

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 3 mg topotekaania (hydrokloridina).

Yksi 1 ml:n kerta-annosinjektiopullo sisältää 3 mg topotekaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas vaaleankeltainen tai oranssi liuos, pH ≤ 1,2.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilailla, joilla on relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä (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

Annostus

Yhdistelmähoidossa 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 hemoglobiiniarvon $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Pienisoluisen keuhkosityöpä

Aloitusannos

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 siedettävyys on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Seuraavat annokset

Topotekaania saa antaa uudelleen vain, jos neutrofiiliarvo on $\geq 1 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Syövän hoidossa vakiintuneen käytännön mukaan neutropeniaa pyritään hallitsemaan joko antamalla topotekaania muiden 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

Aloitussannos

Topotekaaniin suositeltu annos on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ annettuna 30 minuuttia kestävästä infuusiosta päivittäin päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan iv-infuusiosta päivänä 1 annostukseksi $50 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ 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 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 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 (pienisoluisen 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 munasarjasyövän ja 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-sisplatiiniyhdistelmähoidon 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

Topotekaaniin on vain rajoitetusti tietoa lapsipotilailla. Tästä syystä hoitosuosituksia ei voida lapsipotilaille antaa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

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

Topotekaanin pitoisuus 1 millilitran injektiopullossa on suurempi (3 mg/ml) kuin muissa topotekaanivalmisteissa. On tärkeää, että Topotecan Eagle laimennetaan ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Topotecan Eaglen pitoisuus (3 mg/ml) on suurempi kuin muiden laskimonsisäiseen infuusioon tarkoitettujen topotekaanivalmisteiden (pitoisuus yleensä 1 mg/ml). Topotecan Eagle on laimennettava siten, että lopullinen pitoisuus on 25–50 µg/ml (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Topotekaani on kontraindisoitu potilailla,

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Topotecan Eagle on laimennettava asianmukaisesti ennen käyttöä. Topotecan Eaglen pitoisuus on suurempi kuin muiden topotekaanivalmisteiden (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Topotecan Eaglen pitoisuus (3 mg/ml) on suurempi kuin muiden laskimonsisäiseen infuusioon tarkoitettujen topotekaanivalmisteiden (pitoisuus yleensä 1 mg/ml). Topotecan Eagle on laimennettava siten, että lopullinen pitoisuus on 25–50 µg/ml (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

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

Kuten muutkin sytotoxiset lääkkeet, topotekaani voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota. Myelosuppressio 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 hypoksia), ja topotekaanihoito on lopetettava, jos interstitiaalinen keuhkosairaus todetaan.

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

Kuten voidaan odottaa, suorituskvyytään heikoilla potilailla (PS > 1) on pienempi vaste prosentti ja enemmän komplikaatioita, esimerkiksi kuumetta, infektoita ja sepsistä (ks kohta 4.8). Suorituskvyyt huolellinen arviointi on hoidon aikana tärkeää. Näin varmistaudutaan siitä, että potilaan suorituskvyy 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 1,5 mg/m² laskimoon viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanipuhdistuma väheni mutta tietoa on riittämättömästi suosituksen antamiseksi tälle potilasryhmälle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä interaktioita ihmisellä ei ole tutkittu *in vivo*.

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

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

Kun topotekaaia (0,75 mg/m²/vrk) annetaan 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. Havainnoilla ei arvella olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Kuten kaikkien sytotoksisten kemoterapia-aineiden kohdalla, tehokasta ehkäisykeinoa on suositeltava, kun jompikumpi partnereista hoidetaan topotekaanilla.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Topotekaanin on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä 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 topotekaaniin erittymisestä äidinmaitoon ei ole varmuutta, imetys on lopetettava, kun topotekaanihoito aloitetaan.

Fertiliteetti

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

Annoshakututkimuksiin osallistui 523 relapsivaiheen munasarjasyöpää sairastavaa potilasta ja 631 relapsivaiheen pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa topotekaaniin monoterapia-annosta rajoittava toksisuus todettiin hematologiseksi. Toksisuus on ennustettavissa 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 luoteltu sisplatiinin valmisteyhteenvedossa.

Topotekaaniin monoterapian integroitu turvallisuustieto on esitetty alla:

Haittavaikutukset on luoteltu 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.

Veren ja imukudoksen

Hyvin yleisiä: kuumeinen neutropenia, neutropenia, (ks. ruoansulatuselimistö)
trombosytopenia, anemia, leukopenia.

Yleisiä: pansytopenia

Tuntematon: vaikea verenvuoto (liittyy trombosytopeniaan)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaisia: interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleisiä: pahoinvointi, oksentelu, ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), ummetus, vatsakipu¹ ja limakalvotulehdus.

¹ neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtavaa neutropeenistä koliittia mukaan lukien, on

raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropenian komplikaationa (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin yleisiä: hiustenlähtö.

Yleisiä: kutina.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleisiä: ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)

Infektiot

Hyvin yleisiä: infektiot

Yleisiä: sepsis²

² kuolemaan johtaneita sepsistapauksia on raportoitu topotekaanilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleisiä: kuume, voimattomuus, väsymys

Yleisiä: sairautentunne

Hyvin harvinaisia: ekstravasaatio³.

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

Immuunijärjestelmä

Yleisiä: yliherkkyysoireita, ihottuma mukaan lukien.

Harvinaisia: anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria.

Maksa ja sappi

Yleisiä: hyperbilirubinemia

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 tutkijalla on luokitellut topotekaaniin liittyviksi tai mahdollisesti liittyviksi.

Hematologiset

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

Vaikean neutropenian yhteydessä kuumetta tai infektiota oli 1. hoitojakson aikana 16 %:lla potilaista ja kaikkiaan 23 %:lla potilaista (6 % hoitojaksoista). Vaikean neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaninen aika oli yhdeksän päivää ja mediaaninen kesto seitsemän päivää. Vaikea neutropenia kesti yli seitsemän päivää kaikkiaan 11 %:ssa hoitojaksoista.

Kaikkiaan kliinisissä tutkimuksissa hoidetusta potilaista (kehittyipä vaikea neutropenia tai ei) 11 %:lla (4 % hoitojaksoista) ilmeni kuumetta ja 26 %:lla (9 % hoitojaksoista) infektiota. Lisäksi 5 %:lle (1 % hoitojaksoista) kaikista hoidetuista potilaista kehittyi sepsis (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia: Vaikea trombosytopenia (trombosyyttiarvo alle $25 \times 10^9/l$) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitojaksoista) ja kohtalainen (trombosyyttiarvo $25,0\text{--}50,0 \times 10^9/l$) 25 %:lla potilaista (15 % hoitojaksoista).

Mediaaninen vaikean trombosytopenian kehittymiseen kulunut aika oli 15 päivää ja mediaaninen kesto viisi päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 %:ssa hoitojaksoista. Huomattavat trombosytopeniaan liittyvät jälkitaudit olivat satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia: Kohtalainen tai vaikea anemia ($Hb \leq 80$ g/l) todettiin 37 %:lla potilaista (14 % hoitajaksoista). Punasolusiirtoja annettiin 52 %:lle potilaista (21 % hoitajaksoista).

Muut kuin hematologiset vaikutukset

Usein ilmoitetut muut kuin hematologiset vaikutukset liittyivät maha-suolikanavaan, kuten pahoinvointi (52 %), oksentelu (32 %), ripuli (18 %), ummetus (9 %) ja limakalvotulehdus (14 %). Vaikea-asteista (aste 3 tai 4) pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja limakalvotulehdusta esiintyi vastaavasti 4, 3, 2 ja 1 %: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 45 %:lla potilaista.

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

Yliherkkyyssreaktioita, 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.

4.9 Yliannostus

Topotekaaniin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat odotettavasti luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Topotekaaniin antitumori-vaikutus perustuu topoisomeraasi-I:n estoon. Topoisomeraasi-I on kiinteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi-I:ta stabiloimalla entsyymin kovalenttikompleksia ja säikeikseen avauttama DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaaniin aikaansaama topoisomeraasi-I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin liittyviä yksittäisen DNA-säikeen katkoksia.

Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä

Eräässä vertailevassa faasi III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalista topotekaania + parasta oireiden hallintaa (BSC) ($n = 71$) verrattiin pelkkään parhaaseen oireiden hallintaan ($n = 70$) 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 kysymykseen. 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 % CI: 0,45, 0,90) pelkään BSC-ryhmään verrattuna. Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli topotekaani + BSC-ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % C.I. 18,3, 31,6) verrattuna 13,9 viikkoon BSC-ryhmässä (95 % C.I. 11,1, 18,6). ($p = 0,0104$).

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 topotekaaniin iv-topotekaaniin. (Ks. taulukko 1). Nämä raportit osoittavat, että oraalilla ja iv-topotekaaniin saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivisistä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita täyttämällä ei-sokkoutettua arviointitaulukkoa.

Taulukko 1. Eloissaoloaika, vasteiden määrä ja aika taudin etenemiseen pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla oraalisen ja i.v. topotekaaniin annon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	Iv topotekaani	Oraalinen topotekaani	Iv topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Eloissaoloaika 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)	18,1 (11,6, 24,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,33)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä

CI = luottamusväli

Topotekaania laskimonsisäisesti annosteltuna on myös tutkittu eräässä satunnaistetussa faasi III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, adriamysiinin (doksorubisiinin) ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluista keuhkosityöpää (SCLC). Kokonaisvaste oli topotekaani-ryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa ja 12,3 viikkoa vastaavasti). Eloissaoloaika (mediaaniarvo) oli 25,0 ja 24,7 viikkoa vastaavasti. Iv topotekaaniin ja CAV:in eloonjäämisajan riskisuhde oli 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

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

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

Refraktorisesta pienisoluisesta keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (potilaat, jotka eivät reagoineet ensivaiheen hoitoon) topotekaaniin vaste oli 4,0 %.

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasi III tutkimuksessa (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179) topotekaaniin 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. Topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävä hyöty kokonaiselossaoloajassa pelkkään sisplatiiniin verrattuna, kun tulokset oli kontrolloitu välialalyysien 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 sisplatiinikemo-sädehoitoa		
	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 sisplatiinikemo-sädehoitoa		
	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 sisplatiiniin keino-sädehoidosta (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 = 42) 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

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

Avoimessa tutkimuksessa topotekaaiaa annettiin lapsille (n = 108, ikä alle 16-vuotiaat), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia aivojen ja keuhkojen tuumoreita. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m² annettuna 30 minuuttia kestävässä infuusiolla viitenä päivänä ja toistettuna joka kolmas viikko ad yksi vuosi, vasteesta riippuen. Tuumorityypit olivat Ewingin sarkooma/primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rhabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettia todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktorinen solidi tuumori, topotekaanin toksisuus oli samanlainen kuin historiallisesti aikuisilla potilailla. Tässä tutkimuksessa 46 (43 %) potilasta sai G-CSF:ää 192 (42,1 %) hoitojakson ajan; 65 (60 %) potilasta sai veren 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 topotekaaiaa annettiin 0,5–1,5 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiolla 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 suhteellisen lyhyt 2-3 tunnin puoliintumisaika. Farmakokineettisten parametrien vertailu ei viitannut farmakokineetiikan muutoksiin viiden 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 topotekaenin sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäinen (35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

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

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

Viiden päivittäisen laskimonsisäisesti annetun annoksen jälkeen topotekaaniin liittyviä yhdisteitä on löytynyt 71 – 76 % annoksesta. Virtsaan erittyi kokonaistopotekaania noin 51 % ja N-desmetyylitopotekaania 3 %. Ulosteen mukana poistui kokonaistopotekaania 18 % ja N-desmetyylitopotekaania 1,7 %. Kaiken kaikkiaan vähemmän kuin keskimäärin 7 % (vaihteluväli 4 – 9 %) topotekaaniin 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-demetyloitunutta topotekaania. Topotekaani ei estänyt ihmisen P-450-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), topotekaaniin puhdistuma pieneni päivänä 5 enimmäiseen 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. Topotekaaniin puoliintumisaika piteni noin 30 %, mutta jakautumistilavuudessa ei havaittu selkeää muutosta. Kokonaistopotekaaniin (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 topotekaaniin 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 merkittävästi kokonaistopotekaaniin (aktiivinen ja inaktiivinen muoto) puhdistumaan.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Topotekaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätämistä varten)
Vesi injektioita varten

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
18 kuukautta.

Laimennettu liuos

Mikrobiologisesti näkökulmasta valmistettu tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Yleensä säilytysaika on enintään 24 tuntia 20–25°C:n lämpötilassa ja ympäristön varustavassa valaistuksessa.

6.4 Säilytys

Ei saa säilyttää yli 25°C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyytit ja pakkauskoot

1 ml:n konsentraatti tyyppi I kirkkaassa lasi-injektiopullossa, jossa on harmaa butyylikumitulppa, alumiinisineti, sininen polypropeenimuovinen repäisykorkki ja keltainen kaularengas. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

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

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen liuottaminen ja laimentaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.

- Liuoksia valmistettaessa on käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasvosuojain, suojalasit ja käsineet.
- Kaikki annostelu- ja puhdistusarvikkeet, mukaan lukien käsineet, pannaan ongelmajättesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa.
- Nestemäisen jätteen voi huuhdella viemäriin runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.

Laimennusohjeet

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Topotecan Eagle on kirkas, väriltään vaaleankeltainen tai oranssi konsentraatti, jonka vahvuus on 3 mg/ml topotekaania eli pitoisuus on suurempi kuin muissa laskimonsisäisenä infuusiona annettavissa topotekaanivalmisteissa.

Käyttäjää pyydetään ilmoittamaan mahdollisista lääkitysvirheistä.

Seuraavia annostelutaulukkoja on käytettävä viitteellisinä:

Valmisteen valmisteluohjeet laskimonsisäistä antoa varten pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon

Kehon pinta-ala (m ²)	Suositeltu annos 1,5 mg/m ²		Pienennetty annos 1,25 mg/m ²		Pienennetty annos 1,0 mg/m ²	
	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,43	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Valmisteen valmisteluohjeet laskimonsisäistä antoa varten kohdunkaulan syövän hoitoon

Kehon pinta-ala (m ²)	Suositeltu annos 0,75 mg/m ²		Pienennetty annos 0,60 mg/m ²		Pienennetty annos 0,45 mg/m ²	
	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle -valmistetta on laimennettava lisää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 % w/v) -injektioliuoksella tai glukoosi 50 mg/ml (5 % w/v) -injektioliuoksella, jotta potilaalle infusoitavan liuoksen lopullinen topotekaanipitoisuus on 25–50 µg/ml. Laimennuksessa on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa (kuten käytettävä laminaarivirtauskaappia).

Hävittäminen

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml on kertakäyttöistä. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Iso-Britannia
Puh. +1 (201) 326-5324
Faksi: +1 (201) 391-2430

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/744/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22 joulukuu 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISEN PÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia liuosta varten sisältää 3 mg topotekaania (hydrokloridina).

Yksi 5 ml:n moniannosinjektiopullo sisältää 15 mg topotekaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas vaaleankeltainen tai oranssi liuos, pH $\leq 1,2$.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilailla, joilla on relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä (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

Annostus

Yhdistelmähoidossa on sisplatiinin osalta huomioitava sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvetossa esitetyt asiat.

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitojakson antoa on neutrofiiliarvon oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvon $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvon $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Pienisoluisen keuhkosityöpä

Aloitusannos

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 siedettävyys on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Seuraavat annokset

Topotekaania saa antaa uudelleen vain, jos neutrofiiliarvo on $\geq 1 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

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

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 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

Aloitusannos

Topotekaanin suositeltu annos on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ annettuna 30 minuuttia kestävästä infuusiosta päivittäin päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan iv-infuusiosta päivänä 1 annostusalueella $50 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ ja topotekaaninannoksen jälkeen. Tätä hoito-ohjelmaa toistetaan 21 päivän välein kuusi kertaa tai kunnes tauti progredioi.

Seuraavat annokset

Topotekaania ei pidä antaa uudestaan ellei neutrofiliarvo 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 lääkkeiden kanssa (esim. G-CSF) tai pienentämällä annosta neutrofiilien määrän ylläpitämiseksi.

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea kuumeeseen ja infektiin liittyvä neutropenia tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee laskea 20% tasolle $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ 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 (pienisoluisen 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 munasarjasyövän ja 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 topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoidon 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

Topotekaanista on vain rajoitetusti tietoa lapsipotilailla. Tästä syystä hoitosuosituksia ei voida lapsipotilaille antaa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

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

Topotekaanin pitoisuus 5 millilitran injektiopullossa on suurempi (3 mg/ml) kuin muissa topotekaanivalmisteissa. On tärkeää, että Topotecan Eagle laimennetaan ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Topotecan Eaglen pitoisuus (3 mg/ml) on suurempi kuin muiden laskimonsisäiseen infuusioon tarkoitettujen topotekaanivalmisteiden (pitoisuus yleensä 1 mg/ml). Topotecan Eagle on laimennettava siten, että lopullinen pitoisuus on 25–50 µg/ml (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Topotekaani on kontraindisoitu potilailla,

- joille vaikuttava aine tai sen apuaineet ovat aiemmin aiheuttaneet voimakkaita yliherkkyysoireita,
- jotka 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 $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Topotecan Eagle on laimennettava asianmukaisesti ennen käyttöä. Topotecan Eaglen topotekaanipitoisuus on suurempi kuin muiden topotekaanivalmisteiden (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Topotecan Eaglen pitoisuus (3 mg/ml) on suurempi kuin muiden laskimonsisäiseen infuusioon tarkoitettujen topotekaanivalmisteiden (pitoisuus yleensä 1 mg/ml). Topotecan Eagle on laimennettava siten, että lopullinen pitoisuus on 25–50 µg/ml (laimennusohjeet, ks. kohta 6.6).

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

Kuten muuten 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 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 hypoksia) ja topotekaanihoito on lopetettava, jos interstitiaalinen keuhkosairaus todetaan.

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

Kuten voidaan odottaa, suorituskvyytään heikoilla potilailla (PS > 1) on pienempi vaste prosentti ja enemmän komplikaatioita, esimerkiksi kuumetta, infektoita ja sepsistä (ks kohta 4.8). Suorituskvyyt huolellinen arviointi on hoidon aikana tärkeää. Näin varmistaudutaan siitä, että potilaan suorituskvyy 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 1,5 mg/m² laskimoon viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanipuhdistuma väheni mutta tietoa on riittämättömästi suosituksen antamiseksi tälle potilasryhmälle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä interaktioita ihmisellä ei ole tutkittu *in vivo*.

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

Kun topotekaaia yhdistetään muihin kemoterapia-aineisiin, jokaisen lääkeaineen annosta on mahdollisesti vähennettävä siedettävyyden parantamiseksi. Kun topotekaani yhdistetään platinavalmisteisiin, on kuitenkin huomattava, että interaktio riippuu siitä, annetaanko platinavalmiste 1. vai 5. päivänä 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 topotekaaia (0,75 mg/m²/vrk) annetaan 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. Havainnoilla ei arvella olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Kuten kaikkien sytotoksisten kemoterapia-aineiden kohdalla, tehokasta ehkäisykeinoa on suositeltava, kun jompikumpi partnereista hoidetaan topotekaanilla.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Topotekaanin on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä 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 topotekaaniin erittymisestä äidinmaitoon ei ole varmuutta, imetys on lopetettava, kun topotekaanihoito aloitetaan.

Fertiliteetti

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

Annoshakututkimuksiin osallistui 523 relapsivaiheen munasarjasyöpää sairastavaa potilasta ja 631 relapsivaiheen pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavaa potilasta. Näissä tutkimuksissa topotekaaniin monoterapia-annosta rajoittava toksisuus todettiin hematologiseksi. Toksisuus on ennustettavissa 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 luokiteltu sisplatiinin valmisteyhteenvedossa.

Topotekaaniin monoterapian integroitu turvallisuustieto on esitetty alla:

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-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.

Veri ja imukudos

Hyvin yleisiä: kuumeinen neutropenia, neutropenia (ks. ruoansulatuselimistö), trombositopenia, anemia, leukopenia.

Yleisiä: pansytopenia

Tuntematon: vaikea verenvuoto (liittyy trombositopeniaan)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaisia: interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleisiä: pahoinvointi, oksentelu, ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), ummetus, vatsakipu¹ ja limakalvotulehdus.

¹ neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtavaa neutropeenistä koliittia mukaan lukien, on raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropenian komplikaationa (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleisiä: hiustenlähtö.

Yleisiä: kutina.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleisiä: ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)

Infektiot

Hyvin yleisiä: infektiot

Yleisiä: sepsis²

² kuolemaan johtaneita sepsistapauksia on raportoitu topotekaanilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleisiä: kuume, voimattomuus, väsymys

Yleisiä: sairautentunne

Hyvin harvinaisia: ekstrasvasatio³

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

Immuunijärjestelmä

Yleisiä: yliherkkyyssreaktioita, ihottuma mukaan lukien

Harvinaisia: anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria

Maksa ja sappi

Yleisiä: hyperbilirubinemia

Yllä olevien hättavaikutusten insidenssi saattaa esiintyä korkeammalla frekvenssillä potilailla, joilla on huono suorituskyky (ks. kohta 4.4).

Alla luetellut hematologisiin ja epähematologisiin hättavaikutuksiin liittyvät frekvenssit edustavat niitä hättavaikutusraportteja, jotka tutkija on luokitellut topotekaaniin liittyviksi tai mahdollisesti liittyviksi.

Hematologiset

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

Vaikean neutropenian yhteydessä kuumetta tai infektio oli 1. hoitajakson aikana 16 %:lla potilaista ja kaikkiaan 27 %: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) infektio. Lisäksi 5 %:lle (1 % hoitajaksoista) kaikista hoidetuista potilaista kehittyi sepsis (ks. kohta 4.4).

Trombosytopenia: Vaikea trombosytopenia (trombosyyttiäarvo alle $25 \times 10^9/l$) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitajaksoista) ja kohtalainen (trombosyyttiäarvo $25,0\text{--}50,0 \times 10^9/l$) 25 %:lla potilaista (15 % hoitajaksoista).

Mediaaninen vaikean trombosytopenian kehittymiseen kulunut aika oli 15 päivää ja mediaaninen kesto viisi päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 %:ssa hoitajaksoista. Huomattavat trombosytopeniaan liittyvät jälkitaudit olivat satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

Anemia: Kohtalainen tai vaikea anemia ($Hb \leq 80$ g/l) todettiin 37 %:lla potilaista (14 % hoitajaksoista). Punasolusiirtoja annettiin 52 %:lle potilaista (21 % hoitajaksoista).

Muut kuin hematologiset vaikutukset

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

4.9 Yliannostus

Topotekaaniin yliannostukseen ei tunneta vasta-ainetta. Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat odotettavasti luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Topotekaaniin antitumori-vaikutus perustuu topoisomeraasi-I:n estoon. Topoisomeraasi-I on kiinteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi-I:ta stabiloimalla entsyymin kovalenttikompleksia ja säikeeseen kiinnittynyttä DNA:tä, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaaniin aikaansaama topoisomeraasi-I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin liittyviä yksittäisen DNA-säikeen katkoksia.

Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä

Eräässä vertailevassa faasi III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalista topotekaania + parasta oireiden hallintaa (BSC) ($n = 71$) verrattiin pelkkään parhaaseen oireiden hallintaan ($n = 70$) 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 kysymykseen. 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 % CI: 0,45, 0,90) pelkään BSC-ryhmään verrattuna. Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli topotekaani + BSC-ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % C.I. 18,3, 31,6) verrattuna 13,9 viikkoon BSC-ryhmässä (95 % C.I. 11,1, 18,6). ($p = 0,0104$).

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 topotekaaniin. (Ks. taulukko 1). Nämä raportit osoittavat, että oraalisella ja iv-topotekaaniin saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivisistä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita täyttämällä ei-sokkoutettua arviointitaulukkoa.

Taulukko 1. Eloosaoloaika, vasteiden määrä ja aika taudin etenemiseen pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla topotekaaniin oraalisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	Iv topotekaani	Oraalinen topotekaani	Iv topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 143)	(N = 151)
Eloosaoloaika viikkoina (mediaaniarvo) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	23,1 (20,1, 24,4)	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, 24,2)	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)	11,9 (1,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä
CI = luottamusväli

Topotekaania laskimonsisäisesti annosteltuna on myös tutkittu eräässä satunnaistetussa faasi III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, adriamysiinin (doksorubisiinin) ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluista keuhkosityöpää (SCC). Kokonaisvaste oli topotekaani-ryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa ja 12,3 viikkoa vastaavasti). Eloosaoloaika (mediaaniarvo) oli 25,0 ja 24,7 viikkoa vastaavasti. Iv topotekaaniin ja CAV:n eloonjäämisajan riskisuhde oli 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

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

Refraktoriin pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (potilaat, jotka eivät reagoineet ensivaiheen hoitoon) topotekaaniin vaste oli 4,0 %.

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasi III tutkimuksessa (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179) topotekaaniin 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. Topotekaaniin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävä hyöty kokonaiselossaoloajassa pelkkään sisplatiiniin verrattuna, kun tulokset oli kontrolloitu väliala-analyyysien 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 sisplatiinikemo-sädehoitoa		
	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 kemo-sädehoidosta (n = 39) mediaani (95 % CI) elossaoloaika topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmän hoitoryhmässä 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

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

Avoimessa tutkimuksessa topotekaaia 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 infuusiopumpilla päivänä ja toistettuna joka kolmas viikko ad yksi vuosi, vasteesta riippuen. Tuumorityypit olivat Ewingin sarkooma/primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rhabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettia todettiin pääasiassa neuroblastoomapotilailla. Lapsipotilailla, joilla oli uusiutunut ja refraktorinen solidi tuumori, topotekaanin toksisuus oli samanlainen kuin historiallisesti aikuisilla potilailla. Tässä tutkimuksessa 43 (43 %) potilasta sai G-CSF:ää 192 (42,1 %) hoitojakson ajan; 65 (60 %) potilasta sai veren punasolukonsentraatteja 139 (30,5 %) hoitojakson ajan ja 50 (46 %) potilasta sai trombosyytteja 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 topotekaaia 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 suhteellisen lyhyt 2-3 tunnin puoliintumisaika. Farmakokineettisten parametrien vertailu ei viitannut farmakokineetiikan muutoksiin viiden 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.

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 laskimonsisäisen 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. Topotekaanin O-glukuronidia ja N-desmetyylitopotekaanin-O-glukuronidia oli virtsassa vähemmän kuin 2,0 %.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-desmetyloitunutta topotekaania. Topotekaanin 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 (sisplatiiniä 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 noin 14 %. Kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa topotekaanin plasmapuhdistuma aleni 34 %:iin kontrolliryhmän potilaiden arvosta. Keskimääräinen puoliintumisaika pieneni 1,9 tunnista 4,9 tuntiin.

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

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Topotekaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätämistä varten)
Vesi injektioita varten

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
3 vuotta.

Injektiopullo ensimmäisen avaamiskerran jälkeen

Valmisteen käytönaikaisen kemiallisen ja fyysisen säilyvyyden on osoitettu olevan 14 vuorokautta, kun valmistetta säilytetään 20–25°C:n lämpötilassa ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmistetta voi säilyttää avaamisen jälkeen enintään 14 vuorokautta 20–25°C:n lämpötilassa. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu liuos

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Yleensä säilytysaika on enintään 24 tuntia 20–25°C:n lämpötilassa ja ympäristön vallitsevassa valaistuksessa.

6.4 Säilytys

Ei saa säilyttää yli 25°C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppit ja pakkauskoot

5 ml:n konsentraatti tyyppin I kirkkaassa lasi-injektiopullossa, jossa on harmaa butyylikumitulppa, alumiinisinetti, keltainen polypropeenimuovinen repäisykorkki ja keltainen kaularengas. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

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

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

Laimennusohjeet

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Topotecan Eagle on kirkas, väriltään vaaleankeltainen tai oranssi konsentraatti, jonka vahvuus on 3 mg/ml topotekaaia eli pitoisuus on suurempi kuin muissa laskimonsisäisessä infuusiona annettavissa topotekaanivalmisteissa.

Käyttäjää pyydetään ilmoittamaan mahdollisista lääkitysvirheistä.

Seuraavia annostelutaulukkoja on käytettävä viitteellisinä:

Valmisteen valmisteluohjeet laskimonsisäistä antoa varten pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon

Kehon pinta-ala (m ²)	Suositeltu annos 1,5 mg/m ²		Pienennetty annos 1,25 mg/m ²		Pienennetty annos 1,0 mg/m ²	
	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Valmisteen valmisteluohjeet laskimonsisäistä antoa varten kohdunkaulan syövän hoitoon

Kehon pinta-ala (m ²)	Suositeltu annos 0,75 mg/m ²		Pienennetty annos 0,60 mg/m ²		Pienennetty annos 0,45 mg/m ²	
	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle -valmistetta on laimennettava lisää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 % w/v) -injektioliuoksella tai glukoosi 50 mg/ml (5 % w/v) -injektioliuoksella, jotta potilaalle infusoitavan liuoksen lopullinen topotekaanipitoisuus on 25–50 µg/ml. Laimennuksessa on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa (kuten käytettävä laminaarivirtauskaappia).

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow Bucks, SL7 1NT
Iso-Britannia
Puh: +1 (201) 326-5324
Faksi: +1 (201) 391-2430

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/744/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22 joulukuu 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISEN PÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPIEN HALTIJAT
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA VAATIMUKSET

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPIEN HALTIJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA VAATIMUKSET

Lääketurvatoiminta

Myyntiluvan haltijan on varmistuttava siitä, että myyntiluvan modulissa 1.8.1 esitetty lääketurvatoimintajärjestelmä on perustettu ja että se on toiminnassa ennen kuin tuote tuodaan markkinoille ja että toiminta jatkuu niin kauan kun tuote on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet, kuten myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2. esitettyssä riskinhallintasuunnitelmassa (RMP) sekä kaikissa myöhemmissä lääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n päivityksissä on esitetty.

Kuten CHMP:n guideline:ssa koskien ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden Risk Management Systemsiä, Risk Management Plan tulee toimittaa samaan aikaan seuraavan Periodic Safety Update Reportin (PSUR) kanssa.

Tämän lisäksi päivitetty Risk Management Plan tulee toimittaa

- kun saadaan lisätietoja, jotka voivat vaikuttaa nykyisiin turvallisuustietoihin, lääketurvatoimintasuunnitelmaan tai riskin minimoimisaktiviteetteihin
- 60 päivän kuluessa siitä, kun saavutetaan tärkeä (lääketurvatoimintaan tai riskin minimoimisaktiviteetteihin liittyvä) virstapylvä
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

Periodic Safety Update Report (PSUR) -turvallisuuskatsaukset

Määräaikaisten turvallisuuskatsaus (PSUR) toimitetaan puolen vuoden välein, ellei lääkevalmistekomitea muuta päättä.

• VALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT JA RAJOITUKSET

Ennen lääkevalmisteen saattamista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltija päättää yhdessä kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa turvallisuustiedotteen sisällöstä ja muodosta sekä mahdollisten uusien turvallisuustiedotteiden tarpeesta ja aikataulusta sekä tällaisten tietojen jakelusta.

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kun valmiste saatetaan markkinoille, kaikki Topotecan Eagle -valmistetta määräävät tai sitä potilaidensa hoidossa käyttävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat turvallisuustiedotteen.

Turvallisuustiedotteessa täytyy olla seuraavat tiedot:

- Maininta laimennettua alkuperäislääkettä korkeamman pitoisuuden aiheuttamasta lääkitysvirheen riski, mihin voi liittyä hengenvaarallisia seurauksia.
- Viittaus injektiopullon kaulukseen visuaalisena muistutuksena tästä eroavuudesta sekä kehoitus olla poistamatta kaulusta missään vaiheessa.
- Ennakoidut yliannostuksen vaikutukset (kuten luuydinsuppressio).
- Kehotus ilmoittaa tapahtuneista lääkitysvirheistä ja kaikista turvallisuuteen liittyvistä tapahtumista, jotka saattavat olla seurausta lääkitysvirheestä.
- Lomake lääkitysvirheistä ilmoittamista varten.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntipÄÄLLYSMERKINNÄT JA KÄYTTÖOHJE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS
1 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml infuusiokonsentraatti liuosta varten
topotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 3 mg topotekaania (hydrokloridina).
Yksi injektiopullo sisältää 3 mg topotekaania (hydrokloridina) 1 ml:n konsentraatissa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kloorivetyhappo (E507)
Vesi injektioita varten

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäiseen käyttöön. Laimennettava ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYKOSTAATTI
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Laimennetun valmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Ei saa säilyttää yli 25°C:n lämpötilassa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYN TILUVAN HAL TIJAN NIMI JA OSOITE

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Iso-Britannia

12. MYYN TILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/744/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLO 1 ml**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml infuusiokonsentraatti liuosta varten
topotekaani
IV

2. ANTOTAPA

Laimennettava ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

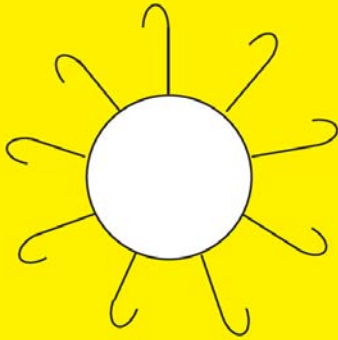
6. MUUTA

Sytostaatti

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Varoitus: huomaa pitoisuus!

3 mg/ml



3 mg/ml

Varoitus: huomaa pitoisuus!

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

ULKOPAKKAUS 5 ml:n moniannosinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml infuusiokonsentraatti liuosta varten
topotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 3 mg topotekaania (hydrokloridina).
Yksi injektiopullo sisältää 15 mg topotekaania (hydrokloridina) 5 ml:n konsentraatissa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kloorivetyhappo (E507)
Vesi injektioita varten

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
(3 mg/ml)
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäiseen käyttöön. Valmistettava ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

SYTOSTAATTI
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen
yliannostus.**

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Moniannosinjektiopullo: säilyy avattuna enintään 14 vuorokautta 20—25°C:n lämpötilassa.
Avattu: PP/KK/VV

Laimennetun valmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Ei saa säilyttää yli 25°C:n lämpötilassa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/744/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN LUOKITTIMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLO 5 ml**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml infuusiokonsentraatti liuosta varten
Topotekaani
IV

2. ANTOTAPA

Laimennettava ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Moniannosinjektiopullo: säilyy avattuna enintään 14 vuorokautta 2-25°C:n lämpötilassa.
Avattu: PP/KK/VV

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml
3 mg/ml

6. MUUTA

Sytostaatti

Pitoisuus on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Varoitus: huomaa pitoisuus!

15 mg/5 ml (3 mg/ml)

15 mg/5 ml (3 mg/ml)

Varoitus: huomaa pitoisuus!

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml infuusiokonsentraatti liuosta varten topotekaani

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi -haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Topotecan Eagle on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin saat Topotecan Eaglea
3. Miten Topotecan Eaglea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Topotecan Eaglen säilyttäminen
6. Lisätietoja

1. MITÄ TOPOTECAN EAGLE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Topotecan Eaglella hoidetaan seuraavia sairauksia:

- pienisoluinen keuhkosityöpä silloin, kun tauti on uusiutunut solunsalpaajahoidon jälkeen
- pitkälle edennyt kohdunkaulasyöpä, kun leikkaus tai sädehoito ei ole mahdollista. Tällöin valmistetta käytetään sisplatiini-nimisen lääkkeen kanssa.

2. ENNEN KUIN SAAT TOPOTECAN EAGLEA

Sinun ei tule saada Topotecan Eaglea,

- jos olet allerginen (yliherkkä) topotekaanille tai lääkevalmisteen jollekin muulle aineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.
- jos imetät. Imettäminen on lopetettava ennen Topotecan Eagle -hoidon aloittamista.
- jos verisolujen määrä on liian matala. Lääkäri tarkistaa verisolujen määrän.

Älä käytä Topotecan Eaglea, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen tämän lääkevalmisteen käytön aloittamista.

Ole erityisen varovainen Topotecan Eaglen suhteen

Kysy neuvoa lääkäriltä tai sairaanhoitajalta ennen lääkevalmisteen käyttöä,

- jos sinulla on jokin munuaisongelma, koska silloin Topotecan Eaglen annosta on ehkä muutettava.

- Tämän lääkkeen käyttö ei ole suositeltavaa, jos munuaisongelmat ovat vakavia
- jos sinulla on maksaongelmia, koska silloin Topotecan Eaglen annosta on ehkä muutettava. Tämän lääkkeen käyttö ei ole suositeltavaa, jos maksaongelmat ovat vakavia
- jos sinulla on keuhko-ongelmia tai muut lääkkeet tai sädehoito ovat aiheuttaneet sinulle keuhko-ongelmia, sillä tämä lisää Topotecan Eaglen riskiä aiheuttaa vakavia keuhko-ongelmia (interstitiaalista keuhkosairautta).
- jos sinulla esiintyy epätavallista mustelmataipumusta tai epätavallista verenvuotoa.
- jos olet erityisen huonovointinen.

Jos jokin edellä mainituista koskee tai voi koskea sinua, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen Topotecan Eaglen käytön aloittamista.

Muiden lääkevalmisteiden käyttö

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt sekä kasvirohdosvalmisteita, sillä Topotecan Eagle voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon ja muut lääkkeet voivat vaikuttaa Topotecan Eaglen tehoon.

Raskaus ja imetys

- Topotecan Eaglea ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä. Kerro lääkärille heti, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisymenetelmää raskauden estämiseksi hoidon aikana.
- Isäksi haluavien Topotecan Eagle -hoitoa saavien miesten on pyydettävä lääkäriltä perhesuunnitteluneuvoja.
- Älä imetä Topotecan Eagle -hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Topotecan Eagle voi aiheuttaa väsymystä tai heikotusta. Jos näin käy, älä aja autoa äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. MITEN TOPOTECAN EAGLEA KÄYTETÄÄN

Annoksen suuruus

Lääkärin laskema Topotecan Eagle -annos perustuu:

- hoidettavaan sairauteen
- kehon pinta-alaan (mitattuna neliömetreissä)
- ennen hoitoa ja hoidon aikana tehtyjen verikokeiden tuloksiin
- lääkeaineen vasteeseen elimistössä.

Pienisoluihin keuhkosityöpä

- Tavanomainen annos lääkettä on 1,5 mg jokaista kehon neliometriä kohden.
- Läkettä annetaan kerran päivässä viiden päivän ajan.
- Hoitojakso toistetaan yleensä kolmen viikon välein.

Kohdunkaulasyöpä

- Tavanomainen annos lääkettä on 0,75 mg jokaista kehon neliometriä kohden.
- Läkettä annetaan kerran päivässä kolmen päivän ajan.
- Hoitojakso toistetaan yleensä kolmen viikon välein.

Kohdunkaulasyövän hoidossa Topotecan Eaglea käytetään yhdessä sisplatiini-nimisen lääkkeen kanssa. Lisätehoa sisplatiinista on sen pakkausseosteessa.

Topotecan Eaglen käytöstä lapsilla on rajoitetusti kokemusta ja siksi käyttöä lapsilla ei suositella.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Miten Topotecan Eagle saatetaan käyttövalmiiksi

Topotecan Eagle toimitetaan infuusiokonsentraattina liuosta varten. Topotekaanipitoisuus on suurempi (3 mg/ml) kuin muissa topotekaanivalmisteissa. Konsentraatti on laimennettava ennen käyttöä.

Miten Topotecan Eagle annetaan

Tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Topotecan Eaglea:

- noin 30 minuuttia kestävässä tiputuksena (infusiona)
- yleensä käsivarteen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Topotecan Eagle voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa.

Haittavaikutusten todennäköisyys on seuraava:

- hyvin yleinen useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä
- yleinen 1–10 käyttäjällä sadasta
- melko harvinainen 1–10 käyttäjällä tuhannesta
- harvinainen 1–10 käyttäjällä 10 000:sta
- hyvin harvinainen harvemmalla kuin 1 käyttäjällä 10 000:sta
- tuntematon saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille heti, jos seuraavia vakavia haittavaikutuksia ilmenee. Voit tarvita pikaista hoitoa:

- **Infektiot** (hyvin yleinen), koska Topotecan Eagle voi heikentää infektioiden vastustuskykyä. Oireita ovat:
 - kuume
 - yleisen terveydentilan äkillinen heikkeneminen
 - kurkkukipu tai polttelu virtsatessa
 - kova vatsakipu, kuume ja mahdollisesti ripuli (harvoin verinen). Nämä voivat olla suolistotulehduksen oireita (neutropeeninen koliitti).
- **Keuhkotulehdus** (harvinainen), jonka oireita ovat:
 - hengitysvaikeudet
 - yskä
 - kuume.

Vakavien keuhko-ongelmien (interstitiaalisen keuhkosairauman) todennäköisyys kasvaa, jos keuhko-ongelmia on jo ennen hoitoa tai muut lääkkeet tai lääkahoito ovat aiheuttaneet keuhko-ongelmia.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset

- Yleinen heikkous ja väsymys. Nämä voivat olla oireita punasolujen määrän laskusta (anemia). Verensiirto voi olla tarpeen.
- Epätavallista mustelmataipumusta tai epätavallista verenvuotoa, joka voi olla vakavaa. Tämä johtuu verta hyödyttävien solujen (verihiutaleiden) määrän laskusta.
- Valkosolujen vähyys (neutropenia), johon voi liittyä kuumetta ja infektion oireita (kuumeinen neutropenia)
- Painonlasku, ruokahaluttomuus, väsymys tai heikotus
- Pahoinvointi tai oksentelu, ripuli, vatsakipu, ummetus
- Suun, kurkun, kielen tai ikenien (limakalvontulehdus) tulehdus ja haavaumat
- Korkea ruumiinlämpö (kuume)
- Infektiot
- Mustenlähtö.

Yleiset

- Lievät allergiset reaktiot (mukaan lukien ihottuma)
- Maksaongelmista johtuva ihon keltaisuus (ikterus)
- Kutina
- Vakava infektio (sepsis)
- Huonovointisuus.

Harvinaiset

- Vakavat allergiset (anafylaktiset) reaktiot, jotka aiheuttavat huulten, kasvojen tai kaulan turvotusta, joka vaikeuttaa hengitystä suuresti, ihottumaa tai nokkosihottumaa tai anafylaktisen

- sokin (vakava verenpaineen lasku, kalpeus, kiihtyneisyys, sykkeen heikkeneminen, alentunut tajunnantaso)
- Ihon tai limakalvojen (kurkun tai kielen) äkillinen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä (angioedeema)
- Kutiseva ihottuma (tai nokkosihottuma).

Hyvin harvinainen

- Lievä kipu ja tulehdus injektiokohdassa, koska lääkevalmistetta on joutunut vahingossa ympäröivään kudokseen (ekstravasaatio) esimerkiksi vuodon seurauksena.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos saat hoitoa kohdunkaulasyöpään, yhdessä Topotecan Eaglen kanssa annettava lääke (sisplasiini) voi myös aiheuttaa sivuvaikutuksia.

5. TOPOTECAN EAGLEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Topotecan Eaglea pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ei saa säilyttää yli 25°C:n lämpötilassa.

Säilytä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennettu liuos

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Yleensä säilytysaika on enintään 24 tuntia 20–25°C:n lämpötilassa ja ympäristön vallitsevassa valaistuksessa.

Älä käytä Topotecan Eaglea, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai liuos ei ole kirkasta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Lääkäri huolehtii tarpeettomaksi käyneiden lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojat luontoa.

6. Muuta tietoa

Mitä Topotecan Eagle sisältää

- Väiluttava aine on topotekaani.
- Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 3 mg topotekaania (hydrokloridina).
- Yksi 1 ml:n kerta-annosinjektiopullo sisältää 3 mg topotekaania.
- Muut aineet ovat kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätämistä varten) ja vesi injektioita varten.

Miltä Topotecan Eagle näyttää ja pakkauksen sisältö

- Topotecan Eagle on kirkas keltainen tai oranssi liuos kirkkaassa lasi-injektiopullossa, jossa on butyylikumitulppa, alumiinisinetti, sininen repäisykorkki ja keltainen kaularengas.
- Topotecan Eagle toimitetaan pakkauksessa, jossa on yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Iso-Britannia

Valmistaja

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Iso-Britannia

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille

Topotecan Eaglen laimentamisohjeet, säilyttämisohjeet ja hävittämisohjeet

Yleiset varotoimet

Topotecan Eaglen topotekaanipitoisuus poikkeaa muista topotekaanivalmisteista, ja se on laimennettava huolellisesti ja asianmukaisesti, jotta saadaan haluttu annos. Annos on tarkistettava ennen antoa potilaalle.

Valmistetta on käsiteltävä ja se on hävitettävä syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaan, eli

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

Laimennusohjeet

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Topotecan Eagle on kirkas, väriltään vaaleankeltainen tai oranssi konsentraatti, jonka vahvuus on 3 mg/ml topotekaania eli pitoisuus on suurempi kuin muissa laskimonsisäisenä infuusiona annettavissa topotekaanivalmisteissa.

Käyttäjää pyydetään ilmoittamaan mahdollisista lääkeyhteisistä vaikutuksista.

Seuraavia annostelutaulukkoja on käytettävä viitteellisinä:

Valmisteen valmisteluohjeet laskimonsisäistä antoa varten pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon

Kehon pinta-ala (m ²)	Suositeltu annos 1,5 mg/m ²		Pienennetty annos 1,25 mg/m ²		Pienennetty annos 1,0 mg/m ²	
	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisann os (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisann os (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisann os (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Valmisteen valmisteluohjeet laskimonsisäistä antoa varten kohdunkaulan syövän hoitoon

Kehon pinta-ala (m ²)	Suositeltu annos 0,75 mg/m ²		Pienennetty annos 0,60 mg/m ²		Pienennetty annos 0,45 mg/m ²	
	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle -valmistetta on laimennettava lisää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 % w/v) -injektioliuoksella tai glukoosi 50 mg/ml (5 % w/v) -injektioliuoksella, jotta potilaalle infusoitavan liuoksen lopullinen topotekaanipitoisuus on 25–50 µg/ml. Laimennuksessa on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa (kuten käytettävä laminaarivirtauskaappia).

Laimennetun liuoksen säilyttäminen

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Yleensä säilytysaika on enintään 24 tuntia 20°C–25°C:n lämpötilassa ja viilapaistön vallitsevassa valaistuksessa.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

PAKKAUSSELOSTE

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml infuusiokonsentraatti liuosta varten topotekaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Topotecan Eagle on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin saat Topotecan Eaglea
3. Miten Topotecan Eaglea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Topotecan Eaglen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TOPOTECAN EAGLE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Topotecan Eaglella hoidetaan seuraavia sairauksia:

- pienisolainen keuhkosityöpä silloin, kun tauti on uusiutunut solunsalpaajahoidon jälkeen
- pitkälle edennyt kohdunkaulasyöpä, kun leikkaus tai sädehoito ei ole mahdollista. Tällöin valmistetta käytetään sisplatiini-nimisen lääkkeen kanssa.

2. ENNEN KUIN SAAT TOPOTECAN EAGLEA

Sinun ei tule saada Topotecan Eaglea

- jos olet allerginen (yliherkkä) topotekaanille tai lääkevalmisteen jollekin muulle aineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.
- jos imetät. Imettäminen on lopetettava ennen Topotecan Eagle -hoidon aloittamista.
- jos verisolujen määrä on liian matala. Lääkäri tarkistaa verisolujen määrän.

Älä käytä Topotecan Eaglea, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen tämän lääkevalmisteen käytön aloittamista.

Ole erityisen varovainen Topotecan Eaglen suhteen

Kysy muuta lääkäriltä tai sairaanhoitajalta ennen lääkevalmisteen käyttöä,

- jos sinulla on jokin munuaisongelma, koska silloin Topotecan Eaglen annosta on ehkä muutettava.
Tämän lääkkeen käyttö ei ole suositeltavaa, jos munuaisongelmat ovat vakavia
- jos sinulla on maksaongelmia, koska silloin Topotecan Eaglen annosta on ehkä muutettava.
Tämän lääkkeen käyttö ei ole suositeltavaa, jos maksaongelmat ovat vakavia
- jos sinulla on keuhko-ongelmia tai muut lääkkeet tai sädehoito ovat aiheuttaneet sinulle keuhko-ongelmia, sillä tämä lisää Topotecan Eaglen riskiä aiheuttaa vakavia keuhko-ongelmia (interstitiaalista keuhkosairautta)
- jos sinulla esiintyy epätavallista mustelmataipumusta tai epätavallista verenvuotoa
- jos olet erityisen huonovointinen.

Jos jokin edellä mainituista koskee tai voi koskea sinua, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen Topotecan Eaglen käytön aloittamista.

Muiden lääkevalmisteiden käyttö

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt sekä kasvirohdosvalmisteita, sillä Topotecan Eagle voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon ja muut lääkkeet voivat vaikuttaa Topotecan Eaglen tehoon.

Raskaus ja imetys

- Topotecan Eaglea ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä. Kerro lääkärille heti, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisymenetelmää, jotta raskaus voidaan välttää hoidon aikana.
- Isäksi haluavien Topotecan Eagle -hoitoa saavien miesten on pyydettävä lääkäriltä perhesuunnitteluneuvoja.
- Älä imetä Topotecan Eagle -hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Topotecan Eagle voi aiheuttaa väsymystä tai heikotusta. Jos näin käy, älä aja autoa äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

3. MITEN TOPOTECAN EAGLEA KÄYTETÄÄN

Annoksen suuruus

Lääkärin laskema Topotecan Eagle -annos perustuu:

- hoidettavaan sairauteen
- kehon pinta-alaan (mitattuna neliömetreissä)
- ennen hoitoa ja hoidon aikana tehtyjen verikokeiden tuloksiin
- lääkeaineen vasteeseen elimistössä.

Pienisoluihin keuhkosityöpä

- Tavanomainen annos lääkettä on 1,5 mg jokaista kehon neliometriä kohden.
- Läkettä annetaan kerran päivässä viiden päivän ajan.
- Hoitojakso toistetaan yleensä kolmen viikon välein.

Kohdunkaulasyöpä

- Tavanomainen annos lääkettä on 0,75 mg jokaista kehon neliometriä kohden.
- Läkettä annetaan kerran päivässä kolmen päivän ajan.
- Hoitojakso toistetaan yleensä kolmen viikon välein.

Kohdunkaulasyövän hoidossa Topotecan Eaglea käytetään yhdessä sisplatiini-nimisen lääkkeen kanssa. Lisätehoa sisplatiinista on sen pakkausseosteessa.

Topotecan Eaglen käytöstä lapsilla on rajoitetusti kokemusta ja siksi käyttöä lapsilla ei suositella.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Miten Topotecan Eagle saatetaan käyttövalmiiksi

Topotecan Eagle toimitetaan infuusiokonsentraattina liuosta varten. Topotekaanipitoisuus on suurempi (3 mg/ml) kuin muissa topotekaanivalmisteissa. Konsentraatti on laimennettava ennen käyttöä.

Miten Topotecan Eagle annetaan

Tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Topotecan Eaglea:

- noin 30 minuuttia kestävässä tiputuksena (infusiona)
- yleensä käsivarteen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Topotecan Eagle voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät niitä kuitenkaan saa.

Haittavaikutusten todennäköisyys on seuraava:

- hyvin yleinen useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä
- yleinen 1–10 käyttäjällä sadasta
- melko harvinainen 1–10 käyttäjällä tuhannesta
- harvinainen 1–10 käyttäjällä 10 000:sta
- hyvin harvinainen harvemmalla kuin 1 käyttäjällä 10 000:sta
- tuntematon saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille heti, jos seuraavia vakavia haittavaikutuksia ilmenee. Voit tarvita pikaista hoitoa:

- **Infektiot** (hyvin yleinen), koska Topotecan Eagle voi heikentää infektioiden vastustuskykyä. Oireita ovat:
 - kuume
 - yleisen terveydentilan äkillinen heikkeneminen
 - kurkkukipu tai polttelu virtsatessa
 - kova vatsakipu, kuume ja mahdollisesti ripuli (harvoin verinen). Nämä voivat olla suolistotulehduksen oireita (neutropeeninen koliitti).
- **Keuhkotulehdus** (harvinainen), jonka oireita ovat:
 - hengitysvaikeudet
 - yskä
 - kuume.

Vakavien keuhko-ongelmien (interstitiaalisen keuhkosairauden) todennäköisyys kasvaa, jos keuhko-ongelmia on jo ennen hoitoa tai muut lääkkeet tai lääkahoito ovat aiheuttaneet keuhko-ongelmia.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset

- Yleinen heikkous ja väsymys. Nämä voivat olla oireita punasolujen määrän laskusta (anemia). Verensiirto voi olla tarpeen.
- Epätavallista mustelmataipumusta tai epätavallista verenvuotoa, joka voi olla vakavaa. Tämä johtuu verta hyödyttävien solujen (verihiutaleiden) määrän laskusta.
- Valkosolujen vähyys (neutropenia), johon voi liittyä kuumetta ja infektion oireita (kuumeinen neutropenia)
- Painonlasku, ruokahaluttomuus, väsymys tai heikotus
- Pahoinvointi tai oksentelu, ripuli, vatsakipu, ummetus
- Suun, kurkun, kielen tai ikenien (limakalvontulehdus) tulehdus ja haavaumat
- Korkea ruumiinlämpö (kuume)
- Infektiot
- Mustenlähtö.

Yleiset

- Lievät allergiset reaktiot (mukaan lukien ihottuma)
- Maksaongelmista johtuva ihon keltaisuus (ikterus)
- Kutina
- Vakava infektio (sepsis)
- Huonovointisuus.

Harvinaiset

- Vakavat allergiset (anafylaktiset) reaktiot, jotka aiheuttavat huulten, kasvojen tai kaulan turvotusta, joka vaikeuttaa hengitystä suuresti, ihottumaa tai nokkosihottumaa tai anafylaktisen

- sokin (vakava verenpaineen lasku, kalpeus, kiihtyneisyys, sykkeen heikkeneminen, alentunut tajunnantaso)
- Ihon tai limakalvojen (kurkun tai kielen) äkillinen turvotus, joka johtuu nesteen kertymisestä (angioedeema)
- Kutiseva ihottuma (tai nokkosihottuma).

Hyvin harvinainen

- Lievä kipu ja tulehdus injektiokohdassa, koska lääkevalmistetta on joutunut vahingossa ympäröivään kudokseen (ekstravasaatio) esimerkiksi vuodon seurauksena.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos saat hoitoa kohdunkaulasyöpään, yhdessä Topotecan Eaglen kanssa annettava lääke (sisplasiini) voi aiheuttaa sivuvaikutuksia.

5. TOPOTECAN EAGLEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Topotecan Eaglea pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa.

Säilytä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektiopullo ensimmäisen avaamiskerran jälkeen
Valmisteen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 14 vuorokautta, kun valmistetta säilytetään 20–25 °C:n lämpötilassa ulkopakkauksessa valolta suojattuna. Mikrobiologisesta näkökulmasta valmistetta voi säilyttää avaamisen jälkeen enintään 14 vuorokautta 20–25 °C:n lämpötilassa. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu liuos

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Yleensä säilytysaika on enintään 24 tuntia 20–25 °C:n lämpötilassa ja ympäristön vallitsevassa valaistuksessa.

Älä käytä Topotecan Eaglea, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai liuos ei ole kirkasta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Lääkäri huolehtii tarpeettomien käyneiden lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Topotecan Eagle sisältää

- Vaikuttava aine on topotekaani.
- Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 3 mg topotekaania (hydrokloridina).
- Yksi 5 ml:n kerta-annosinjektiopullo sisältää 15 mg topotekaania.
- Muut aineet ovat kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätämistä varten) ja vesi injektioita varten.

Miltä Topotecan Eagle näyttää ja pakkauksen sisältö

- Topotecan Eagle on kirkas keltainen tai oranssi liuos kirkkaassa lasi-injektiopullossa, jossa on butyylikumitulppa, alumiinisinetti, keltainen repäisykorkki ja keltainen kaularengas.

- Topotecan Eagle toimitetaan pakkauksessa, jossa on yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Iso-Britannia

Valmistaja

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Iso-Britannia

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Topotecan Eaglen laimentamisohjeet, säilyttämisohjeet ja hävittämisohjeet

Yleiset varotoimet

Topotecan Eaglen topotekaanipitoisuus poikkeaa muista topotekaanivalmisteista, ja se on laimennettava huolellisesti ja asianmukaisesti, jotta saadaan haluttu annos. Annos on tarkistettava ennen antoa potilaalle.

Valmistetta on käsiteltävä ja se on hävitettävä syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaan, eli

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

Laimennusohjeet

Pitoisuuteen on kiinnitettävä huomiota, sillä muuten seurauksena voi olla hengenvaarallinen yliannostus.

Topotecan Eagle on kirkas, väriltään vaaleankeltainen tai oranssi konsentraatti, jonka vahvuus on 3 mg/ml topotekaania eli pitoisuus on suurempi kuin muissa raskimonsisäisenä infuusiona annettavissa topotekaanivalmisteissa.

Käyttäjää pyydetään ilmoittamaan mahdollisista lääkitysvirheistä.

Seuraavia annostelutaulukkoja on käytettävä viitteellisinä:

Valmisteen valmisteluohjeet laskimonsisäistä antoa varten pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon

Kehon pinta-ala (m ²)	Suositeltu annos 1,5 mg/m ²		Pienennetty annos 1,25 mg/m ²		Pienennetty annos 1,0 mg/m ²	
	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisann os (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisann os (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisann os (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Valmisteen valmisteluohjeet laskimonsisäistä antoa varten kohdunkaulan syövän hoitoon

Kehon pinta-ala (m ²)	Suositeltu annos 0,75 mg/m ²		Pienennetty annos 0,60 mg/m ²		Pienennetty annos 0,45 mg/m ²	
	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava liuosmäärä (ml)	Kokonaisannos (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Topotecan Eagle -valmistetta on laimennettava lisää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 % w/v) injektio-liuoksella tai glukoosi 50 mg/ml (5 % w/v) -injektio-liuoksella, jotta potilaalle infusoitavan liuoksen lopullinen topotekaanipitoisuus on 25–50 µg/ml. Laimennuksessa on ehdottomasti noudatettava aseptista tekniikkaa (kuten käytettävä laminaarivirtauskaappia).

Laimennetun liuoksen säilyttäminen

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Yleensä säilytysaika on enintään 24 tuntia 20°C–25°C:n lämpötilassa ja ympäristön vallitsevassa valaistuksessa.

Injektio-pullo ensimmäisen avaamiskerran jälkeen

Valmisteen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 14 vuorokautta, kun valmiste säilytetään 20°C–25°C:n lämpötilassa ulkopakkauksessa valolta suojattuna. Mikrobiologisesta näkökulmasta valmistetta voi säilyttää avaamisen jälkeen enintään 14 vuorokautta 20°C–25°C:n lämpötilassa. Muut käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Hävitäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.