

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Ebewe 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).

Jokainen 1 ml:n injektiopullo sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).

Jokainen 3 ml:n injektiopullo sisältää 3 mg topotekaania (hydrokloridina).

Jokainen 4 ml:n injektiopullo sisältää 4 mg topotekaania (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas keltainen liuos, käytännössä vailla näkyviä hiukkasia.

pH 2,0–2,5

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilailla, joilla on:

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

Topotekaani yhdistettynä sisplatiiniin on tarkoitettu käytettäväksi kohdunkaulasyöpäpotilailla, joilla tauti on uusiutunut sädehoidon jälkeen ja kohdunkaulasyöpäpotilailla, 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 topotekaanihoitokuurin antoa on potilaan neutrofiliarvon oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvon $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvon ≥ 9 g/dl (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Munasarjasyöpä ja pienisoluinen keuhkasyöpä

Aloitussannos

Topotekaenin suositeltu annos on 1,5 mg kehon pinta-alan neliometriä (m^2) kohti vuorokaudessa annettuna 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon päivittäin viitenä peräkkäisenä päivänä. Kuuri

toistetaan kolmen viikon välein. Jos siedettävyyden on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Seuraavat annokset

Topotekaania saa antaa uudelleen vain, jos neutrofiiliarvo 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 (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ tasolle $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

Vastaavasti annoksia on pienennettävä, jos trombosyyttiarvo laskee alle $25 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa topotekaanihoito lopetettiin, jos annos oli pienennetty tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, ja sitä olisi pitänyt pienentää edelleen haittavaikutusten hillitsemiseksi.

Kohdunkaulan syöpä

Aloitusannos

Topotekaaniin suositeltu annos on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ annettuna 30 minuuttia kestävässä i.v.-infuusiona päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan i.v.-infuusiona päivänä 1 annostuksella $50 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, topotekaaniannoksen jälkeen. Tätä hoito-ohjelmaa toistetaan 21 päivän välein kuusi kertaa tai kunnes tauti progredioi.

Seuraavat annokset

Topotekaania ei pidä antaa uudelleen, ellei neutrofiiliarvo 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 (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) seitsemän päivän ajan tai pidempään tai vaikea kuumeeseen tai infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää 20 % tasolle $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ seuraavien hoitajaksojen ajaksi (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Monoterapia (munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä)

Topotekaaniin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 20 \text{ ml/min}$). Topotekaaniin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4). Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Kun kreatiniinipuhdistuma on $20\text{--}39 \text{ ml/min}$, annossuositus on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viitena peräkkäisenä päivänä munasarjasyövän tai pienisoluisen keuhkosyövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulan syöpä)

Kohdunkaulan syöpää koskevissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin ainoastaan potilailla, joiden seerumin kreatiiniini oli $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Jos seerumin kreatiiniiniarvo nousee topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoidon aikana yli arvon $1,5$

mg/dl, suositellaan noudatettavaksi sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitettyjä ohjeita sisplatiiniannoksen pienentämisestä/hoidon jatkamisesta. Jos sisplatiinilääkitys keskeytetään, hoidon jatkamisesta topotekaanimonoterapiana ei ole riittävästi kokemusta kohdunkaulan syövässä.

Maksan vajaatoiminta

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

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on kirroosista johtuva vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini ≥ 10 mg/dl). Topotekaanin 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

Topotecan Ebewe on laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai 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 verenkuva (trombosyyttiarvot mukaan lukien) on määritettävä säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Kuten muut sytotoksiset lääkkeet, topotekaanikin voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota. Sepsikseen johtanutta myelosuppressiota ja sepsiksestä johtuvia kuolemia on raportoitu topotekaanihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

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

Topotekaanin 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, keuhkosityöpä, rintakehään kohdistunut sädehoito ja pneumotoksisten aineiden ja/tai kasvutekijöiden käyttö. Potilaita tulee seurata interstitiaaliseen keuhkosairauteen viittaavien keuhko-oireiden varalta (esim. yskä, kuume, hengenahdistus ja/tai hypoksia) ja topotekaanihoito on lopetettava, jos interstitiaalinen keuhkosairaus todetaan.

Topotekaanin monoterapiaan ja topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombosytopenia. Tämä on huomioitava määrättäessä topotekaanin, esimerkiksi jos potilaalla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

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

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

Pieni osa maksainsuffiensiipotilaista (seerumin bilirubiini 1,5–10 mg/dl) sai 1,5 mg/m²/vrk topotekaania laskimoon viiden päivän kuurina kolmen viikon välein. Topotekaanipuhdistuma väheni. Kuitenkin tietoa on riittämättömästi annossuosituksen antamiseksi tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä *in vivo*-yhteisvaikutustutkimuksia ihmisellä ei ole tehty.

Topotekaanin ei estä ihmisellä P450-entsyymiä (ks. 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 topotekaanin yhdistetään platinavalmisteisiin, on kuitenkin huomattava, että interaktio riippuu siitä, annetaanko platinavalmiste 1. vai 5. päivänä topotekaaninannostelun aloittamisesta. Jos sisplatiinia tai karboplatiinia annetaan 1. päivänä topotekaaninannostelun aloittamisesta, on annostusta vähennettävä enemmän jokaisen lääkeaineen kohdalla siedettävyyden parantamiseksi, verrattuna annostasoon, jota käytetään silloin, kun platinavalmiste annetaan 5. päivänä topotekaaninannostelun aloittamisesta.

Kun topotekaania (0,75 mg/m²/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä) ja sisplatiinia (60 mg/m²/vrk 1. päivänä) annettiin 13 munasarjasyöpöpotilaalle, havaittiin 5. päivänä pieni nousu AUC (12 %, n = 9) ja C_{max} (23 %, n = 11) -arvoissa. Havainnoilla ei arvella olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Hedelmällisyys, 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, topotekaanin saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä topotekaanihoidon aikana.

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

Raskaus

Potilasta on varoitettava mahdollisista sikiöön kohdistuvista haitoista, jos topotekaanin käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi topotekaanihoidon aikana.

Imetys

Topotekaanin 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 fertiilitettiin (ks. kohta 5.3). Kuten muut sytotoksiset lääkkeet, topotekaanin on genotoksinen. Vaikutukset fertiilitettiin, miehen fertiilitettiin mukaan lukien, ovat mahdollisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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 pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa topotekaanin monoterapia-annosta rajoittava toksisuus todettiin hematologiseksi. Toksisuus oli ennustettavissa ja korjautuva. Merkkejä kumulatiivisesta hematologisesta tai ei-hematologisesta toksisuudesta ei havaittu.

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.

Haittatapahtumia havaittiin lisää, kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa: kyseiset tapahtumat eivät kuitenkaan liittyneet topotekaaniin, vaan niitä havaittiin sisplatiini-monoterapian yhteydessä. Sisplatiinin valmisteyhteenvedossa on täydellinen luettelo sisplatiinin käyttöön liittyvistä haittatapahtumista.

Yhtenäiset tiedot topotekaanin turvallisuudesta monoterapiana 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 ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Hyvin yleinen: Infektiot

Yleinen: Sepsis¹

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Kuumeinen neutropenia, neutropenia, (ks. ruoansulatuselimistö), trombosytopenia, anemia, leukopenia

Yleinen: Pansytopenia

Tuntematon: Vaikea verenvuoto (liittyy trombosytopeniaan)

Immuunijärjestelmä

Yleinen: Yliherkkyysoireita, ihottuma mukaan lukien

Harvinainen: Anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: Ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: Interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi, oksentelu, ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), ummetus, vatsakipu², limakalvotulehdus

Tuntematon: Maha-suolikanavan perforaatio

Maksa ja sappi

Yleinen: Hyperbilirubinemia

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: Hiustenlähtö

Yleinen: Kutina

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Kuume, voimattomuus, väsymys

Yleinen: Sairaudentunne

Hyvin harvinainen: Ekstravasaatio³

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 häiritsevyyksiä saattaa ilmaantua yleisemmin potilailla, joilla on heikentynyt suorituskyky (ks. kohta 4.4).

Alla luetellut hematologisten ja ei-hematologisten häiritsevyyksien esiintymistiheydet edustavat häiritsevyyksien raportteja, joiden katsotaan liittyvän/mahdollisesti liittyvän topotekaanihoitoon.

Hematologiset häiritsevyykset

Neutropenia

Vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) todettiin 1. hoitokuurin aikana 55 %:lla potilaista, \geq seitsemän päivää kestäväenä 20 %:lla ja kaikkiaan 77 %:lla potilaista (39 % hoitokuureista).

Vaikeaan neutropeniaan liittyvää kuumetta tai infektiota esiintyi 16 %:lla potilaista 1. hoitokuurin aikana ja kaikkiaan 23 %:lla potilaista (6 % hoitokuureista). Mediaaniaika vaikean neutropenian kehittymiseen yhdeksän päivää ja sen mediaanikesto seitsemän päivää. Vaikea neutropenia kesti yli seitsemän päivää kaikkiaan 11 %:ssa hoitokuureista.

Kaikista kliinisissä tutkimuksissa hoidetuista potilaista (kehittyipä vaikea neutropenia tai ei) 11 %:lle (4 % hoitokuureista) kehittyi kuume ja 26 %:lle (9 % hoitokuureista) infektiota. Lisäksi 5 %:lle (1 % hoitokuureista) kaikista hoidetuista potilaista kehittyi sepsis (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia

Vaikeaa trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo $< 25 \times 10^9/l$) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitokuureista) ja keskivaikeaa trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo $25,0-50,0 \times 10^9/l$) 25 %:lla potilaista (15 % hoitokuureista). Mediaaniaika vaikean trombosytopenian kehittymiseen oli 15 päivää ja sen mediaanikesto viisi päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 %:ssa hoitokuureista. Huomattavat trombosytopeniaan liittyvät jälkitaudit olivat satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia

Keskivaikeaa tai vaikeaa anemiaa ($Hb \leq 8,0$ g/dl) todettiin 37 %:lla potilaista (14 % hoitokuureista). Punasolusiirtoja annettiin 52 %:lle potilaista (21 % hoitokuureista).

Ei-hematologiset häiritsevyykset

Useimmin raportoidut ei-hematologiset vaikutukset liittyivät ruoansulatuskanavaan, kuten esim. pahoinvointi (52 %), oksentelu (32 %), ripuli (18 %), ummetus (9 %) ja limakalvotulehdus (14 %). Vaikea-asteista (aste 3 tai 4) pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja limakalvotulehdistä ilmaantui vastaavasti 4, 3, 2 ja 1 %:lla.

Lievää vatsakipua raportoitiin 4 %:lla potilaista.

Väsymystä havaittiin noin 25 %:lla topotekaania saavista potilaista ja voimattomuutta noin 16 %:lla. Vaikeaa (aste 3 tai 4) väsymystä ja voimattomuutta ilmaantui kumpaakin 3 %:lla.

Täydellistä tai huomattavaa hiustenlähtöä havaittiin 30 %:lla potilaista ja osittaista hiustenlähtöä 15 %:lla potilaista.

Muita vakavia tapahtumia, jotka kirjattiin topotekaanihoitoon liittyviksi tai siihen mahdollisesti liittyviksi olivat ruokahaluttomuus (12 %), huonovointisuus (3 %) ja hyperbilirubinemia (1 %).

Yliherkkyysoireita, mukaan lukien ihottuma, urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot, on raportoitu harvoin. Kliinisissä tutkimuksissa ihottumaa raportoitiin 4 %:lla ja kutinaa 1,5 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Topotekaanin 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: muut antineoplastiset aineet, 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 kovalenttikompleksia ja säikeikseen auennutta DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaanin aikaansaama topoisomeraasi-I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin liittyviä yksittäisen DNA-säikeen katkoksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Relapsivaiheessa oleva munasarjasyöpä

Topotekaanin (n = 112) ja paklitakselin (n = 114) vertailututkimuksessa aiemmin platinajohdoksia munasarjasyövän hoitoon saaneilla potilailla vasteprosentti (95 % CI) oli topotekaanilla 20,5 % (13 %, 28 %) ja paklitakselilla 14 % (8 %, 20 %), ja mediaaniaika taudin etenemiseen topotekaanilla 19 viikkoa ja paklitakselilla 15 viikkoa (riskisuhde 0,7 [0,6; 1,0]). Kokonaiseloonjäämisen mediaani oli topotekaanilla 62 viikkoa ja paklitakselilla 53 viikkoa (riskisuhde 0,9 [0,6; 1,3]).

Vasteprosentti koko munasarjasyöpäohjelmassa (n = 392, kaikki aiemmin sisplatiinia tai sisplatiinia ja paklitakselia saaneet) oli 16 %. Mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli kliinisissä tutkimuksissa 7,6–11,6 viikkoa. Hoitoon reagoimattomilla tai kolmen kuukauden sisällä sisplatiinihoidosta relapsoituneilla (n = 186) vasteprosentti oli 10 %.

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

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

Relapsivaiheessa oleva pienisolainen keuhkosyöpä (SCLC)

Eräässä vertailevassa faasin III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalisen topotekaanin ja parhaan tukihoidon (BSC) yhdistelmää (n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen tukihoidon (n = 70) potilailla, joille oli tullut relapsi ensilinjan hoidon jälkeen [mediaaniaika oireiden uusiutumiseen (TTP) oli 84 päivää oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 90 päivää pelkkää BSC:tä saaneiden ryhmässä]. Näille potilaille laskimoon annettava uusintakemoterapia ei tullut kysymykseen. Kokonaiseloaika oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä (log-rank-p = 0,0104). Oraalista topotekaania + BSC:tä saaneiden ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90) pelkkää BSC:tä saaneiden ryhmään nähden. Eloaika (mediaaniarvo) oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa 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 = 0,0104).

Potilaiden ei-sokkoutettuun itsearviointiin perustuvat raportit oireista osoittivat oireiden jatkuvasti olevan vähäisempiä oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Potilaille, jotka saivat relapsin ≥ 90 vuorokauden kuluttua yhden aikaisemman kemoterapiahoidon jälkeen, tehtiin yksi faasin II tutkimus (tutkimus 065) ja yksi faasin III tutkimus (tutkimus 396). Tutkimuksissa verrattiin oraalisen topotekaanin tehoa i.v.-topotekaaniin (ks. Taulukko 1). Nämä raportit osoittavat, että oraalilla topotekaanilla ja i.v.-topotekaanilla saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivisistä pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita täyttämällä ei-sokkoutettua arviointitaulukkoa.

Taulukko 1. Eloojääminen, vaste ja aika taudin etenemiseen oraalista tai laskimonsisäistä topotekaanihoitoa saaneilla pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	i.v. -topotekaani	Oraalinen topotekaani	i.v. -topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Eloojäämisen mediaani (viikkoina)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)

	(95 % CI)			
Riskisuhde (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Vaste (%)	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)
Vasteen ero (%)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
(95 % CI)				
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 laskimoon (i.v.) annosteltuna on myös tutkittu eräässä satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluista keuhkosityöpää (SCLC). Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa topotekaaniryhmässä ja 12,3 viikkoa CAV-ryhmässä). Eloönjäämisen mediaani topotekaaniryhmässä oli 25,0 ja CAV-ryhmässä 24,7 viikkoa. Laskimonsisäisen topotekaanin ja CAV:in välinen riskisuhde liittyen eloonjäämiseen oli 1,04 (95 % CI: 0,78 – 1,40).

Yhdistetyssä pienisoluisen keuhkosityövän tutkimusohjelmassa (n = 480) vaste topotekaanille oli 20,2 % potilailla, joilla oli relapsivaiheessa oleva ja ensilinjan hoidolle sensitiivinen tauti. Eloosaoloaika oli 30,3 viikkoa (mediaaniarvo, 95 % CI: 27,6, 33,4).

Refraktaarista pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (potilaat, jotka eivät reagoineet ensilinjan hoitoon) topotekaanivaste oli 4,0 %.

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasin III tutkimuksessa (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179) topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n = 146) potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutuva tai IV B-asteen kohdunkaulansyöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaanin ja sisplatiinin hoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävä hyöty kokonaiseloonjäämisessä pelkkää sisplatiinihoitoa saavaan ryhmään verrattuna, kun tulokset oli tarkistettu välianalyysien tietojen perusteella (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
Eloönjääminen (kuukausina)	(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
Eloonjääminen (kuukausina)	(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
Eloonjääminen (kuukausina)	(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)	

Potilailla, joiden tauti uusiutui 180 päivän sisällä sisplatiinin kemosädehoidosta (n = 39) eloonjäämisen mediaani topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitohaarassa oli 4,6 (95 % CI: 2,6; 6,1) kuukautta ja sisplatiinihaarassa 4,5 kuukautta (95 % CI: 2,9; 9,6). Riskisuhde oli 1,15 (0,59; 2,23). Potilailla, joiden tauti uusiutui 180 päivän jälkeen (n = 102) eloonjäämisen mediaani topotekaani plus sisplatiinihaarassa oli 9,9 kuukautta (95 % CI: 7,0; 12,6) ja sisplatiinihaarassa 6,3 kuukautta (95 % CI: 4,9; 9,5). Riskisuhde oli 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatriset potilaat

Topotekaania tutkittiin myös pediatrisilla potilailla, mutta sen turvallisuudesta ja tehosta on saatavilla vain rajoitetusti tietoa.

Avoimessa tutkimuksessa topotekaania annettiin lapsille (n = 108, ikäryhmä: alle 16-vuotiaat, pikkulapset mukaan lukien), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia kiinteitä kasvaimia. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m² ja se annettiin 30 minuuttia kestävässä infuusiona viitenä päivänä ja toistettiin joka kolmas viikko yhden vuoden ajan vasteesta riippuen. Kasvaintyyppit olivat Ewingin sarkooma./primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rhabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettia todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Pediatrisilla potilailla, joilla oli uusiutuva ja refraktaarinen kiinteä kasvain, topotekaanin toksisuus oli samanlaista kuin aiemmin aikuispotilailta havaittu. Tässä tutkimuksessa 46 (43 %) potilasta sai G-CSF:ää 192 (42,1 %) hoitokuurin ajan; 65 (60 %) potilasta sai veren punasoluja 139 (30,5 %) hoitokuurin ajan ja 50 (46 %) potilasta sai trombosyyttejä 159 (34,9 %) hoitokuurin ajan. Farmakokineettisessä tutkimuksessa pediatrisilla potilailla, joilla oli refraktaarisia kiinteitä kasvaimia, myelosuppressiota pidettiin annostusta rajoittavana toksisuutena. Tässä tutkimuksessa G-CSF-lääkitystä saaneilla pediatrisilla potilailla korkein siedetty annos oli 2,0 mg/m²/vrk. Ilman G-CSF-lääkitystä korkein siedetty annos oli 1,4 mg/m²/vrk (ks. kohta 5.2).

5.2 FarmakokineetiikkaJakautuminen

Kun topotekaania annettiin 0,5–1,5 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiona päivittäin viitenä peräkkäisenä päivänä, sen plasmapuhdistuma osoittautui erittäin suureksi (62 l/h, SD 22) vastaten noin 2/3 maksaperfuusiosta. 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 topotekaaniin sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäinen (35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

Biotransformaatio

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

Topotekaaniin $< 10\%$ eliminoituu metaboloitumalla. Virtsasta, plasmasta ja ulosteesta on löytynyt N-desmetyylimetaboliitti, jolla on solututkimuksessa osoitettu sama tai heikompi aktiviteetti kuin topotekaaniin. Pääasiallisen metaboliitin / topotekaaniin AUC suhde oli $< 10\%$ sekä kokonaistopotekaaniin että topotekaaniin laktonin. Virtsasta on todettu topotekaaniin O-glukuronidaatiometaboliitti ja N-desmetyylimetaboliitti.

Eliminaatio

Viiden päivittäisen laskimoon annetun annoksen jälkeen topotekaaniin liittyviä yhdisteitä on löytynyt kaikkiaan 71–76 % annoksesta. Virtsaan erittyi kokonaistopotekaaniin noin 51 % ja N-desmetyylitopotekaaniin 3 %. Ulsteen mukana poistui kokonaistopotekaaniin 18 % ja N-desmetyylitopotekaaniin 1,7 %. Kaiken kaikkiaan vähemmän kuin keskimäärin 7 % (vaihteluväli 4–9 %) topotekaaniin liittyvistä aineksista oli läsnä N-desmetyylimetaboliittina virtsassa ja ulosteessa. Topotekaani-O-glukuronidia ja N-desmetyyli-topotekaani-O-glukuronidia oli virtsassa vähemmän kuin 2,0 %.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-desmetyloitunutta topotekaaniin. Topotekaaniin 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 topotekaaniin annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa (sisplatiiniin päivänä 1, topotekaaniin päivinä 1–5), topotekaaniin 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 %:iin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Topotekaaniin puoliintumisaika piteni noin 30 %, mutta jakautumistilavuudessa ei havaittu selvää muutosta. Kokonaistopotekaaniin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa aleni vain noin 10 % kontrolliryhmään verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Ikä/paino

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

Pediatriset potilaat

Topotekaaniin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa siten, että topotekaaniin annettiin 30 minuuttia kestävästä infuusiosta 5 peräkkäisenä päivänä. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 1,4–

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 refraktaarisia kiinteitä kasvaimia. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 2,0–5,2 mg/m² lapsilla (n = 8), nuorilla (n = 3) ja nuorilla aikuisilla (n = 3), joilla oli leukemia. Näissä tutkimuksissa ei havaittu näkyviä eroja topotekaanin farmakokinetikassa lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla oli kiinteitä kasvaimia 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.

Topotekaanilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutusta urosten eikä naaraiden fertiiliteettiin. Naarasrotilla havaittiin kuitenkin super-ovulaatiota sekä ennen alkion kiinnittymistä tapahtuvien alkiokuolemien lievää lisääntymistä.

Topotekaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Viinihappo
Kloorivetyhappo, laimea
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

Avaamattomat injektiopullot
30 kuukautta.

Liuksen stabiilius käyttövalmiiksi laimentamisen jälkeen

Käyttövalmiiksi laimennetun liuksen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina 7 päivän ajan, kun liuos laimennetaan pitoisuuteen 0,01–0,05 mg/ml joko 5-prosenttisellä glukosilla tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridilla ja sitä säilytetään lämpötilassa, joka on 2 °C – 8 °C:n ja huoneenlämmön (20 °C – 25 °C) välillä.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullon ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu injektiopullo, jossa on harmaa kumitulppa ja muovisella irtinapsautettavalla (flip-off) korkilla varustettu alumiinisuljin. Injektiopullot toimitetaan joko muovisen suojapakkauksen (ONCO-SAFE) kanssa tai ilman, ja ne on sinetöity puristetulla alumiinisinetillä.

Pakkauskoot:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml

1 x 3 ml, 5 x 3 ml, 10 x 3 ml

1 x 4 ml, 5 x 4 ml, 10 x 4 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkastus ennen käyttöä

Kuten kaikki parenteraaliset lääkevalmisteet, Topotecan Ebewe:kin on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten suhteen. Älä käytä Topotecan Ebewe:ää, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Laimennusohjeet

Laimennettava ennen käyttöä.

Sopiva määrä infuusiokonsentraattia, liuosta varten, laimennetaan edelleen joko 0,9-prosenttisella natriumkloridi-infuusionesteellä tai 5-prosenttisellä glukoosi-infuusionesteellä lopulliseen pitoisuuteen 10–50 mikrog/ml (0,01 mg/ml, 0,025 mg/ml ja 0,05 mg/ml).

Tarvittava määrä voidaan vetää suoraan injektiopullosta.

Potilaan tarvitsemaa annosta varten voidaan tarvita useampi kuin yksi injektiopullollinen. Riippuen potilaan tarvitsemasta annoksesta (ilmaistu milligrammoina), vedä vastaava määrä 1 mg/ml topotekaania sisältävää liuosta aseptisesti asianmukaisesta määrästä injektiopulloja mitta-asteikolla varustetuilla ruiskuilla. Esimerkiksi, 2,7 mg annokseen topotekaania tarvittaisiin 2,7 ml topotekaani-infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Ruiskuta tarvittava määrä konsentraattia 100 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 5-prosenttista glukoosiliuosta tai 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

Jos tarvittava topotekaaniannos on suurempi kuin 5 mg, käytä suurempaa määrää laimennetta, niin ettei topotekaaniin pitoisuus ylitä 0,05 mg/ml.

Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö käsin heiluttelemalla sitä edestakaisin.

Yleiset varotoimet

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

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen laimentaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Henkilökunnan on liuoksia valmistettaessa käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluvat kasv suojaus, suojalasit ja käsineet.
- Kaikki annostelu- ja puhdistustarvikkeet, mukaan lukien käsineet, pannaan ongelmajättesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Nestemäisen jätteen voi huuhdella viemäriin runsaalla vedellä. Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestraße 11
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27823

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.09.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.03.2018