

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Topotecan Ebewe 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

topotekaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Topotecan Ebewe on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Topotecan Ebeweä
3. Miten Topotecan Ebeweä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Topotecan Ebewen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Topotecan Ebewe on ja mihin sitä käytetään

Topotecan Ebewe auttaa tuhoamaan kasvaimia. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa lääkkeen sinulle laskimoinfuusiona sairaalassa.

Topotecan Ebeweä käytetään:

- **munasarjasyövän tai pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon** silloin, kun tauti on uusiutunut aikaisemman kemoterapian jälkeen.
- **pitkälle edenneen kohdunkaulan syövän hoitoon**, kun leikkaus tai sädehoito ei ole mahdollinen. Kohdunkaulan syövässä Topotecan Ebeweä annetaan yhdessä toisen lääkkeen kanssa, jonka nimi on sislatiini.

Lääkäri päättää yhdessä kanssasi, onko Topotecan Ebewe -hoito parempi sinulle vai tuleeko sinun jatkaa aiempaa hoitoasi.

Topotekaania, jota Topotecan Ebewe sisältää, voidaan joskus käyttää myös muiden kuin tässä pakkausselosteessa mainittujen sairauksien hoitoon. Kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai muulta terveydenhuollon ammattilaiselta tarvittaessa ja noudata aina heiltä saamiasi ohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Topotecan Ebeweä

Sinulle ei saa antaa Topotecan Ebeweä

- jos olet allerginen topotekaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät.
- jos verisolujen määrä on liian pieni. Lääkäri kertoo viimeisimmän verikokeesi perusteella, koskeeko tämä sinua.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, lääkärin tulee tietää:

- jos sinulla on munuais- tai maksavika, koska silloin Topotecan Ebewe -annosta on ehkä muutettava.
- jos olet raskaana tai jos suunnittelet raskautta. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys” jäljempänä.

- jos sinulla on aikomus tulla isäksi. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys” jäljempänä.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Muut lääkevalmisteet ja Topotecan Ebewe

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös kasvirohdosvalmisteita tai lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärille, jos aloitat jonkin muun lääkehoidon Topotecan Ebewe -hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Topotecan Ebeweä ei suositella raskaana oleville naisille. Topotecan Ebewe voi vahingoittaa lasta, jos hedelmöittyminen on tapahtunut ennen hoitoa, hoidon aikana tai pian hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää. Kysy neuvoa lääkäriltä. Älä yritä tulla raskaaksi ennen kuin lääkäri kertoo sinulle, että se on turvallista.

Isäksi haluavien miespotilaiden tulee kysyä lääkäriltä neuvoa hoitoa tai perhesuunnittelua varten. Kerro heti lääkärille, jos kumppanisi tulee raskaaksi hoitosi aikana.

Älä imetä, jos sinua hoidetaan Topotecan Ebewellä. Älä aloita imettämistä uudelleen ennen kuin lääkärisi kertoo, että voit tehdä sen turvallisesti.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Topotecan Ebewe voi aiheuttaa väsymystä. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua väsyttää tai jos sinulla on heikko olo.

Lääke voi heikentää kykyä kuljettaa moottoriajoneuvoa tai tehdä tarkkaa keskittymistä vaativia tehtäviä. On omalla vastuullasi arvioida, pystytkö näihin tehtäviin lääkehoidon aikana. Lääkkeen vaikutuksia ja haittavaikutuksia on kuvattu muissa kappaleissa. Lue koko pakkausseloste opastukseksi. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos olet epävarma.

3. Miten Topotecan Ebeweä käytetään

Lääkäri laskee sinulle annettavan Topotecan Ebewe -annoksen, joka perustuu

- kokoosi (kehon pinta-alaan mitattuna neliömetreissä)
- ennen hoitoa tehtyihin verikokeisiin
- hoidettavaan sairauteen.

Tavanomainen annos

- **Munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä:** 1,5 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti vuorokaudessa. Hoitoa annetaan kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan. Tämä hoitokaava toistetaan tavallisesti 3 viikon välein.
- **Kohdunkaulan syöpä:** 0,75 mg kehon pinta-alan neliometriä kohti vuorokaudessa. Hoitoa annetaan kerran vuorokaudessa 3 päivän ajan. Tämä hoitokaava toistetaan tavallisesti 3 viikon välein.

Kohdunkaulan syövässä Topotecan Ebeweä käytetään toisen lääkkeen eli sisplatiinin kanssa.

Lääkäri päättää oikean sisplatiiniannoksen.

Hoito voi vaihdella tavanomaisten verikokeidesi tulosten mukaan.

Miten Topotecan Ebewe annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Topotecan Ebewen n. 30 minuuttia kestäväenä infuusiona käsivarteen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset: kerro lääkärille

Näitä **hyvin yleisiä** haittavaikutuksia voi esiintyä topotekaanihoidon yhteydessä **yli 1 käyttäjällä 10:stä:**

- **Infektio-oireet:** topotekaani saattaa vähentää valkosolujen määrää, ja vastustuskykyä saattaa heikentyä. Tilanne voi jopa kehittyä hengenvaaralliseksi. Oireet ovat:
 - kuume
 - vakava yleiskunnon huononeminen
 - paikalliset oireet kuten kurkkukipu tai virtsaamisvaikeudet (esim. polttava tunne virtsatessa saattaa olla virtsatieinfektion oire).
- Satunnaisesti vaikea vatsakipu, kuume ja mahdollisesti ripuli (harvoin veristä) voivat olla oireita paksusuolitulehduksesta (*koliitti*).

Tämä **harvinainen** haittavaikutus voi esiintyä topotekaanihoidon yhteydessä **enintään 1 käyttäjällä 1000:sta:**

- **Keuhkotulehdus** (*interstitiaalinen keuhkosairaus*): Riski on korkeimmillaan, jos sinulla on olemassa oleva keuhkosairaus, jos sinulle on annettu sädehoitoa keuhkojen alueelle tai jos olet aikaisemmin ottanut lääkkeitä, jotka vaurioittavat keuhkoja. Oireita ovat:
 - hengitysvaikeudet
 - yskä
 - kuume.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset tällaisia oireita, sillä oireet saattavat vaatia sairaalahoitoa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä topotekaanihoidon yhteydessä **yli 1 käyttäjällä 10:stä:**

- Yleinen heikkouden tunne ja väsymys (tilapäinen *anemia*). Joissakin tapauksissa verensiirto on välttämätön.
- Tavallista herkemmin tulevat mustelmat tai verenvuodot. Näitä aiheuttaa verihituleiden väheneminen. Verihituleiden vähenemisestä voi seurata vaikeaa verenvuotoa myös suhteellisen pienistä vammoista, kuten pienistä haavoista. Tästä voi harvoin olla seurauksena vaikeampaa verenvuotoa (*hemorragia*). Kysy lääkäriltä neuvoja verenvuotoriskin minimoimiseksi.
- Painonmenetyks ja ruokahaluttomuus; väsymys; heikkous.
- Pahoinvointi, oksentelu; ripuli; mahakipu; ummetus.
- Korkea ruumiinlämpö (kuume).
- Hiustenlähtö.

Yleiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä topotekaanihoidon yhteydessä **enintään 1 käyttäjällä 10:stä:**

- Allergiset reaktiot tai *yliherkkyysoireet* (ihottuma mukaan lukien).
- Ihon keltaisuus.
- Huonovointisuus.
- Kutina.

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä topotekaanihoidon yhteydessä **enintään 1 käyttäjällä 1000:sta:**

- Vaikeat allergiset tai *anafylaktiset* reaktiot.
- Turvotus, joka johtuu nesteiden kertymisestä kehoon (angioedeema).
- Lievä kipu ja tulehdus pistoskohdassa.
- Kutiseva ihottuma (nokkosihottuma).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon

Joidenkin haittavaikutusten yleisyyttä ei tunneta (spontaanisesti ilmoitetut tapahtumat ja tapahtumat, joiden yleisyyttä ei voida arvioida, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Vaikea mahakipu, pahoinvointi, verioksentukset, mustat tai veriset ulosteet (maha-suolikanavan puhkeaman mahdollisia oireita)

Suun haavaumat, nielemisvaikeus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, veriset ulosteet (suun, mahan ja/tai suoliston limakalvotulehduksen mahdollisia oireita ja löydöksiä).

Jos saat hoitoa kohdunkaulan syöpään, saatat kokea muita haittavaikutuksia, jotka ovat yhdessä Topotecan Ebewen kanssa annettavan toisen lääkkeen (sisplatiinin) aiheuttamia. Näistä haittavaikutuksista kerrotaan sisplatiinin pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä **lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

5. Topotecan Ebewen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Topotecan Ebewe sisältää

Vaikuttava aine on topotekaani.

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).

Muut apuaineet ovat viinihappo, laimea kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tämä lääkevalmiste on infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Konsentraatti on kirkas, keltainen liuos, käytännössä vailla näkyviä hiukkasia, värittömässä tyyppin I lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa kumitulppa ja muovisella repäisykorkilla varustettu alumiinisineti, muovisuojuksella (Onco-Safe tai suojakalvo) tai ilman. Onco-Safe ja suojakalvo eivät joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suojaavat valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää hoito- ja apteekkihenkilöstön turvallisuutta. Injektiopullot 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.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja

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

tai

Fareva Unterach GmbH, Mondseestrasse 11, 4866 Unterach, Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi 16.11.2021

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkastus ennen käyttöä

Kuten kaikki parenteraaliset lääkevalmisteet, myös Topotecan Ebewe infuusiokonsentraatti, liuosta varten on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten suhteen. Älä käytä Topotecan Ebeweä, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Laimennusohjeet

Laimennettava ennen käyttöä.

Sopiva määrä infuusiokonsentraattia, liuosta varten, laimennetaan edelleen joko 0,9-prosenttisella natriumkloridi-infusionesteellä tai 5-prosenttisellä glukoosi-infusionesteellä 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 käyttäen mittasteikolla varustettuja ruiskuja. Esimerkiksi 2,7 mg annokseen topotekaania tarvittaisiin 2,7 ml topotekaani-infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

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

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

Sekoita infuusiopussin tai -pullon sisältö käsin kääntelemällä 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 käytettävä laimentamisen aikana 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 yhtä käyttökertaa varten.

Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kuin 5-prosenttisen glukoosiliuoksen tai 0,9-prosenttisen natriumkloridin kanssa.

Annostus ja antotapa

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

Annostus

Yhdistelmähoidossa on sisplatiinin osalta huomioitava sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenedossa esitetyt asiat.

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

Munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä

Aloituseros

Topotekaaniin suositeltu annos on 1,5 mg kehon pinta-alan neliometriä (m^2) kohti vuorokaudessa annettuna 30 minuuttia kestäväna 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 $\geq 1 \times 10^9/l$, trombosyyttiä $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo ≥ 9 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 neutropenia ja sen yhteydessä kuumetta tai infektiota tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää $0,25 \text{ mg}/m^2/vrk$ tasolle $1,25 \text{ mg}/m^2/vrk$ (tai tarpeen vaatiessa myöhemmin tasolle $1,0 \text{ mg}/m^2/vrk$).

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

Kohdunkaulan syöpä

Aloituseros

Topotekaaniin suositeltu annos on $0,75 \text{ mg}/m^2/vrk$ annettuna 30 minuuttia kestäväna i.v.-infuusiona päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan i.v.-infuusiona päivänä 1 annostuksella $50 \text{ mg}/m^2/vrk$ 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiä $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo ≥ 9 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 neutropenia ja sen yhteydessä kuumetta tai infektio 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 myöhemmin 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 keuhkosityöpä)

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $< 20 \text{ ml/min}$). Topotekaanin 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 $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viitenä peräkkäisenä päivänä munasarjasyövän tai pienisoluisen keuhkosityövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulan syöpä)

Kohdunkaulan syöpää koskevissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin ainoastaan potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Jos seerumin kreatiniiniarvo nousee topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoidon aikana yli arvon $1,5 \text{ mg/dl}$, 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 $1,5\text{--}10 \text{ mg/dl}$), sai topotekaania laskimoon $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 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 $\geq 10 \text{ mg/dl}$). 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).

Säilytys ja kesto aika

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa ($2 \text{ °C} - 8 \text{ °C}$).

Ei saa jäätyä.

Avaamattomat injektiopullot

30 kuukautta

Käytönaikainen säilyvyys laimentamisen jälkeen:

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

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

Bipacksedel: Information till användaren

Topotecan Ebewe 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

topotekan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Topotecan Ebewe är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Topotecan Ebewe
3. Hur Topotecan Ebewe används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Topotecan Ebewe ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Topotecan Ebewe är och vad det används för

Topotecan Ebewe hjälper till att förstöra tumörer. En läkare eller sköterska kommer att ge dig läkemedlet som en infusion i en ven på sjukhus.

Topotecan Ebewe används för att behandla

- **äggstockscancer eller småcellig lungcancer** som har kommit tillbaka efter kemoterapi.
- **långt framskriden livmoderhalscancer** där behandling med kirurgi eller strålbehandling inte är möjligt. Vid behandling av livmoderhalscancer ges Topotecan Ebewe i kombination med ett annat läkemedel som heter cisplatin.

Din läkare kommer tillsammans med dig avgöra om Topotecan Ebewe-behandling är bättre än fortsatt behandling med den kemoterapi du behandlades med från början.

Topotekan som finns i Topotecan Ebewe kan också vara godkänd för att behandla andra sjukdomar som inte nämns i denna produktinformation. Fråga läkare, apoteks- eller annan hälso- och sjukvårdspersonal om du har ytterligare frågor och följ alltid deras instruktion.

2. Vad du behöver veta innan du får Topotecan Ebewe

Du ska inte få Topotecan Ebewe

- om du är allergisk mot topotekan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.
- om dina blodvärden är för låga. Din läkare kommer att tala om för dig om så är fallet, baserat på resultaten från ditt senaste blodprov.

Berätta för din läkare om något av detta stämmer in på dig.

Varningar och försiktighet

Innan du påbörjar behandlingen måste din läkare få veta:

- om du har problem med njurarna eller levern. Dosen av Topotecan Ebewe kan behöva justeras.
- om du är gravid eller planerar att bli gravid. Se avsnittet "Graviditet och amning" nedan.
- om du är man och planerar att skaffa barn. Se avsnittet "Graviditet och amning" nedan.

Berätta för din läkare om något av detta stämmer in på dig.

Andra läkemedel och Topotecan Ebewe

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

Kom ihåg att tala om för din läkare om du börjar ta något annat läkemedel under tiden du använder Topotecan Ebewe.

Graviditet och amning

Topotecan Ebewe rekommenderas inte till gravida kvinnor. Det kan skada fostret om befruktning sker innan, under eller strax efter behandling. Du ska använda en effektiv preventivmetod. Rådfråga din läkare. Försök inte att bli gravid förrän din läkare säger att det är riskfritt att göra så.

Manliga patienter som önskar skaffa barn bör be sin läkare om råd eller behandling beträffande familjeplanering. Om din partner blir gravid under behandlingen ska du omedelbart tala om detta för läkaren.

Amma inte om du behandlas med Topotecan Ebewe. Börja inte amma igen förrän din läkare talar om för dig att det är säkert att göra det.

Körförmåga och användning av maskiner

Topotecan Ebewe göra att man känner sig trött. Om du känner dig trött eller svag ska du inte köra eller använda maskiner.

Du är själv ansvarig för att bedöma om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbeten som kräver skärpt uppmärksamhet. En av faktorerna som kan påverka din förmåga i dessa avseenden är användning av läkemedel på grund av deras effekter och/eller biverkningar. Beskrivning av dessa effekter och biverkningar finns i andra avsnitt. Läs därför all information i denna bipacksedel för vägledning. Diskutera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

3. Hur Topotecan Ebewe används

Den Topotecan Ebewe-dos du får bestäms av din läkare och baseras på:

- din kroppsytta (uppmätt som kvadratmeter)
- resultat från blodprov som tagits före behandling
- vilken sjukdom du behandlas för

Vanlig dos

- **Äggstockscancer och småcellig lungcancer:** 1,5 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag. Du kommer att behandlas en gång om dagen i 5 dagar. Vanligtvis upprepas detta behandlingsschema var tredje vecka.
- **Livmoderhalscancer:** 0,75 mg per kvadratmeter kroppsytta per dag. Du kommer att behandlas en gång om dagen i 3 dagar. Vanligtvis upprepas detta behandlingsschema var tredje vecka. **Vid behandling av livmoderhalscancer** kombineras Topotecan Ebewe med ett annat läkemedel som heter cisplatin. Din läkare avgör vilken dos du får av cisplatin. Behandlingsschemat kan variera beroende på resultaten från dina regelbundna blodprover.

Hur Topotecan Ebewe ges

En läkare eller sköterska kommer att ge dig Topotecan Ebewe som en infusion i armen under cirka 30 minuter.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar: berätta för din läkare

Dessa **mycket vanliga** biverkningar kan förekomma hos **fler än 1 av 10 användare** som behandlas med topotekan:

- **Tecken på infektioner:** topotekan kan minska antalet vita blodkroppar och minska din motståndskraft mot infektioner. Detta kan leda till livshotande tillstånd. Symtomen omfattar:
 - feber
 - kraftig försämring av ditt allmäntillstånd
 - lokala symtom som ont i halsen eller svårigheter att urinera (till exempel en svidande känsla när du kissar, vilket kan bero på en urinvägsinfektion)
- Ibland kan svår buksmärta, feber och eventuellt diarré (i sällsynta fall blodig) vara tecken på tarminflammation (*kolit*)

Denna **sällsynta** biverkning kan förekomma hos **upp till 1 av 1 000 användare** som behandlas med topotekan:

- **Lunginflammation (interstitiell lungsjukdom):** Du löper störst risk att drabbas om du har en existerande lungsjukdom, har fått strålbehandling av dina lungor, eller om du tidigare tagit mediciner som orsakat skador på lungorna. Tecken på detta kan vara:
 - andningssvårigheter
 - hosta
 - feber

Kontakta omedelbart din läkare om du får symtom på något av dessa tillstånd eftersom det kan vara nödvändigt att bli inlagd på sjukhus.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10 användare** som behandlas med topotekan:

- Känsla av allmän svaghet och trötthet (tillfällig *anemi* [blodbrist]). I vissa fall kan du behöva en blodtransfusion.
- Ovanliga blåmärken eller blödningar orsakade av ett minskat antal koagulerande celler i blodet. Detta kan leda till större blödningar från relativt små sår såsom små skärsår. I sällsynta fall kan detta leda till allvarliga blödningar (*hemorragi*). Tala med din läkare för att få råd om hur du kan minimera risken för blödning.
- Viktminskning och aptitlöshet, trötthet, svaghet.
- Illamående (kväljningar), kräkningar, diarré, buksmärter, förstoppning.
- Inflammation och sår i mun, tunga eller tandkött.
- Feber.
- Håravfall.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 användare** som behandlas med topotekan:

- Allergiska reaktioner eller *överkänslighetsreaktioner* (inklusive hudutslag).
- Gulfärgad hud.
- Allmän känsla av obehag.
- Hudklåda.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1 000 användare** som behandlas med topotekan:

- Allvarlig allergisk eller *anafylaktisk* reaktion.
- Svullnad orsakad av vätskeansamling (angioödem).
- Mild smärta och inflammation på injektionsstället.
- Kliande utslag (eller nässelutslag).

Har rapporterats

Frekvensen av vissa biverkningar är inte känd (härrör från spontana rapporter och förekommer hos okänt antal användare).

- Allvarlig magsmärta, illamående, kräkningar av blod, svart eller blodig avföring (möjliga symtom på hål i magtarmkanalen [gastrointestinal perforering]).
- Sår i munnen, sväljsvårigheter, buksmärter, illamående, kräkningar, diarré, blodiga avföringar (möjliga tecken och symtom på inflammation i slemhinnan i munnen, magen och/eller tarmen [slemhinneinflammation]).

Om du behandlas för livmoderhalscancer kan du få biverkningar av det andra läkemedlet (cisplatin) som du får tillsammans med Topotecan Ebewe. Dessa biverkningar finns beskrivna i bipacksedeln för cisplatin.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med **läkare eller apotekspersonal**. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Sverige: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

Finland: Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret PB55, 00034 FIMEA. Webbplats: www.fimea.fi.

5. Hur Topotecan Ebewe ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och injektionsflaska efter Utg.dat. eller EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är topotekan.

En milliliter koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).

Varje injektionsflaska med 1 ml innehåller 1 mg topotekan (som hydroklorid).

Varje injektionsflaska med 3 ml innehåller 3 mg topotekan (som hydroklorid).

Varje injektionsflaska med 4 ml innehåller 4 mg topotekan (som hydroklorid).

Övriga innehållsämnen är: vinsyra, utspädd saltsyra och vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel tillhandahålls som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Koncentratet är en klar, gul lösning, praktiskt taget fri från synliga partiklar, i en injektionsflaska av färglöst typ 1-glas med grå gummipropp och aluminiumförsegling med snäpplock av plast med eller utan plastskydd (Onco-Safe eller skyddsfolie). Onco-Safe och skyddsfolie är inte i kontakt med läkemedlet och ger ökad säkerhet under transport, vilket ökar säkerheten för apoteks- och sjukvårdspersonal. Injektionsflaskorna är förseglade med krymplock av aluminium.

Förpackningsstorlekar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

eller

Fareva Unterach GmbH, Mondseestraße 11, 4866 Unterach, Österrike

Denna bipacksedel ändrades senast 16.11.2021

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inspektion före användning

Liksom med alla parenterala läkemedel ska Topotecan Ebewe koncentrat till infusionsvätska, lösning inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före användning. Använd inte Topotecan Ebewe vid synliga tecken på försämring.

Spädningsanvisningar

Måste spädas före användning.

Ytterligare spädning av lämplig volym koncentrat till infusionsvätska, lösning med antingen 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid intravenös infusionsvätska eller 50 mg/ml (5 %) glukos intravenös infusionsvätska krävs för att få en slutlig koncentration på mellan 10 och 50 mikrogram/ml (0,01 mg/ml, 0,025 mg/ml och 0,05 mg/ml).

Erforderlig volym kan dras upp direkt ur injektionsflaskan.

Mer än en injektionsflaska kan behövas för att få önskad dos för patienten. Baserat på erforderlig dos till patienten uttryckt i mg, dra upp motsvarande volym av 1 mg/ml topotekan med aseptisk teknik från lämpligt antal injektionsflaskor med en graderad spruta. Till exempel för en dos på 2,7 mg topotekan behövs 2,7 ml topotekan koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Injicera erforderlig volym i en 100 ml infusionspåse eller infusionsflaska innehållande antingen 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Om en dos större än 5 mg topotekan behövs, använd en större volym infusionsvehikel så att topotekankoncentrationen inte överskrider 0,05 mg/ml.

Blanda innehållet i infusionspåsen eller infusionsflaskan manuellt genom en vaggande rörelse.

Allmänna försiktighetsåtgärder

Normala procedurer för korrekt hantering och kassering av cytostatika ska tillämpas, nämligen:

- Personal ska ha fått utbildning i hur läkemedlet ska spädas.
- Gravid personal får inte arbeta med detta läkemedel.
- Personal som hanterar detta läkemedel under spädning ska bära skyddskläder, inklusive ansiktsmask, skyddsglasögon och skyddshandskar.
- Allt material som används för administrering eller rengöring, inklusive skyddshandskar, ska placeras i avfallspåsar avsedda för riskavfall för högtemperaturförbränning. Avfall i flytande form kan spolas ner med rikliga mängder vatten.
- Oavsiktlig kontakt med hud eller ögon ska behandlas omedelbart med rikliga mängder vatten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom glukos 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %).

Dosering och administreringsätt

Användning av topotekan ska begränsas till avdelningar som är specialiserade på administrering av cytostatika. Topotekan ska endast administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling (se avsnitt 6.6).

Dosering

Vid användning tillsammans med cisplatin, beakta den fullständiga förskrivarinformationen för cisplatin.

Före den första behandlingsskuren med topotekan måste patienten ha ett neutrofilantal på $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ett trombocytantal på $\geq 100 \times 10^9/l$ och ett hemoglobinvärde på ≥ 9 g/dl (efter blodtransfusion om så erfordras).

Ovarialcancer och småcellig lungcancer

Initialdos

Rekommenderad topotekandos är 1,5 mg/m² kroppsyta per dygn, given som en intravenös infusion under 30 minuter en gång dagligen i fem dagar i rad med tre veckors mellanrum mellan början på varje behandlingsskur. Om behandlingen tolereras väl kan den fortsätta tills sjukdomen progredierar (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Efterföljande doser

Topotekan ska inte ges igen såvida inte neutrofilantalet är $\geq 1 \times 10^9/l$, trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinvärdet är ≥ 9 g/dl (efter blodtransfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotekan med andra läkemedel (t.ex. G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om man väljer att sänka dosen för patienter med allvarlig neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$) i sju dagar eller mer, allvarlig neutropeni i kombination med feber eller infektion, eller vars behandling skjutits upp på grund av neutropeni, ska dosen för efterföljande behandlingsskurer reduceras med 0,25 mg/m²/dygn till 1,25 mg/m²/dygn (eller därefter om så krävs ned till 1,0 mg/m²/dygn).

Doserna ska reduceras på liknande sätt om trombocytantalet faller under $25 \times 10^9/l$. I kliniska studier sattes topotekan ut om dosen hade sänkts till 1,0 mg/m²/dygn och en ytterligare dossänkning krävdes för att hantera biverkningar.

Cervixcancer

Initialdos

Rekommenderad dos topotekan är 0,75 mg/m²/dygn givet som en 30 minuters intravenös infusion på dag 1, 2 och 3. Cisplatin administreras som en intravenös infusion på dag 1 med dosen 50 mg/m²/dygn och efter topotekandosen. Detta behandlingsschema upprepas var 21:a dag i sex behandlingsskurer eller tills sjukdomen progredierar.

Efterföljande doser

Topotekan ska inte ges igen såvida inte neutrofilantalet är $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytantalet är $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinvärdet är ≥ 9 g/dl (efter blodtransfusion om så erfordras).

Hantering av neutropeni enligt standardiserad onkologisk praxis innebär antingen administrering av topotekan med andra läkemedel (t.ex. G-CSF) eller dosminskning för att upprätthålla neutrofilantalet.

Om man väljer att sänka dosen för patienter med allvarlig neutropeni (neutrofilantal $\leq 0,5 \times 10^9/l$) i sju dagar eller mer, allvarlig neutropeni åtföljt av feber eller infektion, eller vars behandling skjuts upp på grund av neutropeni, ska dosen för efterföljande behandlingsskurer reduceras med 20 % till 0,60 mg/m²/dygn (eller därefter om så krävs ned till 0,45 mg/m²/dygn).

På likande sätt bör doser reduceras om antalet trombocyter faller under $25 \times 10^9/l$.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Monoterapi (ovarialcancer och småcellig lungcancer)

Det finns inte tillräcklig erfarenhet av användning av topotekan hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min). Användning av topotekan rekommenderas inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4). Begränsade data tyder på att dosen ska reduceras till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Den rekommenderade monoterapidosen av topotekan till patienter med ovarialcancer eller småcellig lungcancer och med kreatininclearance mellan 20 och 39 ml/min är 0,75 mg/m²/dygn fem dagar i följd.

Kombinationsterapi (cervixcancer)

I kliniska studier inleddes terapi med topotekan i kombination med cisplatin för behandling av cervixcancer endast hos patienter med serumkreatinin under eller lika med 1,5 mg/dl. Om serumkreatinin överstiger 1,5 mg/dl under kombinationsterapi med topotekan/cisplatin rekommenderas att anvisningar om dosreduktion eller utsättning av cisplatin eftersöks i cisplatinets fullständiga förskrivarinformation.

Om cisplatin sätts ut är data otillräckliga beträffande fortsatt monoterapi med topotekan till patienter med cervixcancer.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ett begränsat antal patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mellan 1,5 och 10 mg/dl) gavs topotekan 1,5 mg/m²/dygn intravenöst under fem dagar var tredje vecka. En minskning av clearance för topotekan observerades. Det finns dock inte tillräckligt med data för att ge en dosrekommendation till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet beträffande användning av topotekan till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (serumbilirubin ≥ 10 mg/dl) på grund av cirros. Topotekan rekommenderas inte för användning till denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Topotecan Ebewe måste spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

Förvaring och hållbarhet

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Oöppnade injektionsflaskor

30 månader

Stabilitet efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har vistats i 7 dagar då läkemedlet späds till en koncentration på 0,01-0,05 mg/ml med (5 %) glukos eller natriumklorid (0,9 %), och förvaras antingen vid 2 °C till 8 °C eller i rumstemperatur (20 °C till 25 °C).

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före administrering. De ska normalt inte överskrida 24 timmar vid förvaring vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.