vain, jos neutrofiliarvo on $\geq 1 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 9 \text{ g/dl}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Syövän hoidossa vakiintuneen käytännön mukaan neutropeniaa pyritään hallitsemaan joko antamalla topotekaania muiden lääkevalmisteiden kanssa (esim. G-CSF) tai pienentämällä annosta neutrofiilien määrän ylläpitämiseksi.

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea 0,25 mg/m²/vrk tasolle 1,25 mg/m²/vrk (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle 1,0 mg/m²/vrk).

Vastaavasti annoksia on pienennettävä, jos trombosyyttiarvo laskee alle $25 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa topotekaanihoito lopetettiin, kun annosta oli pienennetty 1,0 mg/m²:aan ja sitä olisi pitänyt pienentää edelleen haittavaikutusten hillitsemiseksi.

Kohdunkaulansyöpä

Aloitusannos

Topotekaanin suositeltu annos on 0,75 mg/m²/vrk annettuna 30 minuuttia kestävässä iv-infuusiona päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan iv-infuusiona päivänä 1 annostuksella 50 mg/m²/vrk ja topotekaanianannoksen jälkeen. Tätä hoito-ohjelmaa toistetaan 21 päivän välein 6 kertaa tai kunnes tauti progredioi.

Seuraavat annokset

Topotekaania ei pidä antaa uudestaan ellei neutrofiliarvo ole $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 9 \text{ g/dl}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Syövän hoidossa vakiintuneen käytännön mukaan neutropeniaa pyritään hallitsemaan joko antamalla topotekaania muiden lääkkeiden kanssa (esim. G-CSF) tai pienentämällä annosta neutrofiilien määrän ylläpitämiseksi.

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea 20 % tasolle 0,60 mg/m²/vrk seuraavien hoitajaksojen ajaksi (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle 0,45 mg/m²/vrk).

Annosta on pienennettävä samalla tavalla, jos trombosyyttiarvot laskevat alle $25 \times 10^9/l$.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Monoterapia (munasarjasyöpä ja pienisoluinen keuhkosyöpä).

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma on $< 20 \text{ ml/min}$). Topotekaanin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4). Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Kun kreatiinipuhdistuma on 20–39 ml/min, annossuositus on 0,75 mg/m²/vrk 5 peräkkäisenä päivänä munasarjasyövän ja pienisoluisen keuhkosyövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulansyöpä)

Kohdunkaulansyöpää käsittelevissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli $\leq 1,5$ mg/dl. Jos seerumin kreatiniiniarvot nousivat topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoiton aikana yli arvon 1,5 mg/dl, tutkimuksissa kehoitettiin noudattamaan sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitettyjä ohjeita sisplatiiniannoksen pienentämisestä/jatkamisesta. Jos sisplatiinilääkitys keskeytetään, niin hoidon jatkamisesta topotekaanimonoterapiana ei ole riittävästi kokemusta kohdunkaulansyövässä.

Maksan vajaatoiminta

Pieni määrä potilaita, joilla oli maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini 1,5-10 mg/dl), sai topotekaania laskimoon 1,5 mg/m²/vrk viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanimin puhdistumassa havaittiin vähenemistä. Tiedot eivät kuitenkaan riitä annostussuosituksen antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

Topotekaanimin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on kirroosista johtuva vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini ≥ 10 mg/dl). Topotekaanimin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Topotekaani on laimennettava edelleen ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Vaikea luuydinsuppressio ennen ensimmäisen hoitjakson aloittamista eli lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiarvo $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen toksisuus riippuu annoksesta, ja täydellinen verenkuvasta (trombosyyttiarvot mukaan lukien) on määritettävä säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, topotekaani voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota. Myelosuppression on raportoitu johtaneen sepsikseen, joista osa on ollut fataaleja (ks. kohta 4.8).

Topotekaanimin aiheuttama neutropenia voi johtaa neutropeeniseen koliittiin. Kuolemaan johtaneita neutropeenisiä koliittitapauksia on raportoitu topotekaanimin kliinisissä tutkimuksissa. Neutropeenisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla esiintyy kuumetta, neutropeniaa ja taudinkuvaan sopivaa vatsakipua.

Topotekaanimin käyttöön liittyen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta. Osa tapauksista on ollut kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.8). Taustalla olevat riskitekijät ovat olleet aikaisempi interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkofibroosi, keuhkosyöpä, rintakehään kohdistunut sädehoito ja pneumotoksisten lääkeaineiden ja/tai kasvutekijöiden käyttö. Potilaita tulee seurata interstitiaaliseen keuhkosairauteen viittaavien keuhko-oireiden varalta (esim. yskä, kuume, hengenahdistus ja/tai hypoksia) ja topotekaanimin hoito on lopetettava, jos interstitiaalinen keuhkosairaus todetaan.

Topotekaaniin ja topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombosytopenia. Tämä on huomiotava esim. potilailla, joilla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

Kuten voidaan odottaa, suorituskyvyltään heikoilla potilailla ($PS > 1$) on pienempi vasteprosentti ja enemmän komplikaatioita, esimerkiksi kuumetta, infektoita ja sepsistä (ks. kohta 4.8). Suorituskyvyn huolellinen arviointi on hoidon aikana tärkeää. Näin varmistaudutaan siitä, että potilaan suorituskyky ei ole huonontunut tasolle 3.

Kokemus topotekaanin käytöstä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai kirroosin aiheuttamassa vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini ≥ 10 mg/dl) on riittämätöntä. Topotekaanin käyttöä näille potilasryhmille ei suositella (ks. kohta 4.2).

Pieni osa maksainsuffisienssipotilaista (seerumin bilirubiini 1,5-10 mg/dl) sai $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanipuhdistuma väheni mutta tietoa on riittämättömästi suosituksen antamiseksi tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä interaktioita ihmisellä ei ole tutkittu *in vivo*.

Topotekaani ei estä ihmisellä P450-entsyymiä (katso kohta 5.2). Väestötutkimuksissa granisetronin, ondansetronin, morfiinin tai kortikosteroidien samanaikainen antaminen ei näyttänyt vaikuttavan merkittävästi kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) farmakokinetiikkaan, kun valmisteita annettiin laskimoon.

Kun topotekaania yhdistetään muihin kemoterapia-aineisiin, jokaisen lääkeaineen annosta on mahdollisesti vähennettävä siedettävyyden parantamiseksi. Kun topotekaani yhdistetään platinavalmisteisiin, on kuitenkin huomattava, että interaktio riippuu siitä, annetaanko platinavalmiste 1. vai 5. päivänä topotekaanianostelun aloittamisesta. Jos sisplatiinia tai karboplatiinia annetaan 1. päivänä topotekaanianostelun aloittamisesta, on annostusta vähennettävä enemmän jokaisen lääkeaineen kohdalla siedettävyyden parantamiseksi, verrattuna annostasoon, jota käytetään silloin, kun platinavalmiste annetaan 5. päivänä topotekaanianostelun aloittamisesta.

Kun topotekaania ($0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 5 peräkkäisenä päivänä) ja sisplatiinia ($60 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 1. päivänä) annettiin 13 munasarjasyöpöpotilaalle, havaittiin päivänä 5 pieni nousu AUC (12 %, $n = 9$) ja C^{max} (23 %, $n = 11$)- arvoissa. Havainnoilla ei arvella olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Topotekaanin on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemista topotekaanihoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan topotekaanihoidon päättymisestä.

Kuten kaikkien sytotoksisten solunsalpaajien kohdalla, topotekaania saavalle potilaalle on kerrottava, että hänen tai hänen kumppaninsa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Raskaus

Jos topotekaania käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi topotekaanihoidon aikana, potilasta on varoitettava mahdollisista sikiöön kohdistuvista haitoista.

Imetys

Topotekaani on kontraindisoitu imetysaikana (ks. kohta 4.3). Vaikka topotekaanin erittymisestä äidinmaitoon ei ole varmuutta, imetys on lopetettava, kun topotekaanihoito aloitetaan.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uroksen tai naaraan fertiiliteettiin (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet topotekaani on genotoksinen.

Vaikutuksetfertiiliteettiin, miehen fertiiliteetti mukaan lukien, ovat mahdollisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Autolla-ajokykyä ja koneiden käyttökykyä selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä tulee kuitenkin noudattaa varovaisuutta, jos väsymystä ja voimattomuutta esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Annoshakututkimuksiin osallistui 523 relapsivaiheen munasarjasyöpää sairastavaa potilasta ja 631 relapsivaiheen pienisoluista keuhkosityöpää sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa topotekaaninmonoterapia-annosta rajoittava toksisuus todettiin hematologiseksi. Toksisuus oli ennustettavissa ja korjautuva. Merkkejä kumulatiivisesta hematologisesta tai ei-hematologisesta toksisuudesta ei saatu.

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa kohdunkaulasyöpätutkimuksissa, topotekaanin turvallisuusprofiili todettiin yhtäpitäväksi topotekaanin monoterapian yhteydessä todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kun topotekaania annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa, on hematologinen kokonaistoksisuus pienempi verrattuna topotekaanin monoterapiaan, mutta suurempi verrattuna sisplatiinin monoterapiaan.

Haittavaikutuksia havaittiin lisää, kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa. Kyseiset haittavaikutukset eivät liittyneet topotekaaniin, sillä niitä havaitaan sisplatiinin monoterapiassa. Sisplatiinilla raportoidut haittavaikutukset on lueteltu sisplatiinin valmisteyhteenvedossa.

Topotekaanin monoterapian integroitu turvallisuustieto on esitetty alla:

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimitäin ja absoluuttisten frekvenssien mukaan (kaikki raportoidut tapahtumat). Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	
Hyvin yleiset	Infektiot
Yleiset	Sepsis ¹
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Kuumeinen neutropenia, neutropenia (ks. Ruoansulatuselimistö), trombositopenia, anemia, leukopenia
Yleiset	Pansytopenia
Tuntematon	Vaikea verenvuoto (liittyy trombositopeniaan)
Immuunijärjestelmä	
Yleiset	Yliherkkyysoireet, ihottuma mukaan lukien
Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria

Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), ummetus, vatsakipu ² ja limakalvotulehdus
Tuntematon	Maha-suolikanavan perforaatio
Maksa ja sappi	
Yleiset	Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudus	
Hyvin yleiset	Hiustenlähtö
Yleiset	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Kuume, voimattomuus, väsymys
Yleiset	Huonovointisuus
Hyvin harvinaiset	Ekstravasaatio ³
Tuntematon	Limakalvotulehdus
¹ Kuolemaan johtaneita sepsistapauksia on raportoitu topotekaanilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.4). ² Neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtava neutropeeninen koliitti mukaan lukien, on raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropenian komplikaationa (ks. kohta 4.4). ³ Reaktiot ovat olleet lieviä eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.	

Yllä olevia haittavaikutuksia saattaa ilmaantua korkeammalla frekvenssillä potilaille, joilla on huono suorituskyky (ks. kohta 4.4)

Alla luetellut hematologisiin ja ei-hematologisiin haittavaikutuksiin liittyvät frekvenssit edustavat niitä haittavaikutusraportteja, jotka tutkija on luokitellut topotekaaniin liittyviksi tai mahdollisesti liittyviksi.

Hematologiset

Neutropenia: Vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $<0,5 \times 10^9/l$) todettiin 1. hoitajakson aikana 55 prosentilla potilaista ja ≥ 7 päivää kestäväenä 20 prosentilla ja kaikkiaan 77 prosentilla potilaista (39 % hoitajaksoista). Vaikean neutropenian yhteydessä kuumetta tai infektiota oli 1. hoitajakson aikana 16 %:lla potilaista ja kaikkiaan 23 prosentilla potilaista (6 % hoitajaksoista). Vaikean neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 9 päivää ja mediaanikesto 7 päivää. Vaikea neutropenia kesti yli 7 päivää kaikkiaan 11 prosentissa hoitajaksoista. Kaikista kliinisissä tutkimuksissa hoidetusta potilaista (kehittyipä vaikea neutropenia tai ei) 11 prosentilla (4 % hoitajaksoista) ilmeni kuumetta ja 26 prosentilla (9 % hoitajaksoista) infektiota. Lisäksi 5 prosentille (1 % hoitajaksoista) kaikista hoidetuista potilaista kehittyi sepsis (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia: Vaikea trombosytopenia (trombosyyttiarvo $< 25 \times 10^9/l$) todettiin 25 prosentilla potilaista (8 % hoitajaksoista) ja kohtalainen (trombosyyttiarvo $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$) 25 prosentilla potilaista (15 % hoitajaksoista). Vaikean trombosytopenian kehittymisen mediaaniaika oli 15 päivää ja mediaanikesto 5 päivää. Trombosyyttisirtoja annettiin 4 prosentissa hoitajaksoista. Huomattavat trombosytopeniaan liittyvät jälkitaudit olivat satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia: Kohtalainen tai vaikea anemia ($Hb \leq 8 \text{ g/dl}$) todettiin 37 prosentilla potilaista (14 % hoitajaksoista). Punasolusirtoja annettiin 52 prosentille potilaista (21 % hoitajaksoista).

Muut kuin hematologiset vaikutukset

Usein ilmoitetut muut kuin hematologiset vaikutukset liittyivät maha-suolikanavaan, kuten pahoinvointi (52 %), oksentelu (32 %), ripuli (18 %), ummetus (9 %) ja limakalvotulehdus (14 %). Vaikea-asteista (aste 3 tai 4) pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja limakalvotulehdusta esiintyi vastaavasti 4, 3, 2 ja 1 prosentilla.

Lievää vatsakipua raportoitiin 4 prosentilla potilaista.

Väsymystä havaittiin noin 25 prosentilla potilaista ja voimattomuutta noin 16 prosentilla potilaista topotekaanihoidon aikana. Voimakasta (aste 3 tai 4) väsymystä ja voimattomuutta esiintyi kumpaakin 3 prosentilla.

Täydellinen tai huomattava hiustenlähtö todettiin 30 prosentilla potilaista ja osittaista hiustenlähtöä 15 prosentilla potilaista.

Muita vaikeita topotekaaniin liittyviksi tai siihen todennäköisesti liittyviksi kirjattuja tapahtumia olivat ruokahaluttomuus (12 %), sairaudentunne (3 %) ja hyperbilirubinemia (1 %).

Yliherkkyysoireita, joita ovat olleet ihottuma, urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot, on ilmoitettu harvoin. Kliinisissä tutkimuksissa ihottumaa ilmoitettiin 4 prosentilla ja kutinaa 1,5 prosentilla kaikista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu potilailla i.v.-annostuksessa (jopa 10-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden) ja oraalissa annostuksessa (jopa 5-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden). Yliannostuksen jälkeen havaitut oireet ja löydökset olivat yhdenmukaiset topotekaaniin ei-toivottujen tapahtumien kanssa (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat luuydinsuppressio ja limakalvontulehdus. Lisäksi i.v.-yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kohonneita maksaentsyymiarvoja.

Topotekaaniin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Jatkohoito suunnitellaan kliinisen tilan mukaan tai kansallisen myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan, jos niitä on saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX17

Vaikutusmekanismi

Topotekaanin antituumorivaikutus perustuu topoisomeraasi-I:n estoon. Topoisomeraasi-I on kiinteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi-I:ta stabiloimalla entsyymin kovalenttikompleksiä ja säikeikseen auennutta DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaanin aikaansaama topoisomeraasi-I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin liittyviä yksittäisen DNA-säikeenkatkoksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Relapsivaiheessa oleva munasarjasyöpä

Topotekaanin (n = 112) ja paklitakselin (n = 114) vertailututkimuksessa aiemmin platinajohdoksiamunasarjasyövän hoitoon saaneilla potilailla vasteprocentti (95 % CI) oli topotekaanilla 20,5 % (13 %, 28 %) ja paklitakselilla 14 % (8 %, 20 %), ja mediaaninen aika ennen taudin progressiota topotekaanilla 19 viikkoa ja paklitakselilla 15 viikkoa (riskisuhde 0,7 [0,6, 1,0]). Mediaaninen kokonaiselossaoloaika oli topotekaanilla 62 viikkoa ja paklitakselilla 53 viikkoa (riskisuhde 0,9 [0,6, 1,3]).

Vasteprocentti koko munasarjasyöpäohjelmassa (n = 392, kaikki aiemmin sisplatiinia tai sisplatiinia japaaklitakselia saaneet) oli 16 %. Vasteen saavuttamiseen kuluvan ajan mediaani oli kliinisissä tutkimuksissa 7,6 - 11,6 viikkoa. Hoitoon reagoimattomilla tai kolmen kuukauden sisällä sisplatiinihoidosta relapsoituneilla (n = 86) vasteprocentti oli 10 %.

Näitä tietoja tulee arvioida turvallisuusprofiilin valossa kokonaisuudessaan, etenkin merkittävän hematologisen toksisuuden valossa (ks. kohta 4.8).

Retrospektiivinen lisäanalyysi tehtiin tiedoista, jotka koskevat 523 potilasta, joilla oli uusiutunut munasarjasyöpä. Kaikkiaan todettiin 87 täydellistä ja osittaista vastetta, ja näistä 13 tapahtui hoitajaksojen 5 ja 6 aikana ja 3 myöhemmin. Yli 6 hoitajaksoa saaneista potilaista 91 % vei tutkimuksen loppuun suunnitellun mukaisesti tai heitä hoidettiin sairauden etenemiseen asti, ja vain 3 % vetäytyi tutkimuksesta haittavaikutusten vuoksi.

Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä

Eräissä vertailevassa faasin III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalista topotekaania + parasta oireiden hallintaa (BSC)(n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen oireiden hallintaan (n = 70) potilailla, joille oli tullut relapsivaiheen hoidon jälkeen. Oireiden uudelleen ilmaantumiseen (TTP) ensivaiheen hoidon jälkeen kului 84 päivää (mediaaniarvo) oraalisella topotekaani + BSC -ryhmällä ja 90 päivää (mediaaniarvo) pelkällä BSC-ryhmällä. Näille potilaille iv kemoterapia ei tullut kysymykseen. Kokonaiselossaoloaika oli oraalisessa topotekaani + BSC -ryhmässä tilastollisesti merkittävästi parempi kuin pelkässä BSC-ryhmässä (Log-rank p = 0,0104). Oraalisen topotekaani + BSC -ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90) pelkään BSC-ryhmään verrattuna. Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli oraalinen topotekaani + BSC -ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % C.I. 18,3; 31,6) verrattuna 13,9 viikkoon BSC-ryhmässä (95 % C.I. 11,1; 18,6). P-arvo oli 0,0104.

Potilaiden oman arvion mukaan oireet olivat vähäisempiä topotekaani + BSC -ryhmässä. Potilaat raportoivat oireita täyttämällä ei-sokkoutettua arviointitaulukkoa.

Potilaille, jotka saivat relapsin ≥ 90 vuorokauden kuluttua yhden aikaisemman kemoterapiahoidon jälkeen, tehtiin yksi faasi 2 tutkimus (tutkimus 065) ja yksi faasi 3 tutkimus (tutkimus 396). Tutkimuksissa verrattiin oraalisen topotekaanin tehoa iv-topotekaaniin. (Ks. taulukko 1). Nämä raportit osoittavat, että oraalisella ja iv-topotekaanilla saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivistä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita täyttämällä ei-sokkoutettua arviointitaulukkoa.

Taulukko 1. Eloissaoloaika, vasteiden määrä ja aika taudin etenemiseen pienisolustakeuhkosyöpää sairastavilla potilailla oraalisen ja i.v. topotekaani-annon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	i.v. topotekaani	Oraalinen topotekaani	i.v. topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Keskimääräinen elossaoloaika (viikkoina)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95% CI)	(26,3, 40,9)	(21,1, 33,0)	(29,1, 42,4)	(31,0, 37,1)
Riskisuhde (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Vasteiden määrä (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95% CI)	(11,6, 34,5)	(5,3, 24,3)	(12,2, 24,4)	(15,3, 28,5)
Vastemäärien ero (95% CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Mediaaniaika taudin etenemiseen (viikkoina)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95% CI)	(8,3, 21,3)	(11,6, 18,3)	(9,7, 14,1)	(13,3, 18,9)
Riskisuhde (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä

CI = luottamusväli

Topotekaania iv annosteltuna on myös tutkittu eräässä satunnaistetussa faasi III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, doksorubiinin ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito.

Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluista keuhkosyöpää (SCLC).

Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %.

Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa ja 12,3 viikkoa vastaavasti). Eloissaoloaika (mediaaniarvo) oli 25,0 ja 24,7 viikkoa vastaavasti. Iv topotekaanin ja CAV:in eloonjäämisajan riskisuhde oli 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

Yhdistetyssä pienisoluisen keuhkosyövän tutkimusohjelmassa (n = 480) vaste topotekaanille oli 20,2 % potilailla, joilla oli relapsivaiheessa oleva ja ensivaiheen hoidolle herkkä tauti.

Eloonjäämisäika oli 30,3 viikkoa (mediaaniarvo, 95 % CI: 27,6; 33,4)

Refraktorista pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla (potilaat, jotka eivät reagoineet ensivaiheen hoitoon) topotekaanivaste oli 4,0 %.

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasi III tutkimuksessa (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179) topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n =

146)potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutunut tai IV B asteenkehokaulansyöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävä hyötykokonaiselossaoloajassa pelkkään sisplatiiniryhmään verrattuna, kun tulokset oli kontrolloituvälialaalyysien tiedoilla (log-rank p = 0,033).

Taulukko 2: Tutkimuksen GOG 0179 tulokset

ITT populaatio		
	Sisplatiini 50 mg/m² päivänä 1, 21. päivän välein	Sisplatiini 50 mg/m² päivänä 1 + topotekaani 0,75 mg/m² päivinä 1-3, 21. päivän välein
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaani (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log-rank p-arvo	0,033	
Potilaat, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet sisplatiini kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaani (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riskisuhde (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Potilaat, jotka olivat aikaisemmin saaneet sisplatiini kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n=72)	(n=69)
Mediaani (95 % CI)	5,9 (4,7, 8.8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän sisällä sisplatiinin kemosädehoidosta (n = 39) mediaani (95 % CI) elossaoloaika topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä oli 4,6 (2,6 - 6,1) kuukautta ja sisplatiiniryhmässä 4,5 (2,9 - 9,6) kuukautta. Riskisuhde (95 % CI) oli 1,15 (0,59 - 2,23). Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän jälkeen (n = 102) elossaoloaika oli topotekaani plus sisplatiiniryhmässä 9,9 (7,0 - 12,6) kuukautta ja sisplatiiniryhmässä 6,3 (4,9 - 9,5) kuukautta. Riskisuhde oli 0,75 (0,49 - 1,16).

Pediatriiset potilaat

Topotekaania tutkittiin myös lapsilla, mutta sen tehosta ja turvallisuudesta on vain rajoitetusti tietoa.

Avoimessa tutkimuksessa topotekaania annettiin lapsille (n = 108, ikä alle 16-vuotiaat), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia solideja tuumoreita. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m² annettuna 30 minuuttia kestäväna infuusiona viitenä päivänä ja toistettuna joka kolmas viikko ad yksi vuosi, vasteesta riippuen. Tuumorityypit olivat Ewingin sarkooma/primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rhabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettia todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktorinen solidituumori, topotekaaniin toksisuus oli samanlainen kuin historiallisesti aikuisilla potilailla. Tässä

tutkimuksessa 46 (43 %) potilasta sai G-CSF:ää 192 (42,1 %) hoitajakson ajan; 65 (60 %) potilasta sai veren punasolu-konsentraatteja 139 (30,5 %) hoitajakson ajan ja 50 (46 %) potilasta sai trombosyyttejä 159 (34,9 %) hoitajakson ajan. Farmakokineettisessä tutkimuksessa lapsipotilailla, joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita, myelosuppressiota pidettiin annostusta rajoittavana toksisuutena. Tässä tutkimuksessa G-CSFlääkitystä saaneilla lapsipotilailla korkein siedetty annostus oli 2,0 mg/m²/päivä. Ilman G-CSFlääkitystä korkein siedetty annostus oli 1,4 mg/m²/päivä (Ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Kun topotekaaia annettiin 0,5-1,5 mg/m²30 minuutin laskimoinfuusiona päivittäin viiden päivän ajan, sen plasmapuhdistuma osoittautui erittäin suureksi, 62 l/h (SD 22) vastaten noin 2/3maksaperfuusiosta. Topotekaanilla oli myös suuri jakautumistilavuus - noin 132 l (SD 57), ja suhteellisen lyhyt 2-3 tunnin puoliintumisaika. Farmakokineettisten parametrien vertailu ei viitannut farmakokineetiikan muutoksiin 5 päivän annostelun aikana. AUC-arvo kasvoi suurin piirtein suhteessa annokseen. Topotekaani kertyy elimistöön vähän tai ei ollenkaan päivittäisessä annostelussa. Toistuvassa annostelussa ei ole havaittu farmakokineettisiä muutoksia. Prekliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen valossa topotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäinen (35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

Biotransformaatio

Topotekaanin eliminaatiota ihmisellä on tutkittu vain osittain. Topotekaanin tärkein eliminaatiotie oli laktonirenkaan hydrolyysi, jolloin muodostuu avorenkainen karboksylaatti.

Topotekaanista < 10 % eliminoituu metaboloitumalla. Virtsaasta, plasmasta ja ulosteesta on löytynyt N-desmetyylimetaboliitti, jolla on solututkimuksessa osoitettu sama tai heikompi aktiiviteetti kuin topotekaanilla. Pääasiallisen metaboliitin/topotekaanin AUC suhde oli < 10 % sekä kokonaistopotekaanille että topotekaanilaktonille. Virtsaasta on todettu topotekaanin O-glukuronidaatiometaboliitti ja N-desmetyylimetaboliitti.

Eliminaatio

Viiden päivittäisen iv annoksen jälkeen topotekaaniin liittyviä yhdisteitä on löytynyt 71 – 76 % annoksesta. Virtsaan erittyi kokonaistopotekaanina noin 51 % ja N-desmetyylitopotekaanina 3 %. Ulosteen mukana poistui kokonaistopotekaaia 18 % ja N-desmetyylitopotekaanina 1,7 %. Kaiken kaikkiaan vähemmän kuin keskimäärin 7 % (vaihteluväli 4 – 9 %) topotekaanin liittyvistä yhdisteistä oli läsnä N-desmetyylimetaboliittina virtsassa ja ulosteessa. Topotekaani-O-glukuronidia ja N-desmetyylitopotekaani-O-glukuronidia oli virtsassa vähemmän kuin 2,0 %.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-desmetyloitunutta topotekaaia. Topotekaani ei estänyt ihmisen P450-entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ja CYP4A *in vitro*, eikä myöskään ihmisen sytosolientsyymejä, dihydropyrimidiiniä tai ksantiinioksidaasia.

Kun topotekaaia annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa (sisplatiinia päivänä 1, topotekaaia päivinä 1-5), topotekaanin puhdistuma pieneni päivänä 5 ensimmäiseen päivään verrattuna (19,1 l/h/m² verrattuna 21,3 l/h/m², n = 9) (Ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini 1,5-10 mg/dl) aleni noin

67 prosenttiin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Topotekaanin puoliintumisaika piteni noin 30 %, mutta jakautumistilavuudessa ei havaittu selvää muutosta. Kokonaistopotekaanin (aktiivinen jainaktiivinen muoto) plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa aleni vain noin 10 % kontrolliryhmään verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasmapuhdistuma munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma 41-60 ml/min) aleni noin 67 prosenttiin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Jakautumistilavuus pieneni hieman, jolloin puoliintumisaika piteni vain 14 %. Kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa topotekaanin plasmapuhdistuma aleni 34 prosenttiin kontrolliryhmän potilaiden arvosta. Keskimääräinen puoliintumisaika piteni 1,9 tunnista 4,9 tuntiin.

Ikä/paino

Väestötutkimuksessa useat tekijät, mm. ikä, paino ja askites, eivät vaikuttaneet merkittävästi kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) puhdistumaan.

Pediatriiset potilaat

Topotekaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa siten, että topotekaania annettiin 30 minuuttia kestäväenä infuusiona 5 päivän ajan. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 1,4 mg/m²–2,4 mg/m² lapsilla (2-12-vuotiaat, n = 18), nuorilla (12-16-vuotiaat, n = 9) ja nuorilla aikuisilla (16-21-vuotiaat, n = 9), joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 2,0 mg/m²–5,2 mg/m² lapsilla (n = 8), nuorilla (n = 3) ja nuorilla aikuisilla (n = 3), joilla oli leukemia. Näissä tutkimuksissa ei havaittu näkyviä eroja topotekaanin farmakokinetiikassa lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla oli solideja tuumoreita tai leukemiaa. Tiedot eivät kuitenkaan riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikutusmekanisminsa vuoksi topotekaanin on genotoksinen nisäkässoluille (hiiren lymfoomasolut ja ihmisen imusolut) *in vitro* ja hiiren luuydinsoluille *in vivo*. Topotekaanin osoitettiin myös aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta, kun sitä annettiin rotille ja kaniineille.

Toksisuutta selventävissä lisääntymistutkimuksissa rotilla topotekaanin ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden fertiiliteettiin. Naarasrotilla havaittiin kuitenkin super-ovulaatiota sekä hieman lisääntynyttä pre-implantaatiomenetyksiä.

Topotekaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Viinihappo (E 334)

Kloorivetyhappo (E 507) (pH:n säätämiseen)

Natriumhydroksidi (E 524) (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo

36 kuukautta.

Laimennettu liuos

Laimentamisen jälkeen liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu olevan 30 vuorokautta 25 °C:ssa normaaleissa valo-olosuhteissa ja 2-8 °C:ssa, kun se on suojattu valolta. Valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytyskäytön aikana ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla ja eivätkä tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistaminen/laimentaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Lääkevalmisteen laimentamisen jälkeiset säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Topotekaani 1 mg/ml, 1 ml on saatavana kullanuskeasta lasista (tyyppi I) valmistetuissa 2 ml:n injektiopulloissa, jotka on suljettu 13 mm:n flurotec-kumitulpalla ja sinetöity 13 mm:n alumiinisella vaaleansinisellä repäisysulkimella.

Topotekaani 1 mg/ml, 4 ml on saatavana kullanuskeasta lasista (tyyppi I) valmistetuissa 5 ml:n injektiopulloissa, jotka on suljettu 13 mm:n flurotec-kumitulpalla ja sinetöity 13 mm:n alumiinisella vaaleansinisellä repäisysulkimella.

Topotecan Accord on saatavissa pahvikotelossa, jossa on 1 tai 5 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Topotecan Accord on saatavana steriilinä konsentraattina, joka sisältää 1 mg topotekaania 1 ml:ssa liuosta ja 4 mg topotekaania 4 ml:ssa liuosta.

Parenteraaliset valmisteet on ennen antamista tarkistettava visuaalisesti, ettei niissä näy hiukkasia eivätkä ne ole värjäytyneet. Tämä lääkevalmiste on kirkas, keltainen liuos. Jos siinä näkyy hiukkasia, valmistetta ei saa antaa potilaalle. Ennen potilaalle antamista tarvittava määrä tätä liuosta laimennetaan edelleen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä lopulliseen pitoisuuteen 25 - 50 mikrogrammaa/ml.

Valmistetta on käsiteltävä ja se on hävitettävä syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaan:

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkevalmisteen saattaminen käyttövalmiiksi.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkevalmistetta.
- Liuoksia valmistettaessa on käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasv suojaus, suojalasit ja käsineet.
- Kaikki annostelu- ja puhdistustarvikkeet, mukaan lukien käsineet, hävitetään ongelmajätteenä, joka poltetaan korkeassa lämpötilassa.
- Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.
- Käyttämätön valmiste sekä valmistuksessa, laimennuksessa ja annossa käytetyt tarvikkeet on hävitettävä paikallisten sytotoksisten aineiden koskevien vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(S)

MT nr: 29558

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.05.2012 / 27.02.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2018