

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

Yksi 4 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 4 mg topotekaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas vaaleankeltainen neste. pH = 2,0-2,6.

## 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 kohdunkaulansyöpäpotilailla, joilla tauti on uusiutunut sädehoidon jälkeen ja kohdunkaulansyöpäpotilailla, joilla on asteen IV B tauti.

Potilaat, jotka ovat saaneet sisplatiinia aikaisemmin, vaativat pitkäaikaisen hoitovapaan jakson, ennen kuin yhdistelmähoito voi tulla kysymykseen (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

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

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

#### Munasarjasyöpä ja pienisoluinen keuhkosyöpä

*Aloitussannos*

Topotekaanin annossuositus on  $1,5 \text{ mg/m}^2$  kehon pinta-alaan nähden vuorokaudessa laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana päivittäin viitenä peräkkäisenä päivänä kolmen viikon välein hoitajakson alusta lukien. Jos siedettävyys on hyvä, hoitoa voidaan jatkaa sairauden etenemiseen asti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

#### *Seuraavat annokset*

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

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

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) vähintään seitsemän päivän ajan, tai vaikea neutropenia, johon liittyy kuume tai infektio, tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää  $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ :ssa 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.

#### Kohdunkaulan syöpä

##### *Aloituserä*

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

#### *Seuraavat annokset*

Topotekaania ei pidä antaa uudestaan, ellei neutrofiiliarvo ole  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombosyyttiarvo  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja hemoglobiiniarvo  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

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

Jos annoksen pienentämistä sovelletaan potilaille, joilla on vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) seitsemän päivän ajan tai pidempään tai neutropenia, johon liittyy kuume tai infektio, tai joiden hoitoa on lykätty neutropenian vuoksi, annosta tulee pienentää 20 % tasolle  $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$  seuraavien hoitajaksojen ajaksi (tai tarpeen vaatiessa seuraavat annokset pienennetään tasolle  $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ ).

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

#### Erytisyryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

##### *Monoterapia (munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosyöpä)*

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

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

*Yhdistelmähoito (kohdunkaulan syöpä):*

Kohdunkaulan syöpää käsittelevissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli  $\leq 1,5$  mg/dl. Jos seerumin kreatiniiniarvot suurenivat topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoidon aikana yli tason 1,5 mg/dl, tutkimuksissa kehoitettiin noudattamaan sisplatiinin täydellisessä valmisteyhteenvedossa esitettyjä ohjeita sisplatiiniannoksen pienentämisestä/jatkamisesta. Jos sisplatiinilääkitys keskeytetään, hoidon jatkamisesta topotekaanimonoterapiana ei ole riittävästi kokemusta kohdunkaulan syövässä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Pieni määrä potilaita, joilla oli maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini 1,5–10 mg/dl), sai topotekaania laskimoon 1,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanin puhdistumassa havaittiin vähenemistä. Tiedot eivät kuitenkaan riitä annostussuosituksen antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

Topotekaanin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta potilailla, joilla on kirroosista johtuva vaikea maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini  $\geq 10$  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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Vaikea yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Vaikea luuydinsuppressio ennen ensimmäisen hoitjakson 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 verenkuvasta (trombosyyttiärvot mukaan lukien) on määritettävä säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet, topotekaani voi aiheuttaa vaikeaa myelosuppressiota. Topotekaanilla hoidettujen potilaiden myelosuppression on raportoitu johtaneen sepsiksiin, 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, joille ilmaantuu kuumetta, neutropeniaa ja taudinkuvaan sopivaa vatsakipua.

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

Topotekaanimonoterapiaan ja topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon liittyy yleisesti kliinisesti relevantti trombosytopenia. Tämä on huomioitava määrättäessä Topotecan Teva -valmistetta esimerkiksi jos potilaalla on lisääntynyt tuumorin verenvuotovaara.

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

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

Pieni määrä potilaita, joilla oli maksan vajaatoiminta (seerumin bilirubiini 1,5–10 mg/dl), sai topotekaanin laskimoon 1,5 mg/m<sup>2</sup>/vrk viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanin puhdistumassa havaittiin huononemista. Tiedot eivät kuitenkaan riitä annostussuosituksen antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisellä *in vivo*.

Topotekaanin 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, kun valmisteita annettiin laskimoon.

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

Kun topotekaanin (0,75 mg/m<sup>2</sup>/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä) ja sisplatiinia (60 mg/m<sup>2</sup>/vrk 1. päivänä) annettiin 13 munasarjasyöpöpotilaalle, havaittiin 5. päivänä pieni nousu AUC-arvossa (12 %, n = 9) ja C<sub>max</sub>-arvossa (23 %, n = 11). 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, topotekaanin saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä topotekaanihoidon aikana.

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

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

## Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa tai koneita käytettäessä tulee kuitenkin noudattaa varovaisuutta, jos väsymystä ja voimattomuutta esiintyy.

### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa kliinisissä kohdunkaulansyöpätutkimuksissa, topotekaaniin turvallisuusprofiili todettiin yhtäpitäväksi topotekaaniin monoterapian yhteydessä todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kun topotekaania annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa, hematologinen kokonaistoksisuus on pienempi verrattuna topotekaanimonoterapiaan mutta suurempi verrattuna sisplatiinimonoterapiaan.

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

Topotekaanimonoterapian integroidut turvallisuustiedot on esitetty alla.

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokittain 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 ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleiset	Infektiot
Yleiset	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleiset	Kuumeinen neutropenia, neutropenia (ks. Ruoansulatuselimistö), trombosytopenia, anemia, leukopenia
Yleiset	Pansytopenia
Tuntematon	Vaikea verenvuoto (liittyy trombosytopeniaan)
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Yleiset	Yliherkkyysoireet, ihottuma mukaan lukien
Harvinaiset	Anafylaktinen reaktio, angioedeema, urtikaria
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleiset	Ruokahaluttomuus (joka voi olla vaikea)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus (muutamissa tapauksissa kuolemaan johtanut)

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli (jotka kaikki voivat olla vaikeita), ummetus, vatsakipu <sup>2</sup> ja limakalvotulehdus
Tuntematon	Maha-suolikanavan perforaatio
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleiset	Hyperbilirubinemia
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Hyvin yleiset	Hiustenlähtö
Yleiset	Kutina
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleiset	Kuume, voimattomuus, väsymys
Yleiset	Huonovointisuus
Hyvin harvinaiset	Ekstravasaatio <sup>3</sup>
Tuntematon	Limakalvotulehdus
<sup>1</sup> Kuolemaan johtaneita sepsistapauksia on raportoitu topotekaanilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.4). <sup>2</sup> Neutropeenistä koliittia, kuolemaan johtava neutropeeninen koliitti mukaan lukien, on raportoitu topotekaanin aiheuttaman neutropeenian komplikaationa (ks. kohta 4.4). <sup>3</sup> Reaktiot ovat olleet lieviä eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.	

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

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

### Hematologiset

#### Neutropenia

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

#### Trombosytopenia

Vaikea trombosytopenia (trombosyytti-arvo  $< 25 \times 10^9/l$ ) todettiin 25 %:lla potilaista (8 % hoitajaksoista) ja keskivaikea (trombosyytti-arvo  $25,0 - 50,0 \times 10^9/l$ ) 25 %:lla potilaista (15 % hoitajaksoista). Vaikean trombosytopenian kehittymiseen kulunut mediaaniaika oli 15 päivää ja mediaanikesto viisi päivää. Trombosyyttisiirtoja annettiin 4 %:ssa hoitajaksoista. Raportit huomattavista trombosytopeniaan liittyvistä jälkitaudeista ovat olleet satunnaisia, kuolemaan johtaneet tuumoriverenvuodot mukaan lukien.

#### Anemia

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

### Muut kuin hematologiset vaikutukset

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

Lievää vatsakipua raportoitiin 4 %:lla potilaista.

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

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX17.

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Relapsivaiheessa oleva munasarjasyöpä

Topotekaanin (n = 112) ja paklitakselin (n = 114) vertailututkimuksessa aiemmin platinapohjaista kemoterapiaa munasarjasyövän hoitoon saaneilla potilailla vasteprosentti (95 % lv) oli topotekaanilla 20,5 % (13 %, 28 %) ja paklitakselilla 14 % (8 %, 20 %), ja progressioon kuuluva mediaaniaika

topotekaanilla 19 viikkoa ja paklitakselilla 15 viikkoa (riskisuhde 0,7 [0,6; 1,0]). Kokonaiselossaoloajan mediaani oli topotekaanilla 62 viikkoa ja paklitakselilla 53 viikkoa (riskisuhde 0,9 [0,6; 1,3]).

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

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

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

#### Relapsivaiheessa oleva pienisoluinen keuhkosityöpä

Eräässä vertailevassa faasin III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalisen topotekaanin ja parhaan tukihoidon (BSC) yhdistelmää (n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen tukihoidon (n = 70) potilailla, joille oli tullut relapsi ensivaiheen hoidon jälkeen. Progressioon kuluva aika (TTP) ensivaiheen hoidon jälkeen oli 84 päivää (mediaaniarvo) oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 90 päivää (mediaaniarvo) pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä. Näille potilaille laskimoon annettava uusintakemoterapia ei tullut kysymykseen. Kokonaiselossaoloaika oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin pelkkää BSC:tä saaneessa ryhmässä (log-rank p = 0,0104). Oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneen ryhmän ei-painotettu riskisuhde oli 0,64 (95 % lv: 0,45; 0,90) pelkkää BSC:tä saaneeseen ryhmään verrattuna. Elosaoloaika (mediaaniarvo) oli oraalisen topotekaanin ja BSC:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä 25,9 viikkoa (95 % lv: 18,3; 31,6) ja BSC-ryhmässä 13,9 viikkoa (95 % lv: 11,1; 18,6) (p = 0,0104).

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

Potilaille, jotka saivat relapsin  $\geq 90$  vuorokauden kuluttua yhden aikaisemman kemoterapiahoidon jälkeen, tehtiin yksi faasin II tutkimus (tutkimus 065) ja yksi faasin III tutkimus (tutkimus 396). Tutkimuksissa verrattiin oraalisen topotekaanin tehoa laskimoon annettavaan topotekaaniin (ks. Taulukko 1). Nämä raportit osoittavat, että oraalisen ja laskimoon annettavalla topotekaanilla saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivisistä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita käyttämällä ei-sokkoutettua arviointiasteikkoa.

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

	Tutkimus 065		Tutkimus 396	
	Oraalinen topotekaani	Laskimoon annettava topotekaani	Oraalinen topotekaani	Laskimoon annettava topotekaani
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Elosaoloaika viikkoina (mediaaniarvo) (95 % lv)</b>	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Riskisuhde (95 % lv)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Vasteiden määrä (%) (95 % lv)</b>	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)

<b>Vastemäärien ero (95 % lv)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Progressioon kuluva aika viikkoina (mediaaniarvo) (95 % lv)</b>	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
<b>Riskisuhde (95 % lv)</b>	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä  
lv = luottamusväli

Topotekaania laskimoon (i.v.) annosteltuna on myös tutkittu eräissä satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluisia keuhkosityöpää. Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Progressioon kuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (topotekaaniryhmässä 13,3 viikkoa ja CAV-ryhmässä 12,3 viikkoa). Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli topotekaaniryhmässä 25,0 ja CAV-ryhmässä 24,7 viikkoa. Laskimoon annettavaan topotekaaniin liittyvä elossaoloajan riskisuhde suhteessa CAV-hoitoon oli 1,04 (95 % 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. Elossaoloaika oli 30,3 viikkoa (mediaaniarvo, 95 % CI: 27,6; 33,4).

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

#### Kohdunkaulan syöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasin III tutkimuksessa (toteuttajana Gynecologic Oncology Group, GOG 0179) topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa (n = 147) verrattiin pelkkään sisplatiinihoitoon (n = 146) potilailla, joilla oli histologisesti varmennettu persistoiva, uusiutunut tai asteen IV B kohdunkaulan syöpä ja joille kuratiivinen leikkaushoito ja/tai sädehoito eivät tulleet kysymykseen. Topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä todettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty kokonaiselossaoloajassa pelkkään sisplatiiniin verrattuna, kun tulokset oli korjattu välianalyysien tietojen suhteen (Log-rank p = 0,033).

**Taulukko 2: Tutkimuksen GOG-0179 tulokset**

<b>ITT populaatio</b>		
	<b>Sisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1, 21 päivän välein.</b>	<b>Sisplatiini 50 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1 + topotekaani 0,75 mg/m<sup>2</sup> päivinä 1-3, 21 päivän välein</b>
<b>Elossaoloaika (kuukausia)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediaani (95 % lv)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riskisuhde (95 % lv)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log-rank-p-arvo	0,033	
<b>Potilaat, jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin sisplatiini-kemosädehoitoa</b>		
	<b>Sisplatiini</b>	<b>Topotekaani/sisplatiini</b>
<b>Elossaoloaika (kuukausia)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediaani (95 % lv)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riskisuhde (95 % lv)	0,51 (0,31; 0,82)	
<b>Potilaat, jotka olivat saaneet aikaisemmin sisplatiini-kemosädehoitoa</b>		
	<b>Sisplatiini</b>	<b>Topotekaani/sisplatiini</b>
<b>Elossaoloaika (kuukausia)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediaani (95 % lv)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Riskisuhde (95 % lv)	0,85 (0,59; 1,21)	

Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän sisällä sisplatiini-kemosädehoidosta (n = 39), elossaoloajan mediaani topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoryhmässä oli 4,6 kuukautta (95 % lv: 2,6; 6,1) ja sisplatiiniryhmässä 4,5 kuukautta (95 % lv: 2,9; 9,6). Riskisuhde oli 1,15 (0,59; 2,23). Potilaiden, joiden tauti uusiutui 180 päivän jälkeen (n = 102) elossaoloajan mediaani oli topotekaanin ja sisplatiinin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 9,9 kuukautta (95 % lv: 7,0; 12,6) kuukautta ja sisplatiiniryhmässä 6,3 kuukautta (95 % lv: 4,9; 9,5) kuukautta. Riskisuhde oli 0,75 (0,49 - 1,16).

### Pediatriset potilaat

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

Avoimessa tutkimuksessa topotekaania annettiin lapsille (n = 108, ikä vauvoista 16-vuotiaisiin), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia solideja tuumoreita. Aloitusannostus oli 2,0 mg/m<sup>2</sup> annettuna 30 minuuttia kestävästä infuusiona viiden päivän jaksoina kolmen vuoden välein ad vuoden ajan vasteesta riippuen. Tuumorityypit olivat Ewingin sarkooma/primitiivinen neuroektodermaalinen tuumori, neuroblastooma, osteoblastooma ja rabdomyosarkooma. Antituumoriaktiiviteettiä 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 %) hoitajakson ajan; 65 (60 %) potilasta sai veren punasoluja 139 (30,5 %) hoitajakson ajan ja 50 (46 %) potilasta sai trombosyyttejä 159 (34,9 %) hoitajakson ajan. Farmakokineettisessä tutkimuksessa lapsipotilailla, joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita, myelosuppressiota pidettiin annostusta rajoittavana toksisuutena. Tässä tutkimuksessa G-CSF-lääkitystä saaneilla lapsipotilailla suurin siedetty annostus oli 2,0 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Ilman G-CSF-lääkitystä suurin siedetty annostus oli 1,4 mg/m<sup>2</sup>/vrk (ks. kohta 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

Topotekaanista < 10 % eliminoituu metaboloitumalla. Virtsaassa, plasmassa ja ulosteessa on havaittu N-desmetyylimetaboliittia, jolla on solututkimuksessa osoitettu sama tai heikompi aktiiviteetti kuin topotekaanilla. Pääasiallisen metaboliitin / topotekaanin AUC-suhde oli < 10 % sekä kokonaistopotekaanille että topotekaanilaktonille. Virtsaasta on todettu topotekaanin O-glukuronidaatiometaboliitti ja N-desmetyylimetaboliitti.

### Eliminaatio

Viiden päivittäisen laskimoon annetun annoksen jälkeen topotekaaniin liittyviä yhdisteitä on löydetty kaikkiaan 71–76 % annoksesta. Virtsaan erittyi kokonaistopotekaanina noin 51 % ja N-desmetyylitopotekaanina 3 %. Ulosteen mukana poistui kokonaistopotekaanina 18 % ja N-

desmetyyli-topotekaanina 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-desmetyyli-topotekaani-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 *in vitro* ihmisen P450-entsyymejä CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ja CYP4A, eikä myöskään ihmisen sytosolientsyymejä, dihydropyrimidiinia ja ksantiinioksidaasia.

Kun topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa (sisplatiinia päivänä 1, topotekaania päivinä 1-5), topotekaanin puhdistuma pieneni päivänä 5 ensimmäiseen päivään verrattuna (19,1 l/h/m<sup>2</sup> verrattuna 21,3 l/h/m<sup>2</sup>, n = 9) (ks. kohta 4.5).

### Erityisryhmät

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Ikä/paino

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

#### Pediatriiset potilaat

Topotekaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa siten, että topotekaania annettiin 30 minuuttia kestävässä infuusiona viiden päivän ajan. Toisessa tutkimuksessa annos oli 1,4–2,4 mg/m<sup>2</sup> lapsilla (2–12-vuotiaat, n = 18), nuorilla (12–16-vuotiaat, n = 9) ja nuorilla aikuisilla (16–21-vuotiaat, n = 9), joilla oli refraktorisia solideja tuumoreita. Toisessa tutkimuksessa annos oli 2,0–5,2 mg/m<sup>2</sup> 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 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 selvittämissä lisääntymistutkimuksissa rotilla topotekaani ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden fertiiliteettiin. Naarasrotilla havaittiin kuitenkin superovulaatiota sekä implantaatiota edeltävien alkiokuolemien lievää lisääntymistä.

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 Kesto aika

*Injektionpullo ennen avaamista*  
30 kuukautta.

#### *Laimennettu liuos*

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei kuitenkaan käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 12 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa säilytettynä tai 24 tuntia 2–8 °C:ssa ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

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

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön tyyppin I lasia oleva injektionpullo, jossa on bromobutylikumitulppa, alumiinisineti ja polypropeeninen repäisykorkki ja joka sisältää 1 ml tai 4 ml konsentraattia.

Topotecan Teva on saatavilla pahvipakkauksissa, joissa on 1 tai 5 injektionpulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 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 laimentaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Lääkettä käsittelevän henkilökunnan on laimentamisen aikana käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluvat kasv suojain, suojalasit ja käsineet.
- Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.
- Kaikki anto- ja puhdistustarvikkeet, käsineet mukaan lukien, pannaan ongelmajättesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Nestemäisen jätteen voi huuhdella viemäriin runsaalla vedellä.

#### Ohjeet valmisteen laimentamiseen

Konsentraatti on väriltään vaaleankeltaista, ja yksi ml sisältää 1 mg:n topotekaania. Haluttu määrä konsentraattia laimennetaan edelleen joko 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5-prosenttisellä (50 mg/ml) glukoosi-injektionesteellä lopulliseen infuusionestepitoisuuteen 25–50 mikrog/ml.

#### Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

EU/1/09/552/001- 1 injektiopullo

EU/1/09/552/002- 5 injektiopulloa

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

EU/1/09/552/003- 1 injektiopullo

EU/1/09/552/004- 5 injektiopulloa

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. syyskuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. kesäkuuta 2014

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT**

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
NL-2031 GA Haarlem  
Alankomaat

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Unkari

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
topotekaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää topotekaanihydrokloridia vastaten 1 mg topotekaania.  
Yksi injektiopullo sisältää topotekaanihydrokloridia vastaten 1 mg topotekaania 1 ml:ssa konsentraattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

viinihappo (E334), kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön) ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo á 1 ml (1 mg topotekaania)  
5 injektiopulloa á 1 ml (1 mg topotekaania)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon, laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

SYTOTOKSINEN, erityiskäsittelyohjeet (ks. pakkausseloste).

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Katso laimennetun valmisteen kesto aika pakkausselosteesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/552/001 – 1 injektiopullo  
EU/1/09/552/002 – 5 injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Batch

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektiopullon etiketti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
topotekaani  
i.v. anto

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Batch

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 ml

**6. MUUTA**

Sytotoksinen

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää topotekaanihydrokloridia vastaten 1 mg topotekaania.  
Yksi injektiopullo sisältää topotekaanihydrokloridia vastaten 4 mg topotekaania 4 ml:ssa konsentraattia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

viinihappo (E334), kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön) ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo á 4 ml (4 mg topotekaania)  
5 injektiopulloa á 4 ml (4 mg topotekaania)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon, laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

SYTOTOKSINEN, erityiskäsittelyohjeet (ks. pakkausseloste).

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Katso laimennetun valmisteiden kestoajat pakkausselosteesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/552/003 – 1 injektiopullo  
EU/1/09/552/004 – 5 injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Batch

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Injektionipullon etiketti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
topotekaani  
i.v. anto

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Batch

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

4 ml

**6. MUUTA**

Sytotoksinen

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Topotecan Teva 1 mg/1 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten topotekaani

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Topotecan Teva on ja mihin sitä käytetään**

Topotecan Teva auttaa tuhoamaan kasvainsoluja.

Topotecan Teva -valmistetta käytetään:

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Topotecan Teva -valmistetta**

**Älä käytä Topotecan Teva -valmistetta**

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

→**Kerro lääkärille**, jos epäilet jonkin näistä koskevan sinua.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Topotecan Teva -valmistetta:

- jos sinulla on munuaisvika, koska silloin Topotecan Teva -valmisteen annosta on ehkä muutettava. Topotecan Teva -hoitoa ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille;
- jos sinulla on maksasairaus. Topotecan Teva -annostustasi saattaa olla tarpeen muuttaa. Topotecan Teva -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta;
- jos sinulla on parhaillaan keuhkosairaus tai olet aiemmin saanut keuhkoihin vaikuttavaa säde- tai lääkehoitoa (ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset);
- jos sinulla on epätavallista mustelmien ilmaantumista tai verenvuotoa (ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset);
- jos tunnet vointiasi erittäin huonoksi.

## **Muut lääkevalmisteet ja Topotecan Teva**

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

## **Raskaus ja imetys**

Topotecan Teva -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä heti lääkärille.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä raskauden ehkäisemiseksi hoidon aikana.

Miespotilaiden, jotka saattavat haluta siittää lapsen, tulee kysyä lääkäriltä perheen suunnitteluun liittyviä neuvoja tai hoitoa.

Et saa imettää Topotecan Teva -hoidon aikana.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Topotecan Teva voi aiheuttaa väsymystä tai heikkouden tunnetta.

Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

## **Topotecan Teva sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Topotecan Teva -valmistetta käytetään**

Topotecan Teva -annostukseesi vaikuttavat:

- hoidettava sairaus
- kehosi pinta-ala (m<sup>2</sup>)
- ennen hoitoa ja hoidon aikana tehtyjen verikokeiden tulokset
- miten hyvin siedät hoidon.

### Munasarjasyöpä ja pienisoluinen keuhkosyöpä

Tavanomainen annos on 1,5 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohden kerran päivässä 5 päivän ajan. Tämä hoitosykli toistetaan tavallisesti kolmen viikon välein.

### Kohdunkaulan syöpä

Tavanomainen annos on 0,75 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohden kerran päivässä 3 päivän ajan. Tämä hoitosykli toistetaan tavallisesti kolmen viikon välein.

Kohdunkaulan syövässä sitä käytetään toisen syöpälääkkeen kanssa, joka sisältää sislplatiinia. Katso lisätietoja sislplatiinista valmisteen pakkausselosteesta.

Lapsipotilaiden hoidosta on vähän kokemusta eikä sitä siksi suositella.

## **Miten Topotecan Teva valmistetaan käyttövalmiiksi**

Topotecan Teva on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Konsentraatti on laimennettava ennen kuin se annetaan.

## **Miten Topotecan Teva annetaan**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa laimennetun Topotecan Teva -liuoksen infuusiona (tippana) yleensä 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 heti**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista. Ne saattavat vaatia sairaalahoitoa ja voivat olla jopa hengenvaarallisia.

- **Infektiot** (hyvin yleisiä (näitä esiintyy useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)), joiden oireina voivat esiintyä:
  - kuume
  - vakava yleiskunnon huononeminen
  - paikalliset oireet, kuten kurkkukipu tai polttava tunne virtsatessa
  - voimakas vatsakipu, kuume ja mahdollisesti ripuli (harvoin veristä), jotka voivat olla paksusuolitulehduksen oireita (neutropeeninen koliitti).

Topotecan Teva saattaa heikentää vastustuskykyä infektioita vastaan.

- **Keuhkotulehdus** (harvinainen (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)), jonka oireina voivat esiintyä:
  - hengitysvaikeudet
  - yskä
  - kuume.

Tällaisen vakavan sairauden (interstitiaalinen keuhkosairaus) kehittymisen riski on suurempi, jos sinulla on jo ennestään keuhkosairaus tai jos olet saanut aiemmin keuhkoihin vaikuttavaa säde- tai lääkehoitoa (ks. myös kohta 2, 'Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Topotecan Teva -hoitoa').

## Muita Topotecan Teva -hoidon haittavaikutuksia ovat:

### Hyvin yleiset haittavaikutukset (näitä esiintyy useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- Yleinen heikkouden tunne ja väsymys, jotka voivat olla veren punasolujen määrän vähenemisen oireita (anemia). Joissakin tapauksissa verensiirto voi olla tarpeellinen.
- Tavallista herkemmin tulevat, toisinaan vaikea-asteiset, mustelmat tai verenvuodot, jotka aiheutuvat veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiihtaleiden) määrän vähenemisestä.
- Tavallista pienempi veren valkosolumäärä (leukopenia, neutropenia), johon saattaa liittyä kuumetta ja infektion merkkejä (kuumeinen neutropenia).
- Painonmenetyks ja ruokahaluttomuus; väsymys, heikkous
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, ummetus.
- Suun, kurkun, kielen tai ikenien tulehdus (limakalvotulehdus) ja haavaumat.
- Kuume.
- Hiustenlähtö.

### Yleiset haittavaikutukset (näitä esiintyy enintään kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)

- Kaikkien verisolujen määrän väheneminen (pansytopenia)
- Allergiset reaktiot tai yliherkkyysoireet (ihottuma mukaan lukien).
- Ihon keltaisuus (ikterus), joka johtuu maksan toiminnan poikkeavuuksista.
- Kutina.
- Vaikea infektio (sepsis).
- Sairaudentunne.

### Harvinaiset haittavaikutukset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)

- Vaikeat allergiset (anafylaktiset) reaktiot, joista aiheutuu huulten, kasvojen tai kaulan turpoamista, mikä johtaa vaikeisiin hengitysvaikeuksiin, ihottuma tai nokkosihottuma, anafylaktinen sokki, (verenpaineen voimakas aleneminen, kalpeus, kiihtyneisyys, heikko sydämensyke, tajunnantason aleneminen).
- Ihon ja limakalvojen (esim. kurkun tai kielen) äkillinen turpoaminen, joka johtuu nesteiden kertymisestä kehoon (angioedeema).
- Kutiseva ihottuma (tai nokkosihottuma).

### Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)

- Veren pääsy kudoksiin (ekstravasatio).

## Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- Vaikea vatsakipu, pahoinvointi, verioksennuukset, 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).

Kerro lääkärille, jos nämä haittavaikutukset tulevat ongelmaksi.

**Jos sinulla on kohdunkaulan syöpä**, saatat kokea muita haittavaikutuksia, jotka ovat yhdessä Topotecan Teva -valmisteen kanssa annettavan toisen lääkkeen (sisplatiinin) aiheuttamia.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Topotecan Teva -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### *Laimennettu liuos*

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 12 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa säilytettynä tai 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Älä käytä Topotecan Teva -valmistetta, jos siinä on hiukkasia havaittavissa tai jos liuos ei ole kirkasta.

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Topotecan Teva sisältää**

- Vaikuttava aine on topotekaanihydrokloridi. Yksi 1 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 1 mg topotekaania (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat viinihappo (E334), kloorivetyhappo (E507), natriumhydroksidi (E524) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Topotecan Teva on kirkas vaaleankeltainen neste värittömässä lasisessa injektiopullossa, jossa on bromobutylikumitulppa, alumiinisuojaus ja repäisykorkki.

Jokainen injektiopullo sisältää 1 ml:n infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Topotecan Teva on pakattu pahvilaatikoihin, joissa on 1 tai 5 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Myyntiluvan haltija**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

## **Valmistaja**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

### **Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

### **Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

### **Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

### **Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

### **España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

### **Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

### **France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

### **Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu ainoastaan hoitoalan ammattilaisille:****Topotecan Teva -valmisteen laimentamis-, säilytys- ja hävittämisohteet****Ohjeet valmisteen laimentamiseen**

Konsentraatti on väriltään vaaleankeltaista, ja 1 ml sisältää 1 mg topotekaania. Haluttu määrä konsentraattia laimennetaan edelleen joko 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5-prosenttisellä (50 mg/ml) glukoosi-injektionesteellä, jotta infuusioliuoksen lopulliseksi topotekaanipitoisuudeksi saadaan 25–50 mikrog/ml.

**Laimennetun liuoksen säilytys**

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei kuitenkaan käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 12 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa säilytettynä tai 24 tuntia 2–8°C:ssa ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

**Käsittely ja hävittäminen**

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

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen laimentaminen.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa käsitellä tätä lääkettä.
- Lääkettä käsittelevän henkilökunnan on laimentamisen aikana käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluvat kasv suo jain, suo j al asit ja käsineet.
- Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.

- Kaikki anto- ja puhdistustarvikkeet, käsineet mukaan lukien, pannaan ongelmajättesäkkeihin, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Topotecan Teva 4 mg/4 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten topotekaani

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Topotecan Teva on ja mihin sitä käytetään**

Topotecan Teva auttaa tuhoamaan kasvainsoluja.

Topotecan Teva -valmistetta käytetään:

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

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Topotecan Teva -valmistetta**

**Älä käytä Topotecan Teva -valmistetta**

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

→**Kerro lääkärille**, jos epäilet jonkin näistä koskevan sinua.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Topotecan Teva -valmistetta:

- jos sinulla on munuaisvika, koska silloin Topotecan Teva -valmisteen annosta on ehkä muutettava. Topotecan Teva -hoitoa ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille;
- jos sinulla on maksasairaus. Topotecan Teva -annostustasi saattaa olla tarpeen muuttaa. Topotecan Teva -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta;
- jos sinulla on parhaillaan keuhkosairaus tai olet aiemmin saanut keuhkoihin vaikuttavaa säde- tai lääkehoitoa (ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset);
- jos sinulla on epätavallista mustelmien ilmaantumista tai verenvuotoa (ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset);
- jos tunnet vointiasi erittäin huonoksi.

## **Muut lääkevalmisteet ja Topotecan Teva**

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

## **Raskaus ja imetys**

Topotecan Teva -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, kerro siitä heti lääkärille.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä raskauden ehkäisemiseksi hoidon aikana.

Miespotilaiden, jotka saattavat haluta siittää lapsen, tulee kysyä lääkäriltä perheen suunnitteluun liittyviä neuvoja tai hoitoa.

Et saa imettää Topotecan Teva -hoidon aikana.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Topotecan Teva voi aiheuttaa väsymystä tai heikkouden tunnetta.

Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

## **Topotecan Teva sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Topotecan Teva -valmistetta käytetään**

Topotecan Teva -annostukseesi vaikuttavat:

- hoidettava sairaus
- kehosi pinta-ala (m<sup>2</sup>)
- ennen hoitoa ja hoidon aikana tehtyjen verikokeiden tulokset
- miten hyvin siedät hoidon.

### Munasarjasyöpä ja pienisoluinen keuhkosyöpä

Tavanomainen annos on 1,5 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohden kerran päivässä 5 päivän ajan. Tämä hoitosykli toistetaan tavallisesti kolmen viikon välein.

### Kohdunkaulan syöpä

Tavanomainen annos on 0,75 mg kehon pinta-alan neliometriä (m<sup>2</sup>) kohden kerran päivässä 3 päivän ajan. Tämä hoitosykli toistetaan tavallisesti kolmen viikon välein.

Kohdunkaulan syövässä sitä käytetään toisen syöpälääkkeen kanssa, joka sisältää sislplatiinia. Katso lisätietoja sislplatiinista valmisteen pakkausselosteesta.

Lapsipotilaiden hoidosta on vähän kokemusta eikä sitä siksi suositella.

## **Miten Topotecan Teva valmistetaan käyttövalmiiksi**

Topotecan Teva on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Konsentraatti on laimennettava ennen kuin se annetaan.

## **Miten Topotecan Teva annetaan**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa laimennetun Topotecan Teva -liuoksen infuusiona (tippana) yleensä 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 heti**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista. Ne saattavat vaatia sairaalahoitoa ja voivat olla jopa hengenvaarallisia.

- **Infektiot** (hyvin yleisiä (näitä esiintyy useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)), joiden oireina voivat esiintyä:
  - kuume
  - vakava yleiskunnon huononeminen
  - paikalliset oireet, kuten kurkkukipu tai polttava tunne virtsatessa
  - voimakas vatsakipu, kuume ja mahdollisesti ripuli (harvoin veristä), jotka voivat olla paksusuolitulehduksen oireita (neutropeeninen koliitti).

Topotecan Teva saattaa heikentää vastustuskykyä infektioita vastaan.

- **Keuhkotulehdus** (harvinainen (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)), jonka oireina voi esiintyä:
  - hengitysvaikeudet
  - yskä
  - kuume.

Tällaisen vakavan sairauden (interstitiaalinen keuhkosairaus) kehittymisen riski on suurempi, jos sinulla on jo ennestään keuhkosairaus tai jos olet saanut aiemmin keuhkoihin vaikuttavaa säde- tai lääkehoitoa (ks. myös kohta 2, ' Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Topotecan Teva -hoitoa').

Muita Topotecan Teva -hoidon haittavaikutuksia ovat:

### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (näitä esiintyy useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)**

- Yleinen heikkouden tunne ja väsymys, jotka voivat olla veren punasolujen määrän vähenemisen oireita (anemia). Joissakin tapauksissa verensiirto voi olla tarpeellinen.
- Tavallista herkemmin tulevat, toisinaan vaikea-asteiset, mustelmat tai verenvuodot, jotka aiheutuvat veren hyytymiseen vaikuttavien solujen (verihiihtaleiden) määrän vähenemisestä.
- Tavallista pienempi veren valkosolumäärä (leukopenia, neutropenia), johon saattaa liittyä kuumetta ja infektion merkkejä (kuumeinen neutropenia).
- Painonmenetyks ja ruokahaluttomuus; väsymys, heikkous.
- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, ummetus.
- Suun, kurkun, kielen tai ikenien tulehdus (limakalvotulehdus) ja haavaumat.
- Kuume.
- Hiustenlähtö.

### **Yleiset haittavaikutukset (näitä esiintyy enintään kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä)**

- Kaikkien verisolujen määrän väheneminen (pansytopenia)
- Allergiset reaktiot tai yliherkkyysoireet (ihottuma mukaan lukien).
- Ihon keltaisuus (ikterus), joka johtuu maksan toiminnan poikkeavuuksista.
- Kutina.
- Vaikea infektio (sepsis).
- Sairaudentunne.

### **Harvinaiset haittavaikutukset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta)**

- Vaikeat allergiset (anafylaktiset) reaktiot, joista aiheutuu huulten, kasvojen tai kaulan turpoamista, mikä johtaa vaikeisiin hengitysvaikeuksiin, ihottuma tai nokkosihottuma, anafylaktinen sokki (verenpaineen voimakas aleneminen, kalpeus, kiihtyneisyys, heikko sydämensyke, tajunnantason aleneminen).
- Ihon ja limakalvojen (esim. kurkun tai kielen) äkillinen turpoaminen, joka johtuu nesteiden kertymisestä kehoon (angioedeema).
- Kutiseva ihottuma (tai nokkosihottuma).

### **Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (näitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta)**

- Veren pääsy kudoksiin (ekstravasatio).
- 

**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)**

- Vaikea vatsakipu, pahoinvointi, verioksennuukset, 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).

Kerro lääkärille, jos nämä haittavaikutukset tulevat ongelmaksi.

**Jos sinulla on kohdunkaulan syöpä**, saatat kokea muita haittavaikutuksia, jotka ovat yhdessä Topotecan Teva -valmisteen kanssa annettavan toisen lääkkeen (sisplatiinin) aiheuttamia.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Topotecan Teva -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### *Laimennettu liuos*

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 12 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa säilytettynä tai 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Älä käytä Topotecan Teva -valmistetta, jos siinä on hiukkasia havaittavissa tai jos liuos ei ole kirkasta.

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Topotecan Teva sisältää**

- Vaikuttava aine on topotekaanihydrokloridi. Yksi 4 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 4 mg topotekaania (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat viinihappo (E334), kloorivetyhappo (E507), natriumhydroksidi (E524) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Topotecan Teva on kirkas vaaleankeltainen neste värittömässä lasisessa injektiopullossa, jossa on bromobutyylikumitulppa, alumiinisuojuus ja repäisykorkki. Jokainen injektiopullo sisältää 4 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten. Topotecan Teva on pakattu pahvilaatikoihin, joissa on 1 tai 5 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Teva B.V.

Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**Valmistaja**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő  
Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 6677 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028 917 981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 6524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu ainoastaan hoitoalan ammattilaisille:****Topotecan Teva -valmisteen laimentamis-, säilytys- ja hävittämishjeet****Ohjeet valmisteen laimentamiseen**

Konsentraatti on väriltään vaaleankeltaista, ja 1 ml sisältää 1 mg topotekaania. Haluttu määrä konsentraattia laimennetaan edelleen joko 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5-prosenttisellä (50 mg/ml) glukoosi-injektionesteellä, jotta infuusioliuoksen lopulliseksi topotekaanipitoisuudeksi saadaan 25–50 mikrog/ml.

**Laimennetun liuoksen säilytys**

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei kuitenkaan käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 12 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa säilytettynä tai 24 tuntia 2–8°C:ssa ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

**Käsittely ja hävittäminen**

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

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