

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 injektiopullo 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 topotekaanihoitjakson antoa on potilaan lähtötilanteen 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).

Munasarjasyöpä ja pienisoluinen keuhkosyöpä

Aloitussannos

Topotekaaniannossuositus on $1,5 \text{ mg/m}^2$ päivässä laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana päivittäin viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein hoitjakson 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 $\geq 1 \times 10^9/l$, trombosyytti-arvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

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

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

Aloituserä

Topotekaaniin suositeltu annos on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$ annettuna 30 minuuttia kestävässä iv-infuusiona päivittäin päivinä 1, 2 ja 3. Sisplatiinia annetaan iv-infuusiona 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 neutrofiiliarvo ole $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyytti-arvo $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo $\geq 90 \text{ g/l}$ (tarvittaessa verensiirron jälkeen).

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

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Monoterapia (munasarjasyöpä ja pienisolainen keuhkosityöpä)

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 $20\text{--}39 \text{ ml/min}$, annossuositus on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ viitenä peräkkäisenä päivänä munasarjasyövän ja pienisoluisen keuhkosityövän monoterapiassa.

Yhdistelmähoito (kohdunkaulansyöpä)

Kohdunkaulansyöpää käsittelevissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa topotekaania annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa, hoito aloitettiin vain potilailla, joiden seerumin kreatiniini oli $\leq 1,5$ mg/dl. Jos seerumin kreatiniiniarvot nousivat topotekaani-sisplatiiniyhdistelmähoidon aikana yli 1,5 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 topotekaania laskimoon 1,5 mg/m²/vrk viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanin puhdistumassa havaittiin vähenemistä. Tiedot eivät kuitenkaan riitä annostussuosituksen antamiseen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Topotekaani 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 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 (trombosyyttiarvot mukaan lukien) on määritettävä säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

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

Topotekaanin aiheuttama neutropenia voi johtaa neutropeeniseen koliittiin. Kuolemaan johtaneita neutropeenisiä koliittitapauksia on raportoitu topotekaanin kliinisissä tutkimuksissa. Neutropeenisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla esiintyy kuumetta, neutropeniaa ja 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 mg/m²/vrk viiden päivän jaksoina kolmen viikon välein. Topotekaanipuhdistuma väheni, mutta tietoa on riittämättömästi annostussuosituksen antamiseksi tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

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 mg/m²/vrk viitenä peräkkäisenä päivänä) ja sisplatiinia (60 mg/m²/vrk 1. päivänä) annettiin 13 munasarjasyöpöpotilaalle, havaittiin päivänä 5 pieni nousu AUC (12 %, n = 9) ja C_{max} (23 %, n = 11) -arvoissa. Havainnoilla ei arvella olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

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

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

Raskaus

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

Imetys

Topotekaani on kontraindisoitu imetyksenaikana (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 fertiilitettiin (ks. kohta 5.3). Kuten muutkin sytotoksiset lääkkeet topotekaani on genotoksinen. Vaikutukset hedelmällisyyteen, miehen hedelmällisyys mukaan lukien, ovat mahdollisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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 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 kohdunkaulasyöpätutkimuksissa, topotekaaniin turvallisuusprofiili todettiin yhtäpitäväksi topotekaaniin monoterapian yhteydessä todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kun topotekaania annetaan yhdessä sisplatiinin kanssa, on hematologinen kokonaistoksisuus pienempi verrattuna topotekaaniin monoterapiaan, mutta suurempi verrattuna sisplatiinin monoterapiaan.

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

Topotekaaniin monoterapian integroitu turvallisuustieto on esitetty alla:

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja absoluuttisten frekvenssien mukaan (kaikki raportoidut tapahtumat). Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); 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	Yliherkkyysoireet, 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 kudος	
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 neutropenian komplikaationa (ks. kohta 4.4).	
³ Reaktiot ovat olleet lieviä, eivätkä ole yleensä vaatineet erityishoitoa.	

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

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

Hematologiset

Neutropenia: Vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) todettiin 1. hoitajakson aikana 55 %:lla potilaista ja \geq seitsemän päivää kestäväenä 20 %:lla ja kaikkiaan 77 %:lla potilaista (39 % hoitajaksoista). Vaikean neutropenian yhteydessä kuumetta tai infektio oli 1. hoitajakson aikana 16 %:lla potilaista ja kaikkiaan 23 %:lla potilaista (6 % hoitajaksoista). Vaikean neutropenian kehittymiseen kulunut mediaaninen aika oli yhdeksän päivää ja mediaaninen kesto seitsemän päivää. Vaikea neutropenia kesti yli seitsemän päivää kaikkiaan 11 %:ssa hoitajaksoista. Kaikista kliinisissä tutkimuksissa hoidetusta potilaista (kehittyipä vaikea neutropenia tai ei) 11 %:lla (4 % hoitajaksoista) ilmeni kuumetta ja 26 %:lla (9 % hoitajaksoista) infektio. 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 ($Hb \leq 80 \text{ g/l}$) 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 %).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [seuraavalle taholle](#):

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Topotekaaniin 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

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

Vasteprosentti koko munasarjasyöpäohjelmassa (n = 392, kaikki aiemmin sisplatiinia tai sisplatiinia ja paklitaxelia 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 hoitajaksojen 5 ja 6 aikana ja 3 myöhemmin. Yli 6 hoitajaksoa saaneista potilaista 91 % jatkoi osallistumisestaan tutkimuksen loppuun suunnitellun mukaisesti tai heitä hoidettiin sairauden etenemiseen asti, ja vain 3 % vetäytyi tutkimuksesta haittavaikutusten vuoksi.

Relapsivaiheessa oleva pienisolainen keuhkosityöpä

Eräässä vertailevassa faasi III tutkimuksessa (tutkimus 478) oraalista topotekaania + parasta tukihoidoa (BSC) (n = 71) verrattiin pelkkään parhaaseen tukihoidon (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. Elossaoloaika (mediaaniarvo) oli oraalisen topotekaanin + 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 topotekaanin tehoa iv-topotekaaniin. (Ks. taulukko 1). Nämä raportit osoittavat, että oraalisella ja iv-topotekaanilla saavutettiin samanlainen oireiden lievittyminen relapsivaiheessa olevilla, sensitiivisistä pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla. Kummassakin tutkimuksessa potilaat raportoivat oireita täyttämällä ei-sokkoutettua arviointiasteikkoa.

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

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

N = hoidettujen potilaiden kokonaismäärä

CI = luottamusväli

Topotekaaania laskimoon (i.v.) annosteltuna on myös tutkittu eräessä satunnaistetussa faasi III tutkimuksessa, jossa vertailulääkityksenä oli syklofosfamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin (CAV) yhdistelmähoito. Potilaat sairastivat hoitoon reagoivaa relapsivaiheessa olevaa pienisoluista keuhkosityöpää (SCLC). Kokonaisvaste oli topotekaaniryhmässä 24,3 % ja CAV-ryhmässä 18,3 %. Progressioon kuuluva mediaaniaika on molemmissa ryhmissä sama (13,3 viikkoa ja 12,3 viikkoa vastaavasti). Eloissaoloaika (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.

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

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

Kohdunkaulansyöpä

Satunnaistetussa, vertailevassa faasi 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/m² päivänä 1, 21 päivän välein.	Sisplatiini 50 mg/m² päivänä 1 + topotekaani 0,75 mg/m² 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 kemosädehoidosta (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

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

Avoimessa tutkimuksessa topotekaaania annettiin lapsille (n = 108, ikä vauvoista 16-vuotiaisiin), joilla oli uusiutuneita tai progressiivisia solideja tuumoreita. Aloitussannostus oli 2,0 mg/m² annettuna 30 minuuttia kestäväna infuusiona 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 topotekaaania annettiin 0,5–1,5 mg/m² 30 minuutin laskimoinfuusiona päivittäin viiden päivän ajan, sen plasmapuhtistuma 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 %. Ulsteen mukana poistui kokonaistopotekaanina 18 % ja N-desmetyylitopotekaanina 1,7 %. Kaiken kaikkiaan vähemmän kuin keskimäärin 7 % (vaihteluväli 4–9 %) topotekaanin liittyvistä yhdisteistä oli läsnä N-desmetyylimetaboliittina virtsassa ja ulosteessa. Topotekaani-O-glukuronidia ja N-desmetyyli-topotekaani-O-glukuronidia oli virtsassa vähemmän kuin 2,0 %.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten mukaan muodostuu pieniä määriä N-desmetyloitunutta topotekaanina. 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 topotekaanina annettiin yhdessä sisplatiinin kanssa (sisplatiinia päivänä 1, topotekaanina 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 %. Keskvaikeassa 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.

Pediatriiset potilaat

Topotekaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa siten, että topotekaania annettiin 30 minuuttia kestävästä 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 fertiilitettiin. 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 injektio-pullo 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, alumiinisuojaus ja muovinen repäisykorkki.

Yksi injektiopullo sisältää 4 ml infuusiokonsentraattia.

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Topotecan Hospira on steriili konsentraatti, joka sisältää 4 mg topotekaania 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-injektionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektionesteellä 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 puhdistustarvikkeet, mukaan lukien käsineet, pannaan ongelmajätesäkkeihin, 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

26.11.2018

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