

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Actavis 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 1 mg topotekaania topotekaanihydrokloridina

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml konsentraattiliuosta sisältää 1 mg topotekaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Keltainen kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilailla, joilla on relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosyöpä (SCLC) ja joilla ensivaiheen hoitovaihtoehto ei tule kysymykseen uusintahoidona (ks. kohta 5.1).

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Yhdistelmähoitossa on sisplatiinin osalta huomioitava sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitetyt asiat.

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitojakson antoa on neutrofiiliarvon oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvon $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinitason ≥ 90 g/l (verensiirron jälkeen mikäli tarpeen).

Pienisoluinen keuhkosyöpä

Aloitussannos

Topotekaaniin annossuositus on $1,5 \text{ mg/m}^2$ päivässä laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana päivittäin viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein hoitojakson alusta lukien. Jos siedettävyyks 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 $\geq 90 \text{ g/l}$ (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 $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ tasolle $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

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

Kohdunkaulansyöpä

Aloituserannos

Topotekaanin suositeltu annos on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ annettuna 30 minuuttia kestävässä iv-infuusiossa päivittäin päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan iv-infuusiossa päivänä 1 annostuksella $50 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ ja topotekaaninannoksen 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 $\geq 90 \text{ g/l}$ (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 kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea 20 % tasolle $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ seuraavien hoitajaksojen ajaksi (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

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

Munuaisten vajaatoiminta

Monoterapia (pienisoluinen keuhkosityöpä)

Käytössä olevat tiedot ovat riittämättömät annossuosituksen antamiseksi potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on $< 20 \text{ ml/min}$. Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä keuhkalisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Kun kreatiinipuhdistuma on $20\text{--}39 \text{ ml/min}$, annossuositus on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viitenä peräkkäisenä päivänä pienisoluisen keuhkosityövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulansyöpä)

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

Pediatriset potilaat

Topotekaanin tehosta ja siedettävyydestä on vain rajoitetusti tietoa lapsipotilailla. Tästä syystä hoitosuosituksia ei voida lapsipotilaille antaa (ks. kohta 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Topotecan Actavis annetaan infuusiona laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen. Se on liuotettava ja edelleen laimennettava ennen käyttöä (ks. Kohta 6.6).

Varotoimenpiteet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai annostelua

Lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen saa suorittaa vain koulutettu henkilöstö. Valmistelu tulee suorittaa merkityllä alueella aseptisissä olosuhteissa. Tarpeellinen suojavarustus, kertakäyttökäsineet, suojalasit, suojapuku ja maski tulee olla käytössä. Varovaisuutta tulee nouhatta, jotta lääkettä ei vahingossa joudu kosketuksiin silmien kanssa. Jos lääkettä joutuu silmiin, huuhtele runsaalla vedellä. Sitten hakeudu lääkäriin. Jos lääkettä joutuu iholle, pese alue huolellisesti runsaalla vedellä. Pese aina kädet myös käsineiden riisumisen jälkeen. Katso kohta 6.6.

Raskaana olevien työntekijöiden ei tulisi käsitellä sytotoksisia valmisteita.

4.3 Vasta-aiheet

Topotekaanin on kontraindisoitu potilailla,

- joille vaikuttava-aine ja/tai kohdassa 6.1 mainitut apuaineet ovat aiemmin aiheuttaneet voimakkaita yliherkkyysoireita,
- jotka ovat raskaana tai imettävät (ks. kohta 4.6),
- joilla jo ennen ensimmäisen hoitojakson aloittamista on vakava luuydinsuppressio eli lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombositositarvo $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

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

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

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

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

Topotekaanin monoterapiaan ja topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombositopenia. Tämä on huomioitava, kun topotekaania määrätään esim. potilaille, joilla 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 suorituskyky ei ole huonontunut tasolle 3.

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

Pieni osa maksainsuffisienssipotilaista (seerumin bilirubiini 1,5 - 10 mg/dl) sai topotekaaia iv-infusiona 1,5 mg/m² viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanipuhdistuma väheni mutta tietoa on kuitenkin riittämättömästi suosituksen antamiseksi tälle potilasryhmälle.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä interaktioita ihmisellä ei ole tutkittu *in vivo*.

Topotekaani ei estä ihmisellä P450-entsyymiä (ks. kohta 5.2). Väestötutkimuksissa, joissa annettiin granisetronia, ondansetronia, morfiinia tai kortikosteroideja iv-infusiona samanaikaisesti, ei näyttänyt vaikuttavan merkitsevästi kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) farmakokinetiikkaan.

Kun topotekaaia yhdistetään muihin kemoterapia-aineisiin, jokaisen lääkeaineen annosta saatetaan joutua vähentämään 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, on annostusta vähennettävä enemmän jokaisen lääkeaineen kohdalla siedettävyyden parantamiseksi, verrattuna annosteluun, jota käytetään silloin, kun platinavalmiste annetaan 5. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta.

Kun topotekaaia (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 (12 %, n = 9) ja C_{max} (23 %, n = 11) -arvoissa. Havainnot ei arvioida olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Kuten kaikkien sytotoksisten kemoterapia-aineiden yhteydessä, tehokasta ehkäisykeinoa on suositeltava, kun kumpaa tahansa puolisoa hoidetaan topotekaanilla.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Topotekaanin on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostamia (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tuleminen topotekaanihoidon aikana.

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa kohdunkaulasyöpätutkimuksissa, topotekaaniin haittavaikutusprofiili todettiin yhtäpitäväksi topotekaaniin monoterapian yhteydessä todetun haittavaikutusprofiilin kanssa. Kun topotekaania annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa, on hematologinen kokonaistoksisuus pienempi verrattuna topotekaaniin monoterapiaan, mutta suurempi verrattuna sisplatiinin monoterapiaan.

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

Topotekaaniin monoterapian integroitu turvallisuustieto on esitetty alla.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Hyvin yleinen:

infektio

Yleinen:

verenmyrkytys¹

¹ Kuolemantapauksia verenmyrkytyksestä johtuen on raportoitu potilailla, joita on hoidettu topotekaaniilla.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen:

kuumeinen neutropenia, neutropenia, (ks. Ruoansulatuselimistö), trombositopenia, anemia, leukopenia.

Yleinen:

pansytopenia

Tuntematon:

vakava verenvuoto (trombositopenian yhteydessä)

Immuunijärjestelmä

Yleinen: yliherkkyyksireaktioita, ihottuma mukaan lukien

Harvinainen: anafylaktinen reaktio, angioedeema, nokkosihottuma

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: interstitiaalinen keuhkosairaus (jotkut tapaukset ovat olleet kuolemaan johtavia)

Ruoansulatuselimistö

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

²Neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtavaa neutropeenista koliittia mukaan lukien, on raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropenian komplikaationa (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi

Yleinen: hyperbilirubinemia

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin yleinen: Hiustenlähtö

Yleinen: Kutina

Yleisöireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: kuume, väsymys, väsymys

Yleinen: Sairautentunne

Hyvin harvinainen: ekstravasaatio³

³Ekstravasaatiota on raportoitu hyvin harvoin. Reaktiot ovat olleet lieviä eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.

Yllä olevien haittavaikutusten insidenssi saattaa esiintyä korkeammalla frekvenssillä 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.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologiset

Neutropenia: Vaikea neutropenia (neutrofiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) todettiin 1. hoitajakson aikana 55 %:lla potilaista ja kestoaltaan $\geq$ seitsemän päivää kestäväenä 20 %:lla ja kaikkiaan 77 %:lla potilaista (39 % hoitajaksoista). Vaikean neutropenian yhteydessä kuumetta tai infektiota oli 1. hoitajakson aikana 16 %:lla potilaista ja kaikkiaan 23 %:lla potilaista (6 % hoitajaksoista). Vaikean neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaninen aika oli yhdeksän päivää ja mediaaninen kesto seitsemän päivää. Vaikea neutropenia kesti yli seitsemän päivää kaikkiaan 11 %:ssa hoitajaksoista. Kaikista kliinisissä tutkimuksissa hoidetusta potilaista (kehittyipä vaikea neutropenia tai ei) 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).

Trombositopenia: Vaikea trombositopenia (trombosyyttiarvo alle $25 \times 10^9/l$) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitajaksoista) ja kohtalainen (trombosyyttiarvo $25,0-50,0 \times 10^9/l$) 25 %:lla potilaista (15 % hoitajaksoista). Mediaaninen vaikean trombositopenian kehittymiseen kulunut aika oli 15 päivää ja mediaaninen kesto oli viisi päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 %:ssa hoitajaksoista. Huomattavat trombositopeniaan liittyvät jälkitaudit olivat satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia: Kohtalainen 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 mahalaukkanavaan, kuten pahoinvointi (52 %), oksentelu (32 %), ripuli (18 %), ummetus (9 %) ja limakalvotulehdus (14 %). Vaikea-asteista (aste 3 tai 4) pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja limakalvotulehdistä esiintyi vastaavasti 4, 3, 2 ja 1 %:lla.

Lievää vatsakipua raportoitiin noin 4 %:lla potilaista.

Väsymystä havaittiin noin 25 %:lla potilaista ja voimattomuutta noin 16 %:lla potilaista topotekaanihoidon aikana. Voimakasta (aste 3 tai 4) väsymystä ja voimattomuutta esiintyi vastaavasti 3 %:lla ja 3 %:lla.

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

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

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu potilailla topotekaaniin iv-annostuksessa (jopa 10-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden) ja oraaliosassa annostuksessa (jopa 5-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden). Yliannostuksen havaitut oireet ja löydökset olivat yhdenmukaiset topotekaaniin tunnettujen, ei-toivottujen tapahtumien kanssa (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen

merkittävimmät komplikaatiot ovat luuydinsuppressio ja limakalvontulehdus. Lisäksi iv-yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kohonneita maksaentsyymiarvoja.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset aineet. ATC-koodi: L01XX17.

Topotekaanin antituumorivaikutus perustuu topoisomeraasi-I:n estoon. Topomeraasi-I on kiinteistä DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi-I:ta stabiloimalla entsyymin kovalenttikompleksia ja säikeikseen auennutta DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaanin aikaansaama topoisomeraasi-I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin kertyviä yksittäisen DNA-säikeen katkoksia.

Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä

Eräässä vertailevassa faasi III tutkimuksessa (478) oraalista topotekaania ja parasta oireenmukaista hoitoa (BSC) (n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen oireenmukaiseen hoitoon (n = 70) potilailla, joille oli tullut relapsi ensivaiheen hoidon jälkeen. Oireiden uudelleen ilmaantumiseen (TTP) ensivaiheen hoidon jälkeen kului 84 päivää (mediaaniarvo) oraalisella topotekaani + BSC-ryhmällä ja 90 päivää (mediaaniarvo) pelkällä BSC-ryhmällä. Näille potilaille iv-kemoterapia ei tullut kyseeseen. Kokonaiselossaoloaika oli oraalisessa topotekaani + BSC-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkässä BSC-ryhmässä (Log-rank p = 0,0104). Oraalisen topotekaani + BSC-ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % luottamusväli: 0,45- 0,90) pelkään BSC-ryhmään verrattuna. Elossaoloaika (mediaani) oli topotekaani + BSC-ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % luottamusväli: 18,3-31,6) verrattuna 13,9 viikkoon BSC-ryhmässä (95 % luottamusväli 11,1-18,6). P-arvo oli 0,0104.

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

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

Taulukko 1. Elossaoloaika, vasteiden määrä ja aika taudin etenemiseen pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla oraalisen ja i.v. topotekaani-annon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	Iv topotekaani	Oraalinen topotekaani	Iv topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Elossaoloaika viikkoina (mediaaniarvo) (95 % CI)	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 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Vasteiden määrä (%) (95 % CI)	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 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Aika taudin etenemiseen viikkoina (mediaaniarvo) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (11,3, 18,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä

CI = luottamusväli

Topotekaania iv annosteltuna on myös tutkittu eräissä satunnaistetussa faasi III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, adriamysiinin (doksorubisiinin) ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluisia keuhkosityöpää (SCLC). Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,5 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa ja 12,3 viikkoa vastaavasti). Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli 25,0 ja 24,7 viikkoa vastaavasti. Iv topotekaanin ja CAV:in eloonjäämisajan riskisuhde oli 1,04 (95 % CI 0,73, 1,40).

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

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

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailussa faasi III tutkimuksessa (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179) topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n = 146) potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutunut tai IV B asteen kohdunkaulansyöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävä hyöty kokonaiselessaaloajassa pelkkään sisplatiiniin verrattuna, kun tulokset oli kontrolloitu välialueiden tiedoilla (log-rank p = 0,033).

Taulukko 2. Tutkimuksen GOG - 0179 tulokset

ITT populaatio		
	Sisplatiini 50 mg/m ² päivänä 1, toistettuna joka 21. päivä.	Sisplatiini 50 mg/m ² päivänä 1 + Topotekaani 0,75 mg/m ² kolmena päivänä, toistettuna joka 21. päivä
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaani (95 % CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	

Log rank p-arvo	0,033	
Potilaat, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet sisplatiini kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/Sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaani (95 % CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Riskisuhde (95 % CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
Potilaat, jotka olivat aikaisemmin saaneet sisplatiini kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/Sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaani (95 % CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

CI = luottamusväli

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

Pediatriset potilaat

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

Avoimessa tutkimuksessa topotekaania annettiin lapsille (n = 108, ikä alle 16-vuotiaat), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia solideja tuumoreita. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m² annettuna 30 minuuttia kestävässä infuusiona viiden päivänä ja toistettuna joka kolmas viikko yhteen vuoteen saakka, vasteesta riippuen. Tuumorityypit olivat Ewingin sarkooma/primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rhabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettia todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktorinen solideja 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 punasolu-konsentraatteja 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 korkein siedetty annostus oli 2,0 mg/m²/päivä. Ilman G-CSF-lääkitystä korkein siedetty annostus oli 1,4 mg/m²/päivä (Ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun topotekaania annettiin 0,5-1,5 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiona päivittäin viiden päivän ajan, sen plasmapuhdistuma osoittautui erittäin suureksi (62 l/h, SD 22) vastaten noin 2/3 maksaperfuusiosta. Topotekaanilla oli myös suuri jakautumistilavuus - noin 132 l (SD 57), ja 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 vähän tai ei ollenkaan päivittäisessä annostelussa. Toistuvassa annostelussa ei ole havaittu farmakokineettisiä muutoksia. Prekliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen valossa topotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäinen (35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

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

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

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

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

Ihmisen maksan mikrosomeilla in vitro tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-desmetyloitunutta topotekaania. Ihmisellä samoin kuin eläimillä merkitsevä osuus annoksesta (yleensä 20-60 %) erittyi virtsaan topotekaanina tai avorengasmuotona. Topotekaani ei estänyt ihmisen P450-entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ja CYP4A in vitro, eikä myöskään ihmisen sytosolientsyymejä dihydropyrimidiiniä tai ksantiinioksidaasia.

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

Plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini 1,5-10 mg/dl) aleni noin 67 %:iin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Topotekaanin puoliintumisaika piteni noin 30 %, mutta jakautumistilavuudessa ei havaittu selvää muutosta. Kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa aleni vain noin 10 % kontrolliryhmään verrattuna.

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

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Topotekaanin 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

Injektiopullot
3 vuotta

Konsentraattiliuos ja laimennetut liuokset

Konsentraattiliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen pysyvyys on näytetty toteen 24 tunnin ajan $25 \pm 2^\circ\text{C}$ lämpötilassa normaalissa valaistuksessa ja 24 tunnin ajan 2°C – 8°C lämpötilassa valolta suojassa.

Konsentraattiliuoksen laimentamisen jälkeen saadun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen pysyvyys natriumkloridi-injektionesteessä 9 mg/ml (0,9 %) ja glukoosi-infuusionesteessä 50 mg/ml (5 %) on näytetty toteen 4 tunnin ajan $25 \pm 2^\circ\text{C}$ lämpötilassa normaalissa valaistuksessa. Tutkittuja konsentraattiliuoksia oli säilytetty 12 ja 24 tuntia $25 \pm 2^\circ\text{C}$ lämpötilassa ennen laimentamista.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytön aikainen 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

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I väritön lasi-injektiopullo (5 ml), harmaa bromobutyylitulppa ja alumiininen suljin muovisella aukikäännettävällä kannella, sisältää 1 mg topotekaania. Jokainen injektiopullo on suojattu turvakalvolla.

Topotecan Actavista on saatavana pakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo tai 5 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Topotecan Actavis 1 mg –injektiopulloon lisätään 1,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Kirkas käyttökuntoon saatettu konsentraattiliuos on vaaleankeltaista. Koska Topotecan Actavis -injektiopullossa on 10 % ylitäyttö, valmis konsentraattiliuos sisältää 1 mg/ml topotekaania. Tarvittava määrä konsentraattiliuosta laimennetaan edelleen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä lopulliseen pitoisuuteen 25-50 mikrog/ml.

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

1. Koulutetun henkilön tulee tehdä valmisteiden käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen.
2. Valmistamisen tulisi tapahtua tarkoitukseen osoitetulla alueella asettamisissa olosuhteissa.
3. Riittävää suojausta on käytettävä. Tämä tarkoittaa kertakäyttökäsineitä, suojalaseja, vaatekassaa ja kasvosuojaa.
4. Varotoimenpiteitä on noudatettava vahingossa tapahtuvan silmäaltistuksen varalta. Jos valmistetta joutuu silmiin on silmiä huuhdeltava runsaalla vedellä, minkä jälkeen on hakeuduttava silmälääkäriin.
5. Jos valmistetta joutuu iholle, ihoalue on pestävä huolellisesti runsaalla vedellä. Pese aina kädet suojakäsineiden poistamisen jälkeen.
6. Raskaana olevat henkilöt eivät saa käsitellä sytotoksisia aineita.
7. Riittävää huolellisuutta ja varotoimia tulee noudattaa hävitettäessä sytotoksisten valmisteiden käyttökuntoon saattamisessa ja/tai laimentamisessa käytettyjä tarvikkeita (ruiskuja, neuloja yms.) Kaikki käyttämätön valmiste tai jätteet tulee hävittää paikallisten sytotoksisten aineiden koskevien määräysten mukaisesti. Kaikki annostelu- ja puhdistustarvikkeet, mukaan lukien käsinneet, pakataan ongelmajätteenä, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Nestemäisen jätteen voi huuhdella viemäriin runsaalla vedellä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24. heinäkuuta 2009
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 6. kesäkuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Actavis 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg topotekaania topotekaanihydrokloridina
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml konsentraattiliuosta sisältää 1 mg topotekaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Keltainen kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilailla, joilla on relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosyöpä (SCLC) ja joilla ensivaiheen hoitovaihtoehto ei tule kysymykseen uusintahoitona (ks. kohta 5.1).

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

4.2 Annostus ja antotapa

Topotekaani tulee antaa syövän kemoterapiaan erikoistuneessa yksikössä ja syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin valvonnassa. (ks. Kohta 6.6).

Annostus

Yhdistelmähoitossa on sisplatiinin osalta huomioitava sisplatiinin täydellisessä varmisteyhteenvedossa esitetyt asiat.

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitojakson antoa on neutrofiliarvon oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvon $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinitason ≥ 90 g/l (verensiirron jälkeen mikäli tarpeen).

Pienisoluinen keuhkosyöpä

Aloitussannos

Topotekaaniin annossuositus on $1,5 \text{ mg/m}^2$ päivässä laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana päivittäin viiden päivän jaksaina kolmen viikon välein hoitojakson alusta lukien. Jos siedettävyyks 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 $\geq 90 \text{ g/l}$ (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 $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ tasolle $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

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

Kohdunkaulansyöpä

Aloituseros

Topotekaaniin suositeltu annos on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ annettuna 30 minuuttia kestävässä iv-infuusiona päivittäin päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan iv-infuusiona päivittäin annostuksella $50 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ ja topotekaaniannoksen 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 $\geq 90 \text{ g/l}$ (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 kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea 20 % tasolle $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ seuraavien hoitojaksojen ajaksi (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$).

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

Munuaisten vajaatoiminta

Monoterapia (pienisoluinen keuhkosityöpä)

Käytettävissä olevat tiedot ovat riittämättömät annossuosituksen antamiseksi potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on $< 20 \text{ ml/min}$. Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Kun kreatiinipuhdistuma on $20\text{--}39 \text{ ml/min}$, annossuositus on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viitenä peräkkäisenä päivänä pienisoluisen keuhkosityövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulansyöpä)

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

Pediatriset potilaat

Topotekaanin tehosta ja siedettävyydestä on vain rajoitetusti tietoa lapsipotilailla. Tästä syystä hoitosuosituksia ei voida lapsipotilaille antaa (ks. kohta 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Topotecan Actavis annetaan infuusiona laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen. Se on liuotettava ja edelleen laimennettava ennen käyttöä (ks. Kohta 6.6).

Varotoimenpiteet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai annostelua

Lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen saa suorittaa vain koulutettu henkilöstö. Valmistelu tulee suorittaa merkityllä alueella aseptisissä olosuhteissa. Tarpeellinen suojavaustus, kertakäyttökäsineet, suojalasit, suojapuku ja maski tulee olla käytössä. Varovaisuutta tulee noudattaa, jotta lääkettä ei vahingossa joudu kosketuksiin silmien kanssa. Jos lääkettä joutuu silmiin, huuhtelee runsaalla vedellä. Sitten hakeudu lääkäriin. Jos lääkettä joutuu iholle, pese alue huolellisesti runsaalla vedellä. Pese aina kädet myös käsineiden riisumisen jälkeen. Katso kohta 6.6.

Raskaana olevien työntekijöiden ei tulisi käsitellä sytotoksisia valmisteita.

4.3 Vasta-aiheet

Topotekaani on kontraindisoitu potilailla,

- joille vaikuttava-aine ja/tai kohdassa 6.1 mainitut apuaineet ovat aiemmin aiheuttaneet voimakkaita yliherkkyysoireita,
- jotka ovat raskaana tai imettävät (ks. kohta 4.6),
- joilla jo ennen ensimmäisen hoitojakson aloittamista on vakava luuydinsuppressio eli lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiarvo $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Topotekaanin monoterapiaan ja topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombositopenia. Tämä on huomioitava määrättäessä topotekania esim. potilaille, joilla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

Kuten voidaan odottaa, suorituskyvyltään heikoilla potilailla ($PS > 1$) on pienempi vasteosasto ja enemmän komplikaatioita, esimerkiksi kuumetta, infektioita ja sepsistä (ks. kohta 4.8). Suorituskyvyn

huolellinen arviointi on hoidon aikana tärkeää. Näin varmistaudutaan siitä, että potilaan suorituskky ei ole huonontunut tasolle 3.

Kokemus topotekaaniin käytöstä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma $< 20 \text{ ml/min}$) tai kirroosin aiheuttamassa vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini $\geq 10 \text{ mg/dl}$) on riittämätöntä. Topotekaania ei suositella näille potilasryhmille.

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

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 interaktioita ihmisellä ei ole tutkittu *in vivo*.

Topotekaani ei estä ihmisellä P450-entsyymiä (ks. kohta 5.2). Väestötutkimuksissa, joissa annettiin granisetronia, ondansetronia, morfiinia tai kortikosteroideja iv-infuusiona samanaikaisesti, ei näyttänyt vaikuttavan merkittävästi kokonaistopotekaaniin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) farmakokinetiikkaan.

Kun topotekaania yhdistetään muihin kemoterapia-aineisiin, joiden lääkeaineen annosta saatetaan joutua vähentämään 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, on annostusta vähennettävä enemmän jokaisen lääkeaineen kohdalla siedettävyyden parantamiseksi, verrattuna annostasoon, jota käytetään silloin, kun platinavalmiste annetaan 5. päivänä topotekaaniannostelun aloittamisesta.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaudenehkäisy miehillä ja naisilla

Kuten kaikkien sytotoksisten kemoterapia-aineiden yhteydessä, tehokasta ehkäisykeinoa on suositeltava, kun kumpaa tahansa puolisoa hoidetaan topotekaanilla.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Topotekaani on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä topotekaanihoidon aikana.

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 topotekaaniin erittymisestä äidinmaitoon ei ole varmuutta, imetys on lopetettava, kun topotekaanihoito aloitetaan.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa kohdunkaulasyöpätutkimuksissa, topotekaaniin haittavaikutusprofiili todettiin yhtäpitäväksi topotekaaniin monoterapian yhteydessä todetun haittavaikutusprofiilin kanssa. Kun topotekaania annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa, on hematologinen kokonaistoksisuus pienempi verrattuna topotekaaniin monoterapiaan, mutta suurempi verrattuna sisplatiinin monoterapiaan.

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

Topotekaaniin monoterapian integroitu turvallisuustieto on esitetty alla

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektio

Hyvin yleinen:

infektio

Yleinen:

verenmyrkytys¹

¹ Kuolemantapauksia verenmyrkytyksestä johtuen on raportoitu potilailla, joita on hoidettu topotekaaniin.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen:

kuumeinen neutropenia, neutropenia, (ks. Ruoansulatuselimistö), trombositopenia, anemia, leukopenia.

Yleinen:

pansytopenia

Tuntematon:

vakava verenvuoto (trombositopenian yhteydessä)

Immuunijärjestelmä

Yleinen: yliherkkyyssreaktioita, ihottuma mukaan lukien

Harvinainen: anafylaktinen reaktio, angioedeema, nokkosihottuma

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: interstitiaalinen keuhkosairaus (jotkut tapaukset ovat olleet kuolemaan johtavia)

Ruoansulatuselimistö

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

²Neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtavaa neutropeenista koliittia mukaan lukien, on raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropenian komplikaationa (ks. kohta 4.4).

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

³Ekstravasaatiota on raportoitu hyvin harvoin. Reaktiot ovat olleet lieviä eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.

Yllä olevien haittavaikutusten insidenssi saattaa esiintyä korkeammalla frekvenssillä 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.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologiset

Neutropenia: Vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) todettiin 1. hoitajakson aikana 55 %:lla potilaista ja kestoaltaan $\geq$ seitsemän päivää kestäväenä 20 %:lla ja kaikkiaan 77 %:lla potilaista (39 % hoitajaksoista). Vaikean neutropenian yhteydessä kuumetta tai infektiota oli 1. hoitajakson aikana 16 %:lla potilaista ja kaikkiaan 23 %:lla potilaista (6 % hoitajaksoista). Vaikean neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaninen aika oli yhdeksän päivää ja mediaaninen kesto seitsemän päivää. Vaikea neutropenia kesti yli seitsemän päivää kaikkiaan 11 %:ssa hoitajaksoista. Kaikista kliinisissä tutkimuksissa hoidetusta potilaista (kehittyipä vaikea neutropenia tai ei) 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).

Trombositopenia: Vaikea trombositopenia (trombosyyttiarvo alle $25 \times 10^9/l$) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitajaksoista) ja kohtalainen (trombosyyttiarvo $25,0-50,0 \times 10^9/l$) 25 %:lla potilaista (15 % hoitajaksoista). Mediaaninen vaikean trombositopenian kehittymiseen kulunut aika oli 15 päivää ja mediaaninen kesto oli viisi päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 %:ssa hoitajaksoista. Huomattavat trombositopeniaan liittyvät jälkitaudit olivat satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia: Kohtalainen 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 noin 4 %:lla potilaista.

Väsymystä havaittiin noin 25 %:lla potilaista ja voimattomuutta noin 16 %:lla potilaista topotekaanihoidon aikana. Voimakasta (aste 3 tai 4) väsymystä ja voimattomuutta esiintyi vastaavasti 3 %:lla ja 3 %:lla.

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu potilailla topotekaaniin iv-annostuksessa (jopa 10-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden) ja oraalissa annostuksessa (jopa 5-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden). Yliannostuksen havaitut oireet ja löydökset olivat yhdenmukaiset

topotekaanin tunnettujen ei-toivottujen tapahtumien kanssa (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat luuydinsuppressio ja limakalvontulehdus. Lisäksi iv-yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kohonneita maksaentsyymiarvoja.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset aineet. ATC-koodi: L01XX17.

Topotekaanin antituumorivaikutus perustuu topoisomeraasi-I:n estoon. Topomeraasi-I on kiteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi-I:ta stabiloimalla entsyymin kovalenttikompleksia ja säikeikseen auennutta DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaanin aikaansaama topoisomeraasi-I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin kertyviä yksittäisen DNA-säikeen katkoksia.

Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä

Eräässä vertailevassa faasi III tutkimuksessa (478) oraalista topotekaania ja parasta oireenmukaista hoitoa (BSC) (n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen oireenmukaaseen hoitoon (n = 70) potilailla, joille oli tullut relapsi ensivaiheen hoidon jälkeen. Oireiden uudelleen ilmaantumiseen (TTP) ensivaiheen hoidon jälkeen kului 84 päivää (mediaaniarvo) oraalisella topotekaani + BSC-ryhmällä ja 90 päivää (mediaaniarvo) pelkällä BSC-ryhmällä. Näille potilaille iv-kemoterapia ei tullut kyseeseen. Kokonaiselossaoloaika oli oraalisessa topotekaani + BSC-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkässä BSC-ryhmässä (Log-rank p = 0,0104). Oraalisen topotekaani + BSC-ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % luottamusväli: 0,45- 0,90) pelkään BSC-ryhmään verrattuna. Elossaoloaika (mediaani) oli topotekaani + BSC-ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % luottamusväli: 18,3-31,6) verrattuna 13,9 viikkoon BSC-ryhmässä (95 % luottamusväli 11,1-18,6). P-arvo oli 0,0104.

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

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

Taulukko 1. Elossaoloaika, vasteiden määrä ja aika taudin etenemiseen pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla oraalisen ja i.v. topotekaani-annon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraallinen topotekaani	Iv topotekaani	Oraallinen topotekaani	Iv topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Elossaoloaika viikkoina (mediaaniarvo) (95 % CI)	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 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Vasteiden määrä (%) (95 % CI)	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 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Aika taudin etenemiseen viikkoina (mediaaniarvo) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (11,3, 18,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä

CI = luottamusväli

Topotekaania iv annosteltuna on myös tutkittu eräissä satunnaistetussa faasi III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, adriamysiinin (doksorubisiinin) ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluisia keuhkosityöpää (SCLC). Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,5 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa ja 12,3 viikkoa vastaavasti). Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli 25,0 ja 24,7 viikkoa vastaavasti. Iv topotekaanin ja CAV:in eloonjäämisajan riskisuhde oli 1,04 (95 % CI 0,73, 1,40).

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

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

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailussa faasi III tutkimuksessa (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179) topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n = 146) potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutunut tai IV B asteen kohdunkaulansyöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävä hyöty kokonaiseelossaoloajassa pelkkään sisplatiiniryhmään verrattuna, kun tulokset oli kontrolloitu välialueiden tiedoilla (log-rank p = 0,033).

Taulukko 2. Tutkimuksen GOG - 0179 tulokset

ITT populaatio		
	Sisplatiini 50 mg/m ² päivänä 1, toistettuna joka 21. päivä.	Sisplatiini 50 mg/m ² päivänä 1 + Topotekaani 0,75 mg/m ² kolmena päivänä, toistettuna joka 21. päivä
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaani (95 % CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)

Riskisuhde (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Log rank p-arvo	0,033	
Potilaat, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet sisplatiini kemosaädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/Sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaani (95 % CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Riskisuhde (95 % CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
Potilaat, jotka olivat aikaisemmin saaneet sisplatiini kemosaädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/Sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaani (95 % CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

CI = luottamusväli

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

Pediatriset potilaat

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

Avoimessa tutkimuksessa topotekaania annettiin lapsille (n = 108, ikä alle 16-vuotiaat), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia solideja tumoreita. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m² annettuna 30 minuuttia kestävässä infuusiona viitena päivänä ja toistettuna joka kolmas viikko yhteen vuoteen saakka, vasteesta riippuen. Tuumorityypit olivat Ewingin sarkooma/primitiivinen neuroektodermaalinen tumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rhabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettiä todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktorinen solidi tumori, topotekaaniin 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 punasolu-konsentraatteja 139 (30,5 %) hoitojakson ajan ja 50 (46 %) potilasta sai trombosyyttejä 159 (34,9 %) hoitojakson ajan. Farmakokineettisessä tutkimuksessa lapsipotilailla, joilla oli refraktorisia solideja tumoreita, myelosuppressiota pidettiin annostusta rajoittavana toksisuutena. Tässä tutkimuksessa G-CSF-lääkitystä saaneilla lapsipotilailla korkein siedetty annostus oli 2,0 mg/m²/päivä. Ilman G-CSF-lääkitystä korkein siedetty annostus oli 1,4 mg/m²/päivä (Ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun topotekaania annettiin 0,5-1,5 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiona päivittäin viiden päivän ajan, sen plasmapuhdistuma osoittautui erittäin suureksi (62 l/h, SD 22) vastaten noin 2/3 maksaperfuusiosta. Topotekaaniin oli myös suuri jakautumistilavuus - noin 132 l (SD 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 vähän tai ei ollenkaan päivittäisessä annostelussa. Toistuvassa annostelussa ei ole havaittu farmakokineettisiä muutoksia. Prekliinisistä

tutkimuksista saatujen tietojen valossa topotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäinen (35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

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

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

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

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

Ihmisen maksan mikrosomeilla in vitro tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-desmetyloitunutta topotekaania. Ihmisellä samoin kuin eläimillä merkittävä osuus annoksesta (yleensä 20-60 %) erittyi virtsaan topotekaanina tai avorenkainmuotona. Topotekaani ei estänyt ihmisen P450-entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ja CYP4A in vitro, eikä myöskään ihmisen sytosolientsyymejä, dihydropyrimidiiniä tai ksantiinioksidaasia.

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

Plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa (seerumin bilirubiini 1,5-10 mg/dl) aleni noin 67 %:iin kontrolliryhmän potilaisiin verrattuna. Topotekaanin puoliintumisaika piteni noin 30 %, mutta jakautumistilavuudessa ei havaittu selvää muutosta. Kokonaistopotekaanin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) plasmapuhdistuma maksan vajaatoiminnassa aleni vain noin 10 % kontrolliryhmään verrattuna.

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

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

Pediatriset potilaat

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

joilla oli solideja tuumoreita tai leukemiaa. Tiedot eivät kuitenkaan riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Topotekaaniin 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
3 vuotta

Konsentraattiliuos ja laimennetut liuokset

Konsentraattiliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen pysyvyys on näytetty toteen 24 tunnin ajan $25 \pm 2^\circ\text{C}$ lämpötilassa normaalissa valaistuksessa ja 24 tunnin ajan 2°C - 8°C lämpötilassa valolta suojassa.

Konsentraattiliuoksen laimentamisen jälkeen saadun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen pysyvyys natriumkloridi-injektionesteessä 9 mg/ml (0,9 %) ja glukoosi-infusionesteessä 50 mg/ml (5 %) on näytetty toteen 4 tunnin ajan $25 \pm 2^\circ\text{C}$ lämpötilassa normaalissa valaistuksessa. Tutkittuja konsentraattiliuoksia oli säilytetty 12 ja 24 tuntia $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 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.

6.4 Säilytys

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I väritön lasi-injektiopullo (8 ml), harmaa bromobutyyylitulppa ja alumiininen suljin muovisella aukikäännettävällä kannella, sisältää 4 mg topotekaa. Jokainen injektiopullo on suojattu turvakalvolla.

Topotecan Actavista on saatavana pakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo tai 5 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Topotecan Actavis 4 mg –injektiopulloon lisätään 4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Kirkas käyttökuntoon saatettu konsentraattiliuos on vaaleankeltaista. Valmis konsentraattiliuos sisältää 1 mg/ml topotekaa. Tarvittava määrä konsentraattiliuosta laimennetaan edelleen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä lopulliseen pitoisuuteen 25-50 mikrog/ml.

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

1. Koulutetun henkilön tulee tehdä valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen.
2. Valmistamisen tulisi tapahtua tarkoitukseen osoitetulla alueella aseptisissä olosuhteissa.
3. Riittävää suojautusta on käytettävä. Tämä tarkoittaa kertakäyttökäsineitä, suojalaseja, vaatekassaa ja kasvosuojaa.
4. Varotoimenpiteitä on noudatettava vahingossa tapahtuvan silmälääkityksen varalta. Jos valmistetta joutuu silmiin on silmiä huuhdeltava runsaalla vedellä, minkä jälkeen on hakeuduttava silmälääkäriin.
5. Jos valmistetta joutuu iholle, ihoalue on pestävä huolellisesti runsaalla vedellä. Pese aina kädet suojakäsineiden poistamisen jälkeen.
6. Raskaana olevat henkilöt eivät saa käsitellä sytotoksisia aineita.
7. Riittävää huolellisuutta ja varotoimia tulee noudattaa hävitettäessä sytotoksisen valmisteen käyttökuntoon saattamisessa ja/tai laimentamisessa käytettyjä tarvikkeita (ruiskuja, neuloja yms.) Kaikki käyttämätön valmiste tai jätteet tulee hävittää paikallisten sytotoksisten aineiden hävityksen määräysten mukaisesti. Kaikki annostelu- ja puhdistustarvikkeet, mukaan lukien käsinneet, pakataan ongelmajättesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Nestemäisen jätteen voi huuhdella viemäriin runsaalla vedellä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group LLC ehf.
Reykjavíkurborg 76-78
IS-220 Hamarhjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24. heinäkuuta 2009
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 6. kesäkuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVAT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOITA 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

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNAT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus
1 x 1 mg injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Actavis 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 x 1 mg injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Infuusiona 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

Sytostaatti

Käsittelyohjeet (kts. pakkausseloste).

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Käyttämätön valmiste tai jättemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo 1 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Topotecan Actavis 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 x 4 mg injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Actavis 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 x 4 mg injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Infuusiona 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

Sytostaatti

Käsittelyohjeet (kts. pakkausseloste).

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Käyttämätön valmiste tai jättemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo 4 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Topotecan Actavis 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

Topotecan Actavis 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Topotecan Actavis 4 kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
topotekaani

Lue tämä seloste 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 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 Topotecan Actavis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Topotecan Actavista
3. Miten Topotecan Actavista käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Topotecan Actaviksen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Topotecan Actavis on ja mihin sitä käytetään

Topotecan Actaviksen vaikuttava aine on topotekaani, joka auttaa tappamaan syöpäsoluja.

Topotecan Actavista käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

- pienisoluinen keuhkosityöpä, joka on uusiutunut kemoterapian jälkeen.
- pitkälle edennyt kohdunkaulansyöpä, jos leikkaus tai sädehoito ei ole mahdollinen. Tässä tapauksessa Topotecan Actavista annetaan yhdessä sisplatiinia sisältävien lääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Topotecan Actavista

Älä käytä Topotecan Actavista

- jos olet allerginen topotekaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät. Sinun on lopetettava imetys ennen Topotecan Actavis -hoidon aloittamista.
- jos verisolujen määrä on liian pieni.

Kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keuhkusteile lääkärin kanssa ennen kuin käytät Topotecan Actavista:

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

Topotecan Actavis voi aiheuttaa veren hyytymiseen osallistuvien solujen (verihiutaleiden) määrän vähenemisen. Tämä voi aiheuttaa vaikeasta 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, joilla 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 lapsilla ja nuorilla

Käyttökokemus lapsilla ja nuorilla on rajallinen, siksi hoitoa ei suositella lapsille ja nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Topotecan Actavis

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Topotecan Actavista 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 vältetään tulemasta raskaaksi/syntymästä lasta hoidon aikana. Kysy lääkäriltä neuvoa.

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

Älä imetä, jos sinua hoidetaan Topotecan Actaviksella.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Topotecan Actavis voi aiheuttaa väsymystä ja heikkouden tunnetta.

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinua väsyttää tai jos sinulla on heikko olo.

Topotecan Actavis sisältää natriumia

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

3. Miten Topotecan Actavista käytetään

Topotecan Actavis-annoksesi suuruus riippuu:

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

Aikuiset:

Piänseläinen keuhkosityöpä

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

Kohdunkaulansyöpä

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

Tämä hoitojakso toistuu yleensä kolmen viikon välein.

Kohdunkaulansyövässä valmistetta käytetään muiden sisplatiinia sisältävien syöpälääkkeiden kanssa. Lisätietoja sisplatiinista löytyy kulloinkin käytettävän valmisteiden pakkausselosteesta.

Munuaisten vajaatoiminta potilaat

Lääkäri saattaa joutua pienentämään annostasi riippuen munuaistesi toiminnasta.

Miten Topotecan Actavis –infuusio valmistetaan

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

Miten Topotecan Actavis annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle liotetun ja laimennetun Topotecan Actavis -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)

Topotecan Actavis voi heikentää vastustuskykyäsi tulehduksia vastaan.

- **Keuhkotulehdus** (harvinainen, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta), jonka oireita ovat:
 - hengitysvaikeus
 - 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 olla kuolemaan johtava.

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.

Topotecan Actaviksella 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.
- Infektiot.
- Hiusten lähtö.

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

- Allergiset reaktiot (yliherkkyysoireet) (myös ihottuma).
- Epänormaalin suuret bilirubiiniarvot. Bilirubiini on aineenvaihduntatuote, jota syntyy maksassa punasolujen hajoessa. Oireisiin voi kuulua keltainen iho (keltaisuus).
- Verisolujen väheneminen (pansytopenia)
- Huonovointisuus.
- Vakava veri-infektio, joka voi olla kuolemaan johtava.
- Kutina (pruritus).

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

- Nesteen kertymisen aiheuttama turvotus (angioedeema) esim. silmien ja huultien 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 henkilöllä 10 000:sta)

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

Jos sinulla on kohdunkaulansyöpä, saatat kokea muita haittavaikutuksia, jotka ovat Topotecan Actavis -valmisteen 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. Topotecan Actaviksen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytys käyttökuntoon saattamisen ja liuottamisen jälkeen

Konsentraattiliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen pysyvyys on näytetty toteen 24 tunnin ajan $25 \pm 2^\circ\text{C}$ lämpötilassa normaalissa valaistuksessa ja 24 tunnin ajan 2°C - 8°C lämpötilassa valolta suojassa.

Konsentraattiliuoksen laimentamisen jälkeen saadun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen pysyvyys natriumkloridi-injektionesteessä 9 mg/ml (0,9 %) ja glukoosi-infuusionesteessä 50 mg/ml (5 %) on

näytetty toteen 4 tunnin ajan $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa normaalissa valaistuksessa. Tutkittuja konsentraattiliuoksia oli säilytetty 12 ja 24 tuntia $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 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 käyttökontoon saattaminen ja laimennus ole tehty aseptisissä olosuhteissa.

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 Actavis 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.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Topotecan Actavis toimitetaan tyyppin I värittömissä lasisissa injektiopulloissa, joissa on harmaa bromobutyyylitulppa ja alumiininen suljin muovisella aukikäännettävällä kannella. Jokainen injektiopullo on suojattu turvakalvolla.

Pakkaukset:

1 x 1 mg injektiopullo; 5 x 1 mg injektiopulloa
1 x 4 mg injektiopullo; 5 x 4 mg injektiopulloa

Myyntiluvan haltija:

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
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

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"
Tel: +370 5 260 9615

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország

Actavis Hungary Kft.
Tel.: +36 1 501 7001

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296392601

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Topotecan Actavis

KÄYTTÖOHJE

Ohjeet sytostaattisten aineiden turvaalliseen käyttöön ja hävittämiseen

1. Koulutetun henkilöstön on liuotettava ja laimennettava lääke.
2. Lääkkeen käyttökuntoon saattaminen on tehtävä tähän varatulla alueella aseptisissa olosuhteissa.
3. Riittävän suojaavia suojahansikkaita, -laseja ja -takkia ja -kasvosuojaa on käytettävä.
4. Varotoimia on noudatettava, jotta lääkevalmistetta ei vahingossa joudu silmiin. Mikäli valmiste joutuu kosketuksiin silmien kanssa, huuhtelee silmät suurella määrällä vettä. Hakeudu tämän jälkeen lääkärin tutkittavaksi.
5. Jos valmistetta joutuu iholle, huuhtelee alue perusteellisesti vedellä. Pese kädet aina hansikkaiden riisumisen jälkeen.
6. Raskaana olevan työntekijän ei pidä käsitellä sytotoksista valmistetta.
7. Riittävää huolellisuutta ja riittäviä varotoimia on noudatettava sytotoksisten lääkevalmisteiden liuottamisessa ja/tai laimentamisessa käytettyjen välineiden (ruusujen, neulojen jne.) hävittämisessä. Mahdollinen käyttämätön valmiste tai jättemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuottaminen ja laimennus ennen annostelua

Ennen infuusiota Topotecan Actavis -infuusiokonsentraattijauhe, liuosta varten on liuotettava sopivaan määrään injektionesteisiin käytettävää vettä seuraavasti:

- Topotecan Actavis 1 mg injektiopulloon lisätään 1,1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä (sillä pullossa on 10 % ylinääläistä)
- Topotecan Actavis 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 lisättäessä yksilöllistä annosta vastaava tilavuus on laimennettava lisäämällä joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionestettä, 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 liuottamisen ja laimennuksen jälkeen

Konsentraattiliuoksen kemiallinen ja fysikaalinen pysyvyys on näytetty toteen 24 tunnin ajan $25 \pm 2^\circ\text{C}$ lämpötilassa normaalissa valaistuksessa ja 24 tunnin ajan 2°C - 8°C lämpötilassa valolta suojassa.

Konsentraattiliuoksen laimentamisen jälkeen saadun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen pysyvyys natriumkloridi-injektionesteessä 9 mg/ml (0,9 %) ja glukoosi - infuusionesteessä 50 mg/ml (5 %) on näytetty toteen 4 tunnin ajan $25 \pm 2^\circ\text{C}$ lämpötilassa normaalissa valaistuksessa.

Tutkittuja konsentraattiliuoksia oli säilytetty 12 ja 24 tuntia $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 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 $2-8^\circ\text{C}$ lämpötilassa ellei käyttökuntoon saattaminen ja laimennus ole tehty aseptisissä olosuhteissa.

Hävittäminen

Kaikki käyttämätön valmiste ja jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kaikki anto- ja puhdistustarvikkeet, käsiineet mukaan lukien, laitetaan ongelmajätesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Nestemäinen jäte voidaan huuhdella viemäriin runsaalla vedellä.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa