

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää topotekaanihydrokloridia vastaten 1 mg topotekaania.

Yksi 4 ml:n injektioampulli infuusiokonsentraattia sisältää 4 mg topotekaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas keltainen tai vihertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Topotekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana potilailla, joilla on

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Kun topotekaania käytetään yhdessä sisplatiinin kanssa, on huomioitava sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitetyt asiat.

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitojakson antoa on potilaan lähtötilanteen 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).

Munasarjasyöpä ja pienisoluinen keuhkosyöpä

Aloitussannos

Topotekaanin annossuositus on $1,5 \text{ mg/m}^2$ päivässä laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana päivittäin viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein hoitojakson alusta lukien. Jos siedettävyyden on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Seuraavat annokset

Topotekaania saa antaa uudelleen vain, jos neutrofiliarvo 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 lääkevalmisteiden 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 infekioon 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 tasolle $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, ja sitä olisi pitänyt pienentää edelleen haittavaikutusten hillitsemiseksi.

Kohdunkaulansyöpä

Aloituseros

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

Seuraavat annokset

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

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) seitsemän päivän ajan tai pidempään tai vaikea kuumeeseen tai infekioon 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 $25 \times 10^9/l$.

Eritvisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Monoterapia (munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkasyöpä)

Topotekaaniin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma on $< 20 \text{ ml/min}$). Topotekaaniin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Kun kreatiinipuhdistuma on 20–39 ml/min, annossuositus on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viitenä peräkkäisenä päivänä munasarjasyövän ja pienisoluisen keuhkasyövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulansyöpä)

Kohdunkaulansyöpää käsittelevissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Jos seerumin kreatiniiniarvot 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.

Maksan vajaatoiminta

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

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on kirroosista johtuva vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini ≥ 10 mg/dl). Topotekaanin käyttöä tässä potilasryhmässä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Topotekaanin on liuotettava ja edelleen laimennettava ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- imetys (ks. kohta 4.6).
- vaikea luuydinsuppressio ennen ensimmäisen hoitojakson aloittamista eli lähtötilanteen neutrofiiliarvo on $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiarvo $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Topotekaanimonoterapiaan ja topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombosytopenia. Tämä on huomioitava määrättäessä Topotecan Hospiraa esim. potilaille, joilla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

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

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

Pieni osa maksainsuffisienssipotilaista (seerumin bilirubiini 1,5–10 mg/dl) sai topotekaania laskimoon $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanipuhdistuma väheni, mutta tietoa on riittämättömästi annostussuosituksen antamiseksi tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Saadun natriumin määrä voi kuitenkin olla suurempi, jos Topotecan Hospira -valmisteen ennen antoa tehtävään laimentamiseen käytetään suolaliuosta (0,9 % w/v natriumkloridiliuos).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettisiä interaktioita ihmisellä ei ole tutkittu *in vivo*.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Topotekaanin on prekliinisissä tutkimuksissa osoitettu aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkevalmisteet, topotekaani saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä topotekaanihoidon aikana.

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

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä topotekaanihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Miesten suositellaan käyttävän tehokasta ehkäisyä ja olemaan siittämättä lasta topotekaanihoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa kohdunkaulasyöpätutkimuksissa, topotekaanin turvallisuusprofiili todettiin yhtäpitäväksi topotekaanin monoterapian yhteydessä todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kun topotekaania annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa, on hematologinen kokonaistoksisuus pienempi verrattuna topotekaanin monoterapiaan, mutta suurempi verrattuna sisplatiinin monoterapiaan.

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

Topotekaanin 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 ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	
Hyvin yleiset	Infektiot
Yleiset	Sepsis ¹
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Kuumeinen neutropenia, neutropenia (ks. Ruoansulatuselimistö), trombositopenia, anemia, leukopenia
Yleiset	Pansytopenia
Tuntematon	Vaikea verenvuoto (liittyy trombositopeniaan)

Immuunijärjestelmä	
Yleiset	Yliherkkyyssreaktiot, ihottuma mukaan lukien
Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), ummetus, vatsakipu ² ja limakalvotulehdus
Tuntematon	Maha-suolikanavan perforaatio
Maksa ja sappi	
Yleiset	Hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudokset	
Hyvin yleiset	Hiustenlähtö
Yleiset	Kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Kuume, voimattomuus, väsymys
Yleiset	Huonovointisuus
Hyvin harvinaiset	Ekstravasaatio ³
Tuntematon	Limakalvotulehdus
¹ Kuolemaan johtaneita sepsistapauksia on raportoitu topotekaanilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.4).	
² Neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtava neutropeeninen koliitti mukaan lukien, on raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropeenian komplikaationa (ks. kohta 4.4).	
³ Reaktiot ovat olleet lieviä, eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.	

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

Alla luetellut hematologisiin ja ei-hematologisiin haittavaikutuksiin liittyvät frekvenssit edustavat niitä haittavaikutusraportteja, jotka tutkija on luokitellut topotekaanin liittyviksi tai mahdollisesti liittyviksi.

Hematologiset

Neutropenia

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

Trombosytopenia

Vaikea trombosytopenia (trombosyyttiarvo alle $25 \times 10^9/l$) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitajaksoista) ja keskivaikea (trombosyyttiarvo $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$) 25 %:lla potilaista (15 % hoitajaksoista). 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

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

Ei-hematologiset

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

Lievää vatsakipua raportoitiin 4 %:lla potilaista.

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

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

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

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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia on raportoitu potilailla laskimoon annettavaa topotekaania käytettäessä (jopa 10-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden) ja oraalissa annostuksessa (jopa 5-kertaisia annoksia suositusannoksiin nähden). Yliannostuksen jälkeen havaitut oireet ja löydökset olivat yhdenmukaiset topotekaanin tunnettujen haittatapahtumien kanssa (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen merkittävimmät komplikaatiot ovat luuydinsuppressio ja limakalvontulehdus. Lisäksi iv-yliannostuksen yhteydessä on raportoitu kohonneita maksaentsyymiarvoja.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, kasvialkaloidit ja muut luonnontuotteet, ATC-koodi: L01CE01.

Vaikutusmekanismi

Topotekaanin antituumorivaikutus perustuu topoisomeraasi-I:n estoon. Topoisomeraasi-I on kiinteästi DNA-replikaatioon osallistuva entsyymi, joka poistaa liikkuvan replikaatiohaarukan edellä syntyvän

vääntörasituksen. Topotekaani estää topoisomeraasi-I:ta stabiloimalla entsyymien kovalenttikompleksia ja säikeikseen auennutta DNA:ta, joka on katalyyttisen mekanismin välituote. Topotekaani aikaansaama topoisomeraasi-I:n esto aiheuttaa solussa proteiiniin liittyviä yksittäisen DNA-säikeen katkoksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Relapsivaiheessa oleva munasarjasyöpä

Topotekaani (n = 112) ja paklitakselin (n = 114) vertailututkimuksessa aiemmin platinajohdoksia munasarjasyövän hoitoon saaneilla potilailla vasteprosentti (95 % CI) oli topotekaani 20,5 % (13 %, 28 %) ja paklitakselilla 14 % (8 %, 20 %), ja mediaaninen aika ennen taudin progressiota topotekaani 19 viikkoa ja paklitakselilla 15 viikkoa (riskisuhde 0,7 [0,6, 1,0]). Mediaaninen kokonaiselossaoloaika oli topotekaani 62 viikkoa ja paklitakselilla 53 viikkoa (riskisuhde 0,9 [0,6, 1,3]).

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

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

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

Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä

Eräässä vertailevassa faasi III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalista topotekaania + parasta tukihoidoa (BSC) (n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen tukihoidoon (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 laskimoon annettava uusintakemoterapia 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. Elosaoloaika (mediaaniarvo) oli oraalisen 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-arvo = 0,0104).

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

Potilaille, jotka saivat relapsin ≥ 90 vuorokauden kuluttua yhden aikaisemman kemoterapiahoidon jälkeen, tehtiin yksi faasi II tutkimus (tutkimus 065) ja yksi faasi III tutkimus (tutkimus 396). Tutkimuksissa verrattiin oraalisen topotekaaniin tehoa iv-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 arviointiasteikkoa.

Taulukko 1. Eloassaoloaika, vasteiden määrä ja aika taudin etenemiseen pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla oraalisen ja i.v. topotekaanin annon jälkeen

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraallinen topotekaani	Iv topotekaani	Oraallinen topotekaani	Iv topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Eloassaoloaika viikkoina (mediaaniarvo)	32,3	25,1	33,0	35,0
(95 % CI)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(31,0; 37,1)
Riskisuhde (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Vasteiden määrä (%)	23,1	14,8	18,3	21,9
(95 % CI)	(11,6; 34,5)	(5,3; 24,3)	(12,2; 24,4)	(15,3; 28,5)
Vastemäärien ero (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Aika taudin etenemiseen viikkoina (mediaaniarvo)	14,9	13,1	11,9	14,6
(95 % CI)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(13,3; 18,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä

CI = luottamusväli

Topotekania laskimoon (i.v.) annosteltuna on myös tutkittu eräissä satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluisista keuhkosityöpää (SCLC). Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa ja 12,3 viikkoa vastaavasti). Eloassaoloaika (mediaaniarvo) oli 25,0 ja 24,7 viikkoa vastaavasti. I.v. topotekaanin ja CAV:in eloonjäämisajan riskisuhde oli 1,04 (95 % CI 0,78 – 1,40).

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

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

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasin III tutkimuksessa (Gynecological Oncology Group, GOG 0179) topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n = 146) potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutunut tai IV B asteen kohdunkaulansyöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkittävä hyöty 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, 21 päivän välein	Sisplatiini 50 mg/m ² päivänä 1 + topotekaani 0,75 mg/m ² päivinä 1-3, 21 päivän välein
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaani (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,76 (0,59 – 0,98)	
Log rank p-arvo	0,033	
Potilaat, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet sisplatiini kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/Sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaani (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riskisuhde (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
Potilaat, jotka olivat aikaisemmin saaneet sisplatiini kemosädehoitoa		
	Sisplatiini	Topotekaani/Sisplatiini
Elossaoloaika (kuukausia)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaani (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Riskisuhde (95 % CI)	0,85 (0,59; 1,21)	

Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän sisällä sisplatiinin kemoterapiasta (n = 39) mediaani (95 % CI) elossaoloaika topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä oli 4,6 kuukautta (95 % lv: 2,6 - 6,1) ja sisplatiiniryhmässä 4,5 kuukautta (95 % lv: 2,9 - 9,6). 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 kuukautta (95 % lv: 7,0 - 12,6) ja sisplatiiniryhmässä 6,3 kuukautta (95 % lv: 4,9 - 9,5). Riskisuhde oli 0,75 (0,49 - 1,16).

Pediatriset potilaat

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

Avoimessa tutkimuksessa topotekania annettiin lapsille (n = 108, ikä vauvoista 16-vuotiaisiin), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia solideja tuumoreita. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m² annettuna 30 minuuttia kestävästä infuusiosta viitenä päivänä ja toistettuna joka kolmas viikko yhden vuoden ajan, 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 punasolukonsentraatteja 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

Jakautuminen

Kun topotekania annettiin 0,5–1,5 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiosta 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 farmakokinetiikan muutoksiin 5 päivän annostelun aikana. AUC-arvo kasvoi suurin piirtein suhteessa annokseen. Topotekaani kertyy elimistöön vähän tai ei ollenkaan päivittäisessä annostelussa.

Toistuvassa annostelussa ei ole havaittu farmakokineettisiä muutoksia. Prekliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen valossa topotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin näyttäisi olevan vähäinen (35 %). Jakautuminen verisolujen ja plasman välillä oli melko homogeenista.

Biotransformaatio

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 < 10 % sekä kokonaistopotekaanille että topotekaanilaktonille. Virtsasta on todettu topotekaanin O-glukuronidaatiometaboliitti ja N-desmetyylimetaboliitti.

Eliminaatio

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

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-desmetyloitunutta topotekaaania. Topotekaani ei estänyt ihmisen P450-entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ja CYP4A *in vitro*, eikä myöskään ihmisen sytosolientsyymejä, dihydropyrimidiiniä tai ksantiinioksidaasia.

Kun topotekaaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa (sisplatiinia päivänä 1, topotekaaania 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).

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Ikä/paino

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 topotekaaania annettiin 30 minuuttia kestävässä infuusiona 5 päivän ajan. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 1,4–2,4 mg/m²

lapsilla (2-12-vuotiaat, n = 18), nuorilla (12–16-vuotiaat, n = 9) ja nuorilla aikuisilla (16–21-vuotiaat, n = 9), joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita. Toisessa tutkimuksessa annostus oli 2,0–5,2 mg/m² lapsilla (n = 8), nuorilla (n = 3) ja nuorilla aikuisilla (n = 3), joilla oli leukemia. Näissä tutkimuksissa ei havaittu selviä 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 topotekaanin on genotoksinen nisäkässoluille (hiiren lymfoomasolut ja ihmisen imusolut) *in vitro* ja hiiren luuydinsoluille *in vivo*. Topotekaanin osoitettiin myös aiheuttavan alkio- ja sikiökuolleisuutta, kun sitä annettiin rotille ja kaniineille.

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

Topotekaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Viinihappo (E334)
Kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Injektiopullo ennen avaamista
3 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa säilytettäessä normaaleissa valo-olosuhteissa ja 2 °C–8 °C:ssa valolta suojattuna. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna tuote tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tulisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:een lämpötilassa, ellei laimennusta tehdä valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml on pakattu kirkkaaseen injektiopulloon (tyypin I lasi), jossa klorobutylikumitulppa, alumiinisuojuus ja muovinen repäisykorkki.

Yksi injektiopullo sisältää 4 ml infuusiokonsentraattia.

Topotecan Hospira -valmiste on saatavilla pakkauksissa, joissa on 1 tai 5 injektiopulloa. Kaikkia pakkaukkoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Topotecan Hospira on steriili konsentraatti, joka sisältää 4 mg topotekania 4 ml:ssa liuosta (1 mg/ml).

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Topotecan Hospira on keltainen tai vihertävä liuos. Jos liuoksessa on näkyviä hiukkasia, sitä ei saa käyttää.

Haluttu määrä liuosta laimennetaan edelleen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneesteellä lopulliseen pitoisuuteen 25–50 mikrog/ml ennen antoa.

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

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen valmistaminen ja antaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Henkilökunnan on liuoksia valmistettaessa käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasvosuojain, suojalasit ja käsineet.
- Kaikki annostelu- ja puhdistusarvikkeet, mukaan lukien käsineet, pannaan ongelmajättesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä. Jos jatkuvaa ärsytystä ilmenee, tulee käännyä lääkärin puoleen.
- Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/633/001 – (x1)

EU/1/10/633/002 – (x5)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10 kesäkuuta 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28 toukokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
topotekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml konsentraattia sisältää topotekaanihydrokloridia määrän, joka vastaa 1 mg topotekaania.
Yksi injektiopullo sisältää 4 mg topotekaania 4 ml:ssa konsentraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: viinihappo (E334), injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo (E507) tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
4 mg/4 ml
1 injektiopullo
5 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Laimennettava ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:
Käytä heti avaamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

VAROITUS: Sytostaatti, erityiskäsittely ja -hävittämisohjeet (ks. pakkausseloste).

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml steriili konsentraatti
topotekaani
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laimennettava ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 mg/4 ml

6. MUUTA

Pfizer Europe MA EEIG

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten topotekaani

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Topotecan Hospira on ja mihin sitä käytetään

Topotecan Hospira auttaa tuhoamaan kasvaimia. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa lääkkeen infuusiona laskimoon sairaalassa.

Topotecan Hospira -valmistetta käytetään:

- **munasarjasyövän ja pienisoluisen keuhkosyövän** hoitoon silloin, kun tauti on uusiutunut aikaisemman kemoterapian jälkeen.
- **pitkälle edenneen kohdunkaulansyövän** hoitoon silloin, kun leikkaus tai sädehoito ei ole mahdollinen. Kohdunkaulansyövässä Topotecan Hospira annetaan yhdessä toisen lääkkeen kanssa, jonka nimi on sisplatiini.

Lääkäri päättää yhdessä kanssasi, onko topotekaanihoito parempi sinulle vai tuleeko sinun saada samaa aikaisempaa lääkettä uudestaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Topotecan Hospira -valmistetta

Sinulle ei tule antaa Topotecan Hospira -valmistetta

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

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin saat tätä lääkettä, lääkärin tulee saada tietää

- jos sinulla on munuais- tai maksavika, koska silloin Topotecan Hospira –valmisteen annosta on ehkä muutettava.
- jos olet raskaana tai jos suunnittelet raskautta. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys” jäljempänä.
- jos sinulla on aikomus tulla isäksi. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys” jäljempänä.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.

Muut lääkevalmisteet ja Topotecan Hospira

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

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

Raskaus ja imetys

Topotecan Hospira -valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille. Topotekaani voi vahingoittaa vauvaa, jos hedelmöittyminen on tapahtunut ennen hoitoa, hoidon aikana tai pian hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä topotekaanihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Kysy lääkäriltä neuvoja. Älä yritä tulla raskaaksi ennen kuin lääkäri kertoo sinulle, että se on turvallista.

Miesten suositellaan käyttävän tehokasta ehkäisyä ja olemaan siittämättä lasta topotekaanihoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Isäksi haluavien miespotilaiden tulee kysyä lääkäriltä neuvoa hoitoa tai perhesuunnittelua varten. Kerro heti lääkärille, jos kumppanisi tulee raskaaksi hoitosi aikana.

Älä imetä, jos sinua hoidetaan Topotecan Hospira -valmisteella. Älä aloita imettämistä uudelleen ennen kuin lääkäri kertoo, että voit tehdä sen turvallisesti.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Topotekaani voi aiheuttaa väsymystä. Älä aja autoa äläkä käytä mitään koneita, jos sinua väsyttää tai jos sinulla on heikko olo.

Topotecan Hospira sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Jos lääkäri käyttää Topotecan Hospira -valmisteen laimentamiseen suolaliuosta, saadun natriumin määrä on suurempi.

3. Miten Topotecan Hospira -valmistetta käytetään

Lääkärin laskema topotekaaniannos perustuu

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

Suosittelut annos

- **munasarjasyövässä ja pienisoluisessa keuhkosityövässä:** 1,5 mg kehon pinta-alan neliömetriä kohden vuorokaudessa. Hoitoa annetaan kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan. Tämä hoitajakso uusitaan normaalisti kolmen viikon välein.
- **kohdunkaulansyövässä:** 0,75 mg kehon pinta-alan neliömetriä kohden vuorokaudessa. Hoitoa annetaan kerran vuorokaudessa kolmen päivän ajan. Tämä hoitajakso uusitaan normaalisti kolmen viikon välein. **Kohdunkaulansyövässä** Topotecan Hospira yhdistetään toiseen lääkkeeseen, sisplatiiniin. Lääkäri määrittää sisplatiinin oikean annoksen.

Hoito voi vaihdella säännöllisesti tehtävien verikokeiden tulosten mukaan.

Miten topotekaania annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Topotecan Hospira -annoksen infuusiona käsivarteen noin 30 minuutin aikana.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Vakavat haittavaikutukset: kerro lääkärille

Näitä **hyvin yleisiä** haittavaikutuksia voi esiintyä **useammin kuin yhdellä** Topotecan Hospira –valmisteella hoidetulla **potilaalla 10:stä**:

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

Seuraava harvinainen haittavaikutus voi esiintyä **enintään yhdellä** Topotecan Hospira –hoidetulla **potilaalla 1 000:sta**:

- **Keuhkotulehdus** (*interstitiaalinen keuhkosairaus*). Riski on suurempi, jos sinulla on ennestään keuhkosairaus, olet saanut aiemmin keuhkojen alueen sädehoitoa tai olet aiemmin käyttänyt lääkkeitä, jotka vaurioittavat keuhkoja. Oireita ovat:
 - hengitysvaikeudet
 - yskä
 - kuume

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä **useammin kuin yhdellä** Topotecan Hospira –hoidetulla **potilaalla 10:stä**:

- Yleinen heikkouden tunne ja väsymys (tilapäinen *anemia*). Joissakin tapauksissa verensiirto voi olla tarpeellinen.
- Tavallista herkemmin tulevat mustelmat tai verenvuodot. Näitä aiheuttaa verihiutaleiden väheneminen. Verihiutaleiden vähenemisestä voi seurata vakavampaa verenvuotoa myös pienistä haavoista, kuten naarmuista. Tästä voi harvoin olla seurauksena vielä vakavampaa verenvuotoa (*hemorragia*). Neuvottele lääkärin kanssa ja kysy neuvoja verenvuotoriskin minimoimiseksi.
- Painonmenetys ja ruokahaluttomuus (*anoreksia*); väsymys, heikkous
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, ummetus
- Suun, kielen tai ikenien tulehdus ja haavaumat
- Kehon korkea lämpötila (kuume)
- Hiustenlähtö

Yleiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä **enintään yhdellä** Topotecan Hospira –hoidetulla **potilaalla 10:stä**:

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

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä **enintään yhdellä** Topotecan Hospira –hoidetulla **potilaalla 1 000:sta**:

- Vaikeat allergiset tai *anafylaktiset reaktiot*
- Turvotus, mikä johtuu nesteiden kertymisestä kehoon (*angioedeema*)
- Lievä kipu ja tulehdus injektio kohdassa
- Kutiseva ihottuma (tai *nokkosihottuma*)

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon

Joidenkin haittavaikutusten yleisyyttä ei tunneta (spontaanisti ilmoitettuja tapahtumia ja yleisyyttä ei voida arvioida, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Vaikea mahakipu, pahoinvointi, verioksenukset, mustat tai veriset ulosteet (maha-suolikanavan puhkeaman mahdollisia oireita)
- Suun haavaumat, nielemisvaikeus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, veriset ulosteet (suun, mahan ja/tai suoliston limakalvotulehduksen mahdollisia oireita ja löydöksiä).

Jos sinulla on kohdunkaulansyöpä, saatat kokea muita haittavaikutuksia, jotka ovat sisplatiinin aiheuttamia. Kohdunkaulansyövässä sisplatiinia annetaan yhdessä Topotecan Hospira -valmisteen kanssa. Lisää tietoa näistä haittavaikutuksista saat sisplatiinin pakkausselosteesta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Topotecan Hospira -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Topotecan Hospira -valmistetta injektiopullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääke on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos Topotecan Hospiraa ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää enintään 24 tuntia, jos säilytys tapahtuu jääkaapissa (valolta suojattuna) tai huoneenlämmössä (säilytettäessä normaaleissa valolosuhteissa).

Jos liuoksessa on näkyviä hiukkasia, sitä ei saa käyttää.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Topotecan Hospira sisältää

- Vaikuttava aine on topotekaani (hydrokloridina). 1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 1 mg topotekaania. Yksi 4 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 4 mg topotekaania (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat viinihappo (E334), injektionesteisiin käytettävä vesi ja kloorivetyhappo (E507) tai natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Topotecan Hospira on kirkas keltainen tai vihertävä neste kirkkaassa lasisessa injektiopullossa, jossa on 4 ml konsentraattia. Saatavilla on kaksi pakkauskokoa, joissa on 1 tai 5 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Valmistaja

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
 Tel: +1800 633 363 (toll free)
 Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
 Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
 Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
 Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
 Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
 Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
 Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
 Tel.: +371 670 35 775

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Topotecan Hospira -valmisteen säilytys, käyttö, käsittely ja hävittäminen**Säilytys**

Avaamaton injektiopullo: Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäättyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttö

Ks. tarkat tiedot valmisteyhteenvedosta.

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infuusiokonsentraatti laimennetaan lopulliseen pitoisuuteen 25–50 mikrog/ml ennen antoa. Laimentamisessa voidaan käyttää natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneustettä ja glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneustettä. Infuusioliuoksen edelleen laimentamisessa tulee käyttää aseptista tekniikkaa.

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Topotecan Hospira on keltainen tai vihertävä liuos.

Ennen ensimmäisen topotekaanihoitojakson antoa on potilaan neutrofiiliarvon oltava $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiä $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvon $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen). Neutropenia ja trombosytopenia tulee saada hallintaan. Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta.

Annostus: Munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkasyöpä

Aloitusannos: 1,5 mg/m²/päivä 30 minuuttia kestävässä laskimoinfuusiona 5 päivän jaksoina, 3 viikon välein hoitojakson alusta lukien.

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

Annostus: Kohdunkaulan syöpä

Aloitusannos: 0,75 mg/m²/päivä annettuna 30 minuuttia kestävässä iv-infuusiona päivittäin päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan iv-infuusiona päivänä 1 annostuksella 50 mg/m²/päivä ja topotekaaniannoksen jälkeen. Tätä hoito-ohjelmaa toistetaan 21 päivän välein 6 kertaa tai kunnes tauti progredioi.

Seuraavat annokset: Topotekaania ei pidä antaa uudestaan ellei neutrofiiliarvo ole $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo ≥ 90 g/l (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

Annostus: Munuaisten vajaatoiminta

Rajoitettujen tietojen mukaan annosta on pienennettävä keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Ks. lisätietoja valmisteyhteenvedosta

Annostus: Pediatriset potilaat

Tietoa on rajoitetusti. Käyttöä ei suositella.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa säilytettäessä normaaleissa valo-olosuhteissa ja 2 °C–8 °C:ssa valolta suojattuna. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna tuote tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden tulisi ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C lämpötilassa, ellei laimennusta tehdä valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Käsittely ja hävittäminen

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

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen valmistaminen, anto ja sytotoksisten aineiden hävittäminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Lääkettä käsittelevän henkilökunnan on laimentamisen aikana käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasvosuojain, suojalasit ja käsineet.
- Kaikki valmistus-, anto- ja puhdistustarvikkeet, käsineet mukaan lukien, pannaan ongelmajätessäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä. Jos ärsytys jatkuu, on otettava yhteys lääkäriin.
- Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.