

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Potactasol 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Potactasol 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Potactasol 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 1 mg topotekaania topotekaanihydrokloridina.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml konsentraattiliuosta sisältää 1 mg topotekaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 0,52 mg (0,0225 mmol) natriumia.

Potactasol 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 4 mg topotekaania topotekaanihydrokloridina

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml konsentraattiliuosta sisältää 1 mg topotekaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 2,07 mg (0,09 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, konsentraattiliuosta varten.

Keltainen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilailla, joilla on:

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

Topotekaani yhdistettynä sisplatiiniin on tarkoitettu käytettäväksi kohdunkaulansyöpäpotilailla, joilla tauti on uusiutunut sädehoidon jälkeen ja kohdunkaulansyöpäpotilailla, joilla on asteen IV B tauti. Potilaat, jotka ovat saaneet sisplatiinia aikaisemmin, 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 valmisteyhteenvetossa esitetyt asiat.

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitjakson antoa lähtötilanteen neutrofiiliarvon on oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvon $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinitason $\geq 90 \text{ g/l}$ (veren siirron jälkeen mikäli tarpeen).

Munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä

Aloitusannos

Topotekaanin annossuositus on 1,5 mg/m² kehon pinta-alaan nähden vuorokaudessa laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana päivittäin viitenä peräkkäisenä päivänä kolmen 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 neutrofiiliarvo on $\geq 1 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo on $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo on ≥ 90 g/l (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, johon liittyy kuume tai infektio, tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää 0,25 mg/m²/vrk:ssa 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, jos annos oli pienennetty tasolle 1,0 mg/m²/vrk, ja sitä olisi pitänyt pienentää edelleen haittavaikutusten hillitsemiseksi.

Kohdunkaulan syöpä

Aloitusannos

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

Seuraavat annokset

Topotekaania ei pidä antaa uudestaan ellei neutrofiiliarvo ole $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo ≥ 90 g/l (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, johon liittyy kuume tai infektio, tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää 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 pienisolainen keuhkosyöpä)

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min). Topotekaanin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Kun kreatiniinipuhdistuma on 20-39 ml/min, annossuositus on 0,75 mg/m²/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä munasarjasyövän tai pienisoluisen keuhkosyövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulan syöpä):

Kohdunkaulan syöpää käsittelevissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli ≤ 1,5 mg/dl. Jos seerumin kreatiniiniarvot suurenivat topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoidon aikana yli tason 1,5 mg/dl, tutkimuksissa kehoitettiin noudattamaan sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitettyjä ohjeita sisplatiiniannoksen pienentämisestä/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 topotekaania 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

Potactasol annetaan laskimoinfuusiona ja se on liuotettava ja edelleen laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Varotoimenpiteet ennen valmisteen käsittelyä tai annostelua

Valmisteen liuoittamisen ja laimentamisen tulee suorittaa valmisteen käsittelyyn koulutettu henkilökunta. Valmistelu tulee suorittaa tarkoitukseen määrättyllä alueella aseptisissa olosuhteissa. Kertakäyttöisiä käsineitä, suojalaseja, suojaapukua ja maskia on käytettävä suojaamiseksi. Varovaisuutta on noudatettava, jotta vältetään valmisteen joutumista vahingossa kosketuksiin silmien kanssa. Jos valmistetta joutuu silmiin, huuhtelee runsaalla vedellä. Hakeudu sitten lääkärin hoitoon. Jos valmistetta joutuu iholle, pese kontaminoitunut alue runsaalla vedellä. Pese kädet aina suojakäsineiden poistamisen jälkeen. Katso kohta 6.6.

Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä sytotoksista valmistetta.

4.3 Vasta-aiheet

- Vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Imetyks (ks. kohta 4.6),
- Vaikea luuydinsuppressio ennen ensimmäisen hoitojakson aloittamista eli lähtötilanteen neutrofiiliarvo on < 1,5 x 10⁹/l ja/tai trombosyyttiarvo ≤ 100 x 10⁹/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 muutkin sytotoksiset lääkkeet, topotekaani voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota. Myelosuppression on raportoitu johtaneen sepsiksiin, joista osa on ollut fataaleja (ks. kohta 4.8).

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

Topotekaaniin käyttöön liittyen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta. Osa tapauksista on ollut kuolemaan johtavia (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.

Topotekaanimonoterapiaan ja topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombosytopenia. Tämä on huomioitava topotekaania määrättäessä esimerkiksi jos potilaalla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

Kuten voidaan odottaa, suorituskyvyltään heikoilla potilailla (PS > 1) on pienempi vasteprosentti ja 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 topotekaaniin käytöstä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai kirroosin aiheuttamassa vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini \geq 10 mg/dl) on riittämätöntä. Topotekaaniin käyttöä näille potilasryhmille ei suositella (ks. kohta 4.2).

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. Topotekaaniin puhdistumassa havaittiin huononemista. Tiedot eivät kuitenkaan riitä annostussuosituksen antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhtä injektiopulloa kohti eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisellä *in vivo*.

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

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

Kun topotekaania (0,75 mg/m²/vrk 5 peräkkäisenä päivänä) ja sisplatiinia (60 mg/m²/vrk 1. päivänä) annettiin 13 munasarjasyöpöpotilaalle, havaittiin päivänä 5 pieni nousu AUC-arvossa (12 %, n = 9) ja C_{max}-arvossa (23 %, n = 11). Havainnoilla ei arvioida 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, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemista topotekaanihoidon aikana.

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

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uroksen tai naaraan fertiiliteettiin (ks. kohta 5.3), mutta kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, topotekaani on genotoksinen. Vaikutukset fertiiliteettiin, miehen fertiiliteetti mukaan lukien, ovat mahdollisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokykyä ja koneiden käyttökykyä selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. 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 keuhkosyöpää sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa topotekaanin monoterapia-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 kliinisissä kohdunkaulansyöpätutkimuksissa, topotekaanin turvallisuusprofiili todettiin yhtäpitäväksi topotekaanin monoterapian yhteydessä todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kun topotekaania annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa, hematologinen kokonaistoksisuus on pienempi verrattuna topotekaanimonoterapiaan, mutta suurempi verrattuna sisplatiinimonoterapiaan.

Haittavaikutuksia havaittiin lisää, kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa: kyseiset haittavaikutukset eivät kuitenkaan liittyneet topotekaaniin, sillä niitä havaittiin sisplatiinimonoterapiassa. Sisplatiinilla raportoidut haittavaikutukset on lueteltu sisplatiinin valmisteyhteenvedossa.

Topotekaanimonoterapian integroidut turvallisuustiedot on esitetty alla:

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokittain ja absoluuttisten frekvenssien mukaan (kaikki raportoidut tapahtumat). Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen

($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja 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 (trombosytopeniaan liittyvä)

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 (jotkin tapaukset ovat olleet fataaleja)

Ruoansulatuselimistö

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

Tuntematon ruoansulatuskanavan perforaatio

Maksa ja sappi

Yleinen: hyperbilirubinemia

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleinen: hiustenlähtö

Yleinen: kutina

Yleisoireet 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 neutropeenian komplikaationa (ks. kohta 4.4).

³ Reaktiot ovat olleet lieviä eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.

Yllä olevia haittavaikutuksia saattaa esiintyä yleisemmin potilailla, joilla on huono suorituskyky (ks. kohta 4.4)

Alla luetellut hematologisiin ja ei-hematologisiin haittavaikutuksiin liittyvät frekvenssit edustavat niitä haittavaikutusraportteja, jotka on luokiteltu topotekaanihoitoon liittyviksi tai mahdollisesti liittyviksi.

Hematologiset

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

Trombosytopenia:

Vaikea trombosytopenia (trombosyyttiarvo $< 25 \times 10^9/l$) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitajaksoista) ja keskivaikea (trombosyyttiarvo $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$) 25 %:lla potilaista (15 % hoitajaksoista). Vaikean trombosytopenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 15 päivää ja mediaanikesto viisi päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 %:ssa hoitajaksoista. Huomattavat trombosytopeniaan liittyvät jälkitaudit olivat satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia:

Keskivaikea tai vaikea anemia ($Hb \leq 8,0$ g/dl) todettiin 37 %:lla potilaista (14 % hoitajaksoista). Punasolusiirtoja annettiin 52 %:lle potilaista (21 % hoitajaksoista).

Ei-hematologiset

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 %: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 esiintyi kumpaakin 3 %:lla.

Täydellinen tai huomattava hiustenlähtö todettiin 30 %:lla potilaista ja osittaista hiustenlähtöä 15 %:lla potilaista.

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu potilailla topotekaanin laskimoon annettavaa topotekaania käytettäessä (enimmillään 10-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden) ja topotekaanikapseleita käytettäessä (enimmillään 5-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden). Yliannostusten jälkeen havaitut oireet ja löydökset olivat yhdenmukaiset topotekaanin tunnettujen haittatapahtumien kanssa (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus. Lisäksi laskimoon annettavan topotekaanin 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: solunsalpaajat, kasvi-alkaloidit ja muut luonnontuotteet, ATC-koodi: L01CE01.

Vaikutusmekanismi

Topotekaanin antituumorivaikutus perustuu topoisomeraasi I:n estoon. Topomeraasi I on kiinteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi I:tä 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 platinapohjaista kemoterapiaa munasarjasyövän hoitoon saaneilla potilailla vasteprosentti (95 % lv) oli topotekaanilla 20,5 % (13 %, 28 %) ja paklitakselilla 14 % (8 %, 20 %), ja progressioon kuluva mediaaniaika topotekaanilla 19 viikkoa ja paklitakselilla 15 viikkoa (riskisuhde 0,7 [0,6, 1,0]). Kokonaisuolosuolajan 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 saaneita) oli 16 %. Vasteen saavuttamiseen kuluvan ajan mediaani oli kliinisissä tutkimuksissa 7,6-11,6 viikkoa. Hoitoon reagoimattomilla tai kolmen kuukauden sisällä sisplatiinihoidosta relapsoineilla (n = 186) vasteprosentti oli 10 %.

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

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

Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosyöpä

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 ensivaiheen hoidon jälkeen. Progressioon kuluva aika (TTP) ensivaiheen hoidon jälkeen oli 84 päivää (mediaaniarvo) oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä

ja 90 päivää (mediaaniarvo) pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä. Näille potilaille laskimoon annettava uusintakemoterapia ei tullut kyseeseen. Kokonaiselossaoloaika oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä (log-rank $p = 0,0104$). Oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneen ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % luottamusväli 0,45 - 0,90) pelkkää BSC:tä-saaneeseen ryhmään verrattuna. Elossaoloaika (mediaani) oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % luottamusväli 18,3 - 31,6) ja BSC-ryhmässä 13,9 viikkoa (95 % luottamusväli 11,1 - 18,6). P-arvo oli 0,0104.

Potilaiden oman arvion mukaan oireet olivat johdonmukaisesti vähäisempiä topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä. Potilaat raportoivat oireita käyttämällä ei-sokkoutettua arviointiasteikkoa.

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 laskimoon annettavaan topotekaaniin (ks. taulukko 1). Nämä raportit osoittavat, että oraalisen ja laskimoon annettavalla topotekaanilla saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivisistä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita käyttämällä ei-sokkoutettua arviointiasteikkoa.

Taulukko 1. Elossaoloaika, vasteiden määrä ja progressioon kuluva aika pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla oraalisen ja laskimoon annettavan topotekaanin annon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	Laskimoon annettava topotekaani	Oraalinen topotekaani	Laskimoon annettava topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Elossaoloaika viikkoina (mediaaniarvo) (95 % lv)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Riskisuhde (95 % lv)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Vasteiden määrä (%) (95 % lv)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Vastemäärien ero (95 % lv)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Progressioon kuluva aika viikkoina (mediaaniarvo) (95 % lv)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Riskisuhde (95 % lv)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä

lv = luottamusväli

Topotekaania laskimoon (i.v.) annosteltuna on myös tutkittu eräissä satunnaistetussa faasin III tutkimuksissa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, doksorubisiin ja vinkristiin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluista keuhkosityöpää. Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %.

Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (topotekaaniryhmässä 13,3 viikkoa ja CAV-ryhmässä 12,3 viikkoa). Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli topotekaaniryhmässä 25,0 ja CAV-ryhmässä 24,7 viikkoa. Laskimoon annettavaan topotekaaniin liittyvä elossaoloajan riskisuhde suhteessa CAV-hoitoon oli 1,04 (95 % lv 0,78-1,40).

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

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

Kohdunkaulan syöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasin III tutkimuksessa (toteuttajana Gynecologic Oncology Group, GOG 0179) topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n = 146) potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutunut tai asteen IV B kohdunkaulan syöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty kokonaiselossaoloajassa pelkkään sisplatiiniiryhmään verrattuna, kun tulokset oli korjattu väliala-analyysien tietojen suhteen (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
Eloassaoloaika (kuukausia)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaani (95 % lv)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Riskisuhde (95 % lv)	0,76 (0,59,0,98)	
Log-rank-p-arvo	0,033	
Potilaat, jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin sisplatiini-kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/sisplatiini
Eloassaoloaika (kuukausia)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaani (95 % lv)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Riskisuhde (95 % lv)	0,51 (0,31, 0,82)	
Potilaat, jotka olivat saaneet aikaisemmin sisplatiini-kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/sisplatiini
Eloassaoloaika (kuukausia)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaani (95 % lv)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskisuhde (95 % lv)	0,85 (0,59, 1,21)	

lv = luottamusväli

Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän sisällä sisplatiini-kemosädehoidosta (n = 39) elossaoloajan mediaani topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä oli 4,6 kuukautta (95 % lv: 2,6, 6,1) ja sisplatiiniiryhmässä 4,5 kuukautta ((95 % lv:2,9, 9,6) kuukautta. Riskisuhde oli 1,15 (0,59, 2,23).

Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän jälkeen (n = 102), elossaoloajan mediaani oli topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 9,9 kuukautta (95 % lv: 7,0 - 12,6) ja sisplatiiniiryhmässä 6,3 kuukautta (95 % lv: 4,9 - 9,5). Riskisuhde oli 0,75 (0,49 -1,16).

Pediatriset potilaat

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

Avoimessa tutkimuksessa topotekaania annettiin lapsille (n = 108, ikä vauvoista alle 16-vuotiaisiin), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia solideja tuumoreita. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m² annettuna 30 minuuttia kestäväenä infuusiona viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein ad vuoden ajan vasteesta riippuen. Tuumorityypit olivat Ewingin sarkooma/primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettia todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktorinen solidi tuumori, topotekaanin toksisuus oli samanlainen kuin historiallisesti aikuisilla potilailla. Tässä tutkimuksessa 46 (43 %) potilasta sai G-CSF:ää 192 (42,1 %) hoitojakson ajan; 65 (60 %) potilasta sai veren punasoluja 139 (30,5 %) hoitojakson ajan ja 50 (46 %) potilasta sai trombosyyttejä 159 (34,9 %) hoitojakson ajan. Farmakokineettisessä tutkimuksessa lapsipotilailla, joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita, myelosuppressiota pidettiin annostusta rajoittavana toksisuutena. Tässä tutkimuksessa G-CSF-lääkitystä saaneilla lapsipotilailla suurin siedetty annostus oli 2,0 mg/m²/vrk. Ilman G-CSF-lääkitystä suurin siedetty annostus oli 1,4 mg/m²/vrk (ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Kun topotekaania annettiin 0,5–1,5 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiona päivittäin viiden päivän ajan, sen plasmapuhdistuma osoittautui suureksi (62 l/h, keskihajonta 22) vastaten noin 2/3 maksaperfuusiosta. Topotekaanilla oli myös suuri jakautumistilavuus, noin 132 l (keskihajonta 57), ja 11 suhteellisen lyhyt 2–3 tunnin puoliintumisaika. Farmakokineettisten parametrien vertailu ei viitannut farmakokinetiikan muutoksiin 5 päivän annostelun aikana. AUC-arvo kasvoi suurin piirtein suhteessa annokseen. Topotekaani kertyy elimistöön vähäisessä määrin tai ei ollenkaan toistuvassa päivittäisessä annostelussa. Toistuvassa annostelussa ei ole havaittu farmakokineettisiä muutoksia. Prekliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen valossa topotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäistä (35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

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

Biotransformaatio

Topotekaanin eliminaatiota ihmisellä on tutkittu vain osittain. Topotekaani poistuu elimistöstä pääasiassa siten, että laktonirengas hydrolysoituu avoimeksi karboksylaatiksi.

Topotekaanista < 10 % eliminoituu metaboloitumalla. Virtsaassa, plasmassa ja ulosteessa on havaittu N-desmetyylimetaboliittia, 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 laskimoon annetun annoksen jälkeen topotekaaniin liittyviä yhdisteitä on löydetty kaikkiaan 71 - 76 % annoksesta. Virtsaan erittyi kokonaistopotekaanina noin 51 % ja N-desmetyylitopotekaanina 3 %. Ulosteen mukana poistui kokonaistopotekaanina 18 % ja N-desmetyylitopotekaanina 1,7 %. Kaiken kaikkiaan vähemmän kuin keskimäärin 7 % (vaihteluväli 4-9 %) topotekaaniin liittyvistä yhdisteistä oli läsnä N-desmetyylimetaboliittina virtsaassa ja ulosteessa. Topotekaani-O-glukuronidia ja N-desmetyylitopotekaani-O-glukuronidia oli virtsaassa vähemmän kuin 2,0 %.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-desmetyloitunutta topotekaania. Ihmisellä samoin kuin eläimillä merkittävä osuus annoksesta (yleensä 20 - 60 %) erittyi virtsaan topotekaanina tai avorengasmuotona. Topotekaani ei estänyt *in vitro* ihmisen P450-entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E,

CYP3A ja CYP4A, eikä myöskään ihmisen sytosolientsyymejä, dihydropyrimidiiniä ja ksantiinioksidiaasia.

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa (sisplatiinia päivänä 1, topotekaania päivinä 1-5), topotekaatin 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) pieneni noin 67 %:iin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Topotekaatin puoliintumisaika piteni noin 30 %, mutta jakautumistilavuudessa ei havaittu selvää muutosta. Kokonaistopotekaatin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa pieneni vain noin 10 % kontrolliryhmään verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Ikä/paino

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

Pediatriset potilaat

Topotekaatin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa siten, että topotekaania annettiin 30 minuuttia kestävässä infuusiona 5 päivän ajan. Toisessa tutkimuksessa annos 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 refraktorisia solideja tuumoreita. Toisessa tutkimuksessa annos 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 selviä eroja topotekaatin farmakokinetiikassa lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla oli solideja tuumoreita tai leukemia. Tiedot eivät kuitenkaan riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Toksisuutta selventävissä lisääntymistutkimuksissa rotilla topotekaani ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden fertilitettiin. Naarasrotilla havaittiin kuitenkin superovulaatiota sekä implantaatiota edeltävien alkiokuolemien lievää lisääntymistä.

Topotekaatin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Viinihappo (E334)
Natriumhydroksidi

Kloorivetyhappo (E507)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen aineiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Injektionipullot

4 vuotta

Konsentraattiliuos ja laimennettu liuos

Konsentraattiliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 25 ± 2 °C lämpötilassa normaalissa valaistuksessa ja 24 tunnin ajan 2 - 8 °C lämpötilassa valolta suojassa.

Konsentraattiliuoksen laimentamisen jälkeen saadun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteessä (0,9 %) ja 50 mg/ml glukoosi-infuusionesteessä (5 %) on osoitettu 4 tunnin ajan 25 ± 2 °C lämpötilassa normaalissa valaistuksessa. Tutkittuja konsentraattiliuoksia oli säilytetty 12 ja 24 tuntia 25 ± 2 °C lämpötilassa ennen laimentamista.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytys ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja niiden ei tulisi olla pidempiä kuin 24 tuntia 2 - 8 °C lämpötilassa ellei käyttökuntoon saattaminen ja laimennus ole tehty aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Potactasol 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusiota varten, liuos

Tyypin I väritön lasi-injektioipullo (5 ml), harmaa bromobutyylitulppa ja alumiininen suljin muovisella aukikäännettävällä kannella sisältää 1 mg topotekaania.

Potactasol 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusiota varten, liuos

Tyypin I väritön lasi-injektioipullo (8 ml), harmaa bromobutyylitulppa ja alumiininen suljin muovisella aukikäännettävällä kannella sisältää 4 mg topotekaania.

Injektioipullot ovat tai eivät ole suojattu turvakalvolla.

Potactasolia on saatavana 1 injektioipullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Potactasol 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusiota varten, liuos

Potactasol 1 mg -injektioipulloon lisätään 1,1 ml injektioipulloon käytettävää vettä. Kirkas käyttökuntoon saatettu konsentraattiliuos on vaaleankeltaista. Koska Potactasol-injektioipullossa on 10 % ylitäyttö, valmis konsentraattiliuos sisältää 1 mg/ml topotekaania. Tarvittava määrä konsentraattiliuosta laimennetaan edelleen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla tai 5 %w/v glukoosilla lopulliseen pitoisuuteen 25 - 50 mikrog/ml.

Potactasol 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusiota varten, liuos

Potactasol 4 mg -injektiopulloon lisätään 4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Kirkas käyttökuntoon saatettu konsentraattiliuos on vaaleankeltaista. Valmis konsentraattiliuos sisältää 1 mg/ml topotekaania.

Tarvittava määrä konsentraattiliuosta laimennetaan edelleen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridilla tai 5 % w/v glukoosilla lopulliseen pitoisuuteen 25 - 50 mikrog/ml.

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

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen liuottaminen ja laimentaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Läkettä käsittelevän henkilökunnan on liuottamisen ja laimentamisen aikana käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluvat kasvosuojain, suojalasit ja käsineet.
- Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.
- Kaikki anto- ja puhdistustarvikkeet, käsineet mukaan lukien, pannaan ongelmajätesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Potactasol 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusiota varten, liuos
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusiota varten, liuos
EU/1/10/660/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. tammikuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. lokakuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd.
011171 Bucharest
Romania

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

- **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintaohjelma(RMP)**

Ei oleellinen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Potactasol 1 mg Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
topotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml konsentraattiliuosta sisältää 1 mg topotekaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitolia (E421), viinihappoa (E334), kloorivetyhappoa (E507), natriumhydroksidia. Katso pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 x 1 mg injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Infuusiona laskimoon, käyttökuuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Systostaatti
Käsittelyohjeet (kts. pakkausseloste).

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/660/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Potactasol 1 mg Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
topotekaani
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Potactasol 4 mg Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
topotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo sisältää 4 mg topotekaania (hydrokloridina). Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 ml konsentraattiliuosta sisältää 1 mg topotekaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitolia (E421), viinihappoa (E334), kloorivetyhappoa (E507), natriumhydroksidia. Katso pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 x 4 mg injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Infusiona laskimoon, käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Systostaatti
Käsittelyohjeet (kts. pakkausseloste).

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/660/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Potactasol 4 mg Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
topotekaani
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 mg

6. MUUTA

Sytostaatti

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Potactasol 1 mg Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Potactasol 4 mg Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
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 on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks.kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Potactasol on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Potactasolia
3. Miten Potactasolia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Potactasolin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Potactasol on ja mihin sitä käytetään

Potactasolin vaikuttava aine on topotekaani, joka auttaa tappamaan syöpäsoluja.

Potactasolia käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

- munasarjasyöpä tai pienisolainen keuhkosityöpä, joka on uusiutunut sytostaattihoidon jälkeen.
- pitkälle edennyt kohdunkaulansyöpä, jos leikkaus tai sädehoito ei ole mahdollinen. Tässä tapauksessa Potactasolia annetaan yhdessä sisplatiinia sisältävien lääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Potactasolia

Älä käytä Potactasolia

- 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

Kerro lääkärillesi ennen kuin käytät Potactasolia:

- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta, koska silloin Potactasolin annosta on ehkä muutettava. Potactasol-hoitoa ei suositella käytettäväksi jos potilas kärsii vaikea-asteisesta munuaisten vajaatoiminnasta.
- jos sinulla on maksan vajaatoimintaa. Potactasol-hoitoa ei suositella jos potilas kärsii vaikea-asteisesta maksan vajaatoiminnasta.
- jos sinulla on keuhkotulehdus, jonka oireita ovat yskä, kuume ja hengitysvaikeudet. Ks. myös kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset.

Potactasol voi aiheuttaa veren hyytymiseen osallistuvien solujen (verihiutaleiden) määrän vähenemisen. Tämä voi aiheuttaa vaikea-asteisen verenvuodon pienistäkin vammoista, kuten pienestä haavasta. Harvinaisissa tapauksissa seurauksena voi olla vielä tätäkin vaikea-asteisempi verenvuoto (hemorragia). Kysy lääkäriltäsi, miten verenvuotoriskiä voidaan pienentää.

Haittavaikutukset ovat yleisempiä potilailla, joiden yleinen terveydentila on huono. Lääkäri arvioi yleistä terveydentilaasi hoidon aikana. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on kuumetta, jokin infektio tai jos tunnet olosi muulla tavoin huonoksi.

Käyttö lapsille ja aikuisille

Kokemus lasten ja nuorten hoidosta on rajallinen ja siksi hoitoa ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Potactasol

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

Raskaus ja imetys

Potactasolia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, kerro asiasta välittömästi lääkärille.

Tehokkaita ehkäisymenetelmiä tulee käyttää, jotta välttyään tulemasta raskaaksi tai siirtämästä lasta Potactasol-hoidon aikana. Kysy lääkäriltä neuvoa.

Miespuolisten potilaiden, jotka haluavat siittää lapsen, on pyydettävä lääkäriltään perhesuunnitteluneuvontaa tai -hoitoa.

Potilaat jotka ovat huolissaan hedelmällisyydestään tulee kysyä lääkäriltä neuvontaa hedelmällisyys ja perhesuunnittelu vaihtoehtoehdoista ennen hoidon aloittamista.

Älä imetä, jos sinua hoidetaan Potactasolilla.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Potactasol voi aiheuttaa väsymystä ja heikkouden tunnetta. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua väsyttää tai jos sinulla on heikko olo.

Potactasol sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohti, eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten Potactasolia käytetään

Potactasol-annoksesi suuruus riippuu:

- hoidettavasta sairaudesta
- kehosi pinta-alasta (m²)
- sinulle ennen hoitoa ja hoidon aikana tehtyjen verikokeiden tuloksista
- siitä, miten hyvin siedät hoitoa.

Aikuiset

Munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkasyöpä

Tavanomainen annos on 1,5 mg/m² (kehon pinta-alan mukaan) kerran päivässä 5 päivänä. Tämä hoitajakso toistuu yleensä kolmen viikon välein.

Kohdunkaulan syöpä

Tavanomainen annos on 0,75 mg/m² (kehon pinta-alan mukaan) kerran päivässä 3 päivänä.

Tämä hoitajakso toistuu yleensä kolmen viikon välein.

Kohdunkaulan syövässä valmistetta käytetään muiden sisplatiinia sisältävien syöpälääkkeiden kanssa. Lisätietoja sisplatiinista löytyy kulloinkin käytettävän valmisteen pakkausselosteesta.

Munuaisten vajaatoiminta potilaat

Lääkäri saattaa joutua pienentämään annostasi riippuen munuaistesi toiminnasta.

Miten Potactasol valmistetaan

Topotekaani toimitetaan infuusiokonsentraattijauheena liuosta varten. Jauhe on liuotettava, ja saatu konsentraattiliuos on laimennettava edelleen ennen valmisteen annostelua potilaalle.

Miten Potactasol annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle liuotetun ja laimennetun Potactasol-liuoksen infuusiona (tippana) yleensä käsivarteen noin 30 minuutin aikana.

Jos sinulle annetaan liian paljon Potactasolia

Koska lääkkeen annostelee lääkäri tai sairaanhoitaja, on epätodennäköistä, että sitä annetaan sinulle liian paljon. Epätodennäköisessä yliannostustilanteessa, lääkärisi seuraa haittavaikutuksia. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet huolissasi saamastasi annoksesta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Vakavat haittavaikutukset:

Kerro **heti** lääkärillesi, jos koet jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista. Ne voivat edellyttää sairaalahoitoa ja voivat olla hengenvaarallisia.

- **Infektiot** (hyvin yleisiä; voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä), joissa on seuraavanlaisia oireita:
 - kuume
 - vakava yleistilan huononeminen
 - paikalliset oireet, kuten kipeä kurkku tai polttava tunne virtsatessa
 - vaikea-asteinen vatsakipu, kuume ja mahdollinen ripuli (harvoin verinen) voivat olla oireita suolitulehduksesta (neutropeeninen koliitti)

Potactasol voi heikentää vastustuskykyäsi tulehduksia vastaan.

- **Keuhkotulehdus** (harvinainen; voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1000:sta), jonka oireita ovat:
 - hengitysvaikeudet
 - yskä
 - kuume

Tämän vaikea-asteisen tilan (interstitiaalisen keuhkosairauden) riski on suurempi, jos sinulla on äskettäin ollut keuhko-ongelmia tai jos olet aiemmin saanut sädehoitoa tai keuhkoihin vaikuttavia lääkkeitä. Ks. myös kohta 2.”varoitukset ja varotoimet”. Tämä tila voi johtaa kuolemaan.

- **Vakava allerginen (anafylaktinen) reaktio** (harvinainen; voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1000:sta) seuraavin oirein:

- kasvojen, huulien, kielen tai kurkun turpoaminen, hengityksen vaikeutuminen, alhainen verenpaine, huimaus ja kutiseva ihottuma.

Potactasolilla voi olla myös seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- Yleinen heikkouden ja väsymyksen tunne, joka voi olla oire punasolujen määrän vähenemisestä (anemiasta). Joissakin tapauksissa voit tarvita verensiirtoa.
- Veren kiertävien valkosolujen (leukosyyttien) määrän väheneminen. Epänormaalin pieni veren neutrofiilisten granulosityttien (valkosolutyyppi) määrä, johon voi liittyä kuumetta.

- Tavallista herkemmin tulevat mustelmat tai verenvuoto. Verihiutaleiden määrän väheneminen voi aiheuttaa vaikea-asteisen verenvuodon.
- Painon menetys ja ruokahaluttomuus (anoreksia), väsymys, heikotus.
- Sairauden tunne (pahoinvointi), oksentelu, ripuli, vatsakipu, ummetus.
- Suun limakalvojen ja ruuansulatuskanavan tulehdus.
- Kuume.
- Hiusten lähtö.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Allergiset reaktiot (yliherkkyysreaktiot) (myös ihottuma).
- Epänormaalin suuret bilirubiiniarvot. Bilirubiini on aineenvaihduntatuote, jota syntyy maksassa punasolujen hajotessa. Oireisiin voi kuulua keltainen iho (keltaisuus).
- Kaikkien verisolujen määrän aleneminen (pansytopenia)
- Huonovointisuus.
- Vakava veri-infektio, joka voi johtaa kuolemaan.
- Kutina (pruritus).

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- Vaikea-asteiset allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot).
- Nesteen kertymisen aiheuttama turvotus (angioedeema) esim. silmien ja huulten ympärillä sekä käsissä, jaloissa ja kurkussa. Jos tämä on vaikea-asteista, seurauksena voi olla hengitysvaikeuksia.
- Kutiseva ihottuma (tai nokkosihottuma).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10 000:sta)

- Lievä kipu ja tulehdus pistokohdassa, joka johtuu lääkkeen joutumisesta ympäröivään kudokseen (ekstravasatio) vahingossa esim. vuodon takia.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- vaikea mahakipu, pahoinvointi, verioksenukset, 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 sinulla on kohdunkaulan syöpä, saatat kokea muita haittavaikutuksia, jotka ovat Potactasolin ohella annettavan toisen lääkkeen (sisplatiinin) aiheuttamia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Potactasolin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytys liuottamisen ja laimennuksen jälkeen

Konsentraattiliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 25 ± 2 °C lämpötilassa normaalissa valaistuksessa ja 24 tunnin ajan $2 - 8$ °C lämpötilassa valolta suojassa.

Konsentraattiliuoksen laimentamisen jälkeen saadun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteessä (0,9 %) ja 50 mg/ml glukoosi-infuusionesteessä (5 %) on osoitettu 4 tunnin ajan 25 ± 2 °C lämpötilassa normaalissa valaistuksessa. Tutkittuja konsentraattiliuoksia oli säilytetty 12 ja 24 tuntia 25 ± 2 °C lämpötilassa ennen laimentamista.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytys ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja niiden ei tulisi olla pidempiä kuin 24 tuntia $2 - 8$ °C lämpötilassa ellei käyttökuntoon saattaminen ja laimennus ole tehty aseptisissä olosuhteissa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten, sytotoksisia aineita koskevien vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Potactasol sisältää

- Vaikuttava aine on topotekaani. Yhdessä injektiopullossa on 1 mg tai 4 mg topotekaania (hydrokloridina). Liuotuksen jälkeen 1 ml konsentraattiliuosta sisältää 1 mg topotekaania.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), viinihappo (E334), kloorivetyhappo (E507) ja natriumhydroksidi (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Potactasol toimitetaan tyyppin I värittömissä lasisissa injektiopulloissa, joissa on harmaa bromobutyylitulppa ja alumiininen suljin muovisella aukikäännettävällä kannella. Injektiopullot ovat tai eivät ole suojattu turvakalvolla. Injektiopullot sisältävät joko 1 mg tai 4 mg topotekaania.

Jokaisessa pakkauksessa on yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija:

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islanti

Valmistaja:

Manufacturer:
S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Potactasol

KÄYTTÖOHJE

Liuttaminen ja laimennus ennen annostelua

Ennen infuusiota Potactasol-infuusiokonsentraattijauhe on liuotettava sopivaan määrään injektionesteisiin käytettävää vettä seuraavasti:

- Potactasol 1 mg injektiopulloon lisätään 1,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä (sillä pullossa on 10 % ylimääräistä)
- Potactasol 4 mg injektiopulloon lisätään 4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

Näin saadaan konsentraattiliuos, joka sisältää 1 mg topotekaania millilitraa kohti. Konsentraattiliuos (1 mg/ml) on laimennettava ennen antamista.

Liuotetun konsentraatin laskettua yksilöllistä annosta vastaava tilavuus on laimennettava lisäämällä joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia tai 5 % w/v glukoosia, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 25 - 50 mikrog/ml, esimerkiksi:

	Tilavuus: 25 mikrog/ml liuokselle	Tilavuus: 50 mikrog/ml liuokselle
1 ml topotekaaniliuosta, 1 mg/ml	Lisää 39 ml, lopputilavuus 40 ml	Lisää 19 ml, lopputilavuus 20 ml.
4 ml topotekaaniliuosta, 1 mg/ml	Lisää 156 ml, lopputilavuus 160 ml.	Lisää 76 ml, lopputilavuus 80 ml.

Säilytys liuttamisen ja laimennuksen jälkeen

Konsentraattiliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 25 ± 2 °C lämpötilassa normaalissa valaistuksessa ja 24 tunnin ajan 2°C - 8 °C lämpötilassa valolta suojassa.

Konsentraattiliuoksen laimentamisen jälkeen saadun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteessä (0,9 %) ja 50 mg/ml glukoosi-infuusionesteessä (5 %) on osoitettu 4 tunnin ajan 25 ± 2 °C lämpötilassa normaalissa valaistuksessa. Tutkittuja konsentraattiliuoksia oli säilytetty 12 ja 24 tuntia 25 ± 2 °C lämpötilassa ennen laimentamista.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikainen säilytys ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja niiden ei tulisi olla pidempiä kuin 24 tuntia 2 °C - 8 °C lämpötilassa ellei käyttökuntoon saattaminen ja laimennus ole tehty aseptisissä olosuhteissa.

Käsittely ja hävittäminen

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

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen liuttaminen ja laimentaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Lääkettä käsittelevän henkilökunnan on liuttamisen ja laimentamisen aikana käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluvat kasvosuojain, suojalasit ja käsineet.

- Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.
- Kaikki anto- ja puhdistustarvikkeet, käsiin, pannaan ongelmajättesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa.