

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Üks 4 ml vial infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kahvatukollane vedelik. pH = 2,0...2,6.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Topotekaani monoteeraapia on näidustatud:

- metastaatilise munasarja kartsinoomi raviks, kui esimese rea ravi või sellele järgnev ravi ei ole andnud tulemusi.
- retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähi (*small cell lung cancer, SCLC*) raviks, kui korduv ravi esimese rea ravimitega ei ole sobiv (vt lõik 5.1).

Topotekaan kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud patsientidele, kellel esineb pärast kiiritusravi retsidiveerunud emakakaela kartsinoom, ja patsientidele, kellel on IV B staadiumi kasvaja. Eelnevalt tsisplatiini saanud patsiendid vajavad ravivaba intervalli enne ravi alustamist kombinatsiooniga (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Topotekaani kasutamine peab toimuma tsütotoksiliseks kemoteeraapiaks mõeldud spetsiaalses osakonnas ning manustamine tohib aset leida ainult kemoteeraapias kogenud arsti järelevalve all (vt lõik 6.6).

#### Annustamine

Kui topotekaani kasutatakse kombinatsioonis tsisplatiiniga, tuleb tutvuda tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Enne topotekaani esimese kuuri manustamist peab patsientide ravieelne neutrofiilide arv olema  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$  ning hemoglobiini tase  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (vajadusel pärast vereülekannet).

#### Munasarja kartsinoom ja väikerakk-kopsuvähk

*Algannus*

Topotekaani soovitatav annus on 1,5 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul viiel järjestikusel päeval, kusjuures enne iga kuuri algust peetakse kolmenädalane paus. Hea talutavuse korral võib ravi jätkata kuni haiguse progresseerumiseni (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

#### *Järgnevad annused*

Topotekaani ei tohi taasmanustada, kui neutrofiilide arv ei ole  $\geq 1 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$  ning hemoglobiini tase ei ole  $\geq 9$  g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeeniat korral topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide arv.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeeniat (neutrofiilide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), kestusega vähemalt seitse päeva või raske neutropeeniat koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust vähendada 0,25 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas võrra annuseni 1,25 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas (või järgnevalt vähendada vajadusel kuni annuseni 1,0 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas).

Annuseid tuleb sarnaselt vähendada ka siis, kui trombotsüütide arv langeb alla  $25 \times 10^9/l$ . Kliinilistes uuringutes katkestati topotekaani manustamine, kui annust oli vähendatud kuni 1,0 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas ja kõrvaltoimete ohjeldamiseks oleks olnud vajalik edasine annuse vähendamine.

#### Emakakaela kartsinoom

##### *Algannus*

Topotekaani soovitatav annus on 0,75 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul päevadel 1, 2 ja 3. Tsisplatiini manustatakse 1. päeval intravenoosse infusioonina annuses 50 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas pärast topotekaani annuse manustamist. Seda raviskeemi korratakse iga 21 päeva järel kuus korda või kuni haiguse progresseerumiseni.

#### *Järgnevad annused*

Topotekaani ei tohi uuesti manustada, kui neutrofiilide arv ei ole  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombotsüütide arv ei ole  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja hemoglobiinisaldus ei ole  $\geq 9$  g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeeniat korral topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide arv.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeeniat (neutrofiilide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), kestusega vähemalt seitse päeva või raske neutropeeniat koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust järgnevatel ravikuuride puhul vähendada 20% võrra annuseni 0,60 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas (või järgnevalt vajadusel kuni annuseni 0,45 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas).

Annuseid tuleb sarnaselt vähendada ka siis, kui trombotsüütide arv langeb alla  $25 \times 10^9/l$ .

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustusega patsiendid*

##### *Monoteraapia (munasarja kartsinoom ja väikerakk-kopsuvähk)*

Puudub piisav kogemus topotekaani kasutamisega raske neerufunktsiooni kahjustuse (kreatiniini kliirens  $< 20$  ml/min) korral. Selles patsiendirühmas ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.4). Piiratud hulk andmeid osutab sellele, et mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada. Topotekaani monoteraapia soovitatav annus munasarja kartsinoomi või väikerakk-kopsuvähiga patsientidele kreatiniini kliirensiga 20...39 ml/min on 0,75 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas viiel järjestikusel päeval.

##### *Kombinatsioonravi (emakakaela kartsinoom)*

Kliinilistes uuringutes, kus topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga emakakaela vähi raviks, alustati ravi ainult patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega  $\leq 1,5$  mg/dl. Kui topotekaani ja tsisplatiini kombinatsioonravi ajal ületab seerumi kreatiniinisaldus 1,5 mg/dl, soovatakse järgida

tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhiseid annuse vähendamise/ravi katkestamise kohta. Kui tsisplatiini manustamine lõpetatakse, ei ole piisavalt andmeid topotekaani monoterapia jätkamise kohta emakakaelavähiga patsientidel.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Väikesele rühmale maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin vahemikus 1,5...10 mg/dl) manustati viiel päeval intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas, iga kolme nädala järel. Tähelepanu topotekaani kliirensi vähenemist. Siiski ei ole andmed piisavad, et anda annustamissoovitusi sellele patsiendirühmale (vt lõik 4.4).

Puudub piisav kogemus topotekaani kasutamisega tsirroosi tagajärjel tekkinud raske maksafunktsiooni kahjustuse (seerumi bilirubiin  $\geq$  10 mg/dl) korral. Selles patsiendirühmas ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed*

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

#### Manustamisviis

Topotekaani tuleb enne kasutamist lahjendada (vt lõik 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Raske ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).
- Raske luuüdi depressioon juba enne esimese ravikuuri alustamist, mida kinnitab neutrofiilide lähte arv  $< 1,5 \times 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv  $< 100 \times 10^9/l$ .

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Hematoloogiline toksilisus on annusest sõltuv, mistõttu tuleb regulaarselt määrata täisverepilti, sh trombotsüütide arvu (vt lõik 4.2).

Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaani põhjustada rasket müelosupressiooni. Topotekaaniga ravitud patsientidel on kirjeldatud sepsisega lõppenud müelosupressiooni ja sepsisest tingitud surmajuhte (vt lõik 4.8).

Topotekaanist tingitud neutropeenia võib põhjustada neutropeenilist koliiti. Topotekaani kliinilistes uuringutes on kirjeldatud neutropeenilisest koliidist tingitud surmajuhte. Neutropeenilise koliidi võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esineb palavik, neutropeenia ja kaasuv kõhuvalu.

Topotekaani on seostatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) juhtudega, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Riskifaktoriteks on anamneesis esinev IKH, kopsufibroos, kopsuvähk, rindkere kiiritus ning pneumotoksiliste ainete ja/või kolooniati stimuleerivate faktorite kasutamine. Patsiente tuleb jälgida IKH-le viitavate kopsusümptomite suhtes (nt köha, palavik, hingeldus ja/või hüpoksia), ning kui kinnitust leiab uus IKH diagnoos, tuleb ravi topotekaaniga lõpetada.

Topotekaani monoterapiat või topotekaani kombinatsioonis tsisplatiiniga seostatakse sageli kliiniliselt olulise trombotsütopeenia tekkega. Seda tuleb arvesse võtta Topotecan Teva määramisel, näiteks juhul, kui ravi alustamist kaalutakse patsientidel, kellel on suurenenud risk kasvaja verejooksu tekkeks.

Halvas üldseisundis (PS [*performance status*]  $> 1$ ) patsientide ravivastus on oodatult väiksem ning komplikatsioonide oht on suurenenud (nt palavik, infektsioon ja sepsis) (vt lõik 4.8). Tähtis on patsientide üldseisundi täpne hindamine ravi ajal tagamaks, et see ei ole halvenenud PS 3 astmeni.

On olemas piiratud kogemus topotekaani kasutamise kohta raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) või tsirroosist tingitud raske maksafunktsiooni kahjustusega (seerumi bilirubiin  $\geq$  10 mg/dl) patsientidel. Nendes patsiendirühmades ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.2).

Väikesele arvule maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin 1,5...10 mg/dl) manustati intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas viie päeva jooksul iga kolme nädala järel. Täheldati topotekaani kliirensi vähenemist. Samas ei ole küllaldaselt andmeid, et anda soovitusi selle patsiendigrupi jaoks (vt lõik 4.2).

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Inimestel ei ole *in vivo* farmakokineetilisi koostoimeid uuritud.

Topotekaan ei inhibeeri inimese tsütokroom P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Intravenoosse manustamisviisi populatsiooniuuringus ei avaldanud granisetrooni, ondansetrooni, morfiini või kortikosteroidide samaaegne manustamine märkimisväärt mõju kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) farmakokineetikale.

Kui topotekaani kombineeritakse teiste kemoteraapiaravimitega, võib olla vaja kombineeritud ravi talutavuse kindlustamiseks vähendada kõigi ravimite annuseid. Siiski, kui topotekaani kombineeritakse platinapreparaatidega, esineb oluline manustamisjärjekorrast tingitud koostoime, mis sõltub sellest, kas platinapreparaati manustatakse topotekaanravi tsükli 1. või 5. päeval. Kui tsisplatiini või karboplatiini manustatakse topotekaanravi 1. päeval, tuleb kõigi ravimite annuseid vähendada, et antud kombinatsioon oleks sama talutav kui siis, kus platinapreparaati manustatakse topotekaanravi 5. päeval.

Topotekaani (0,75 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas viiel järjestikusel päeval) ja tsisplatiini (60 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas 1. päeval) manustamisel 13 munasarjavähiga patsiendile täheldati 5. päeval AUC (12%, n = 9) ja C<sub>max</sub> (23%, n = 11) vähest suurenemist. See muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Prekliinilistes uuringutes on topotekaan põhjustanud embrüo-loote surma ja väärarenguid (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaan põhjustada lootekahjustust ning seetõttu tuleb fertiilses eas naisi teavitada, et topotekaanravi ajal tuleb hoiduda rasestumisest.

Nagu igasuguse tsütotoksilise kemoteraapia puhul, tuleb topotekaaniga ravitud patsientidele või nende partneritele soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Rasedus

Kui topotekaani kasutatakse raseduse ajal või kui patsient topotekaanravi ajal rasestub, tuleb teda teavitada võimalikest ohtudest lootele.

##### Imetamine

Topotekaan on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kuigi ei ole teada, kas topotekaan eritub inimese rinnapiima, tuleb ravi alustamisel rinnaga toitmine katkestada.

##### Fertiilsus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele (vt lõik 5.3). Kuid sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega on topotekaan genotoksiline ning ei saa välistada selle mõju viljakusele, sealhulgas meeste viljakusele.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Väsimuse ja astenia püsimisel tuleb autojuhtimisel või masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Annuse määramise uuringutes, kus osales 523 retsidiveerunud munasarjavähiga ja 631 retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähiga patsienti, osutasid topotekaani monoterapia annust piiravaks toksilisuseks hematoloogilised kõrvaltoimed. Toksilisus oli ennustatav ja pöörduv. Ei täheldatud kumulatiivse hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse ilminguid.

Emakakaelavähi kliinilistes uuringutes on topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni ohutusprofiil sarnane topotekaani monoterapia puhul täheldatuga. Üldine hematoloogiline toksilisus on topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni puhul väiksem kui topotekaani monoterapiat saavatel patsientidel, kuid suurem kui ainult tsisplatiini kasutamisel.

Topotekaani manustamisel koos tsisplatiiniga emakakaela kartsinoomi kliinilistes uuringutes täheldati täiendavaid kõrvaltoimeid, kuid neid kõrvaltoimeid on täheldatud tsisplatiini monoterapia puhul ning need ei ole tingitud topotekaanist. Tsisplatiiniga seotud kõrvaltoimete täieliku loetelu leiab tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Topotekaani monoterapia ohutuse koondandmed on toodud allpool.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja absoluutsele esinemissagedusele (kõik teatatud kõrvaltoimed). Esinemissagedused klassifitseeritakse kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Väga sage	Infektsioon
Sage	Sepsis <sup>1</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Febriilne neutropeenia, neutropeenia (Vt "Seedetrakti häired"), trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia
Sage	Pantsütopeenia
Teadmata	Raske veritsus (seotud trombotsütopeeniaga)
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Sage	Ülitundlikkusreaktsioon, sh lööve
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, angioödem, urtikaaria
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	Anoreksia (mis võib olla raske)
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus (mõned surmlõppega juhud)
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (kõik võivad olla rasked), kõhukinnisus, kõhuvalu <sup>2</sup> , mukosiit
Teadmata	Seedetrakti perforatsioon
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Sage	Hüperbilirubineemia
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	Alopeetsia
Sage	Sügelus

<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	Püreeksia, asteenia, väsimus
Sage	Halb enesetunne
Väga harv	Ekstravasatsioon <sup>3</sup>
Teadmata	Limaskestapõletik
<sup>1</sup> Topotekaani kasutanud patsientidel on teatatud sepsisega seotud surmadest (vt lõik 4.4). <sup>2</sup> Teatatud on topotekaani kasutamise tagajärjel tekkinud neutropeenia tüsistusena tekkinud neutropeenilisest koliidist, sealhulgas surmlõppega neutropeeniline koliit (vt lõik 4.4). <sup>3</sup> Kõrvaltoime on olnud kerge ning enamasti ei ole vajanud ravi.	

Eespool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus võib olla suurem halvas üldseisundis patsientidel (vt lõik 4.4).

Allpool loetletud hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedused hõlmavad teateid kõrvaltoimetest, mis loeti seotuks/võimalikult seotuks topotekaanraviga.

### Hematoloogilised

#### Neutropeenia

Raske vorm (neutrofiilide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) esimese kuuri jooksul 55% patsientidest, kujuures selle kestus  $\geq$  seitse päeva esines 20%-l ja kokku üldse 77%-l patsientidest (39% keskmiselt kõigi kuuride lõikes). Koos raske neutropeeniaga esinesid palavik või infektsioon 16%-l patsientidest esimese kuuri jooksul ja kokku 23%-l patsientidest (6% keskmiselt kõigi kuuride lõikes). Raske neutropeenia vallandus keskmiselt üheksandal päeval ning kestis keskmiselt seitse päeva. Raske neutropeenia kestis üle seitsme päeva 11%-l juhtudest kõigi kuuride kohta kokku. Kõigist kliiniliste uuringute käigus ravitud patsientidest (sh need, kellel arenes raske neutropeenia, kui ka need, kellel seda ei arenenud) tekkis 11%-l (4% kuuride lõikes) palavik ja 26%-l (9% kuuride lõikes) infektsioon. Peale selle arenes 5%-l kõigist ravitud patsientidest (1% kuuride lõikes) sepsis (vt lõik 4.4).

#### Trombotsütopeenia

Raske vorm (trombotsüüte  $< 25 \times 10^9/l$ ) arenes 25%-l patsientidest (8% kuuride lõikes), mõõdukas vorm (trombotsüüte vahemikus  $25,0 \dots 50,0 \times 10^9/l$ ) 25%-l patsientidest (15% kuuride lõikes). Raske trombotsütopeenia tekkis keskmiselt 15. päeval ja kestis keskmiselt viis päeva. Trombotsüütide ülekannet tehti 4%-l juhtudel kõigi kuuride lõikes. Teated trombotsütopeeniaga seotud märkimisväärtetest järelnähtudest (sh kasvaja verejooksust tingitud surmajuhud) on olnud harvad.

#### Aneemia

Mõõdukat või rasket vormi ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) esines 37%-l patsientidest (14% kuuride lõikes). Erütrotsüütide ülekannet tehti 52%-l patsientidest (21% kuuride lõikes).

### Mittehematoloogilised

Sagedamini registreeritud mittehematoloogilisteks kõrvaltoimeteks olid seedetrakti häired, nagu iiveldus (52%), oksendamine (32%), kõhulahtisus (18%), kõhukinnisus (9%) ja mukosiit (14%). Raske iivelduse (3. või 4. raskusaste), oksendamise, kõhulahtisuse ja mukosiidi esinemissagedus oli vastavalt 4, 3, 2 ja 1%.

Kerget kõhuvalu registreeriti 4%-l patsientidest.

Topotekaani kasutamise ajal täheldati ligikaudu 25%-l patsientidest väsimust ja 16%-l asteeniat. Väsimuse ja asteenia raskete vormide (3. või 4. raskusaste) esinemissagedus oli mõlema korral 3%.

Täielikku või tugevalt väljendunud alopeetsiat täheldati 30%-l patsientidest ja osalist alopeetsiat 15%-l patsientidest.

Teised rasked kõrvaltoimed, mida registreeriti kui topotekaanraviga seotuid või võimalikult seotuid, olid isutus (12%), halb enesetunne (3%) ja hüperbilirubineemia (1%).

Harva on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, nagu lööve, urtikaaria, angioödeem ning anafülaktilised reaktsioonid. Kliiniliste uuringute andmetel esines löövet 4%-l ja naha sügelust 1,5%-l patsientidest.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamist on kirjeldatud intravenoosse topotekaani (soovitatust kuni 10 korda suurema annuse) ja topotekaani kapslite (soovitatust kuni 5 korda suurema annuse) kasutamisel. Üleannustamisel täheldatud nähud ja sümptomid olid kooskõlas teadaolevate topotekaaniga seotud kõrvaltoimete (vt lõik 4.8). Üleannustamise esmased komplikatsioonid on luuüdi supressioon ja mukosiit. Lisaks on topotekaani intravenoosse üleannustamise korral kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Topotekaani üleannustamise korral teadaolev antidoot puudub. Edasine ravi lähtub kliinilisest näidustusest või olemasolu korral riikliku mürgistuskeskuse soovistest.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX17.

#### Toimemehhanism

Topotekaani kasvjavastane toime põhineb DNA replikatsioonis vahetult osaleva ensüümi topoisomeraas-I inhibeerimisel, mis leevendab enne replikatsioonihargnemist tekkinud torsioonipinget. Topotekaan inhibeerib topoisomeraas-I, stabiliseerides ensüümi ja keermetest lahknenu DNA (katalüütilise mehhanismi vahelüli) kovalentset kompleksi. Topotekaani poolt topoisomeraas-I pärssimise rakusiseseks tagajärjeks on valguliselt seotud DNA ühekeermeliste katkestuste teke.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Retsidiveerunud munasarjavähk*

Topotekaani ja paklitakseeli võrdlevas uuringus patsientidel, kes olid eelnevalt saanud munasarja kartsinoomi raviks plaatinol põhinevat kemoteraapiat (vastavalt n = 112 ja 114), oli ravile reageerinuid (95% CI) 20,5% (13%, 28%) *versus* 14% (8%, 20%) ja keskmine aeg progresseerumiseni 19 nädalat *versus* 15 nädalat (riski suhtarv 0,7 [0,6; 1,0]) vastavalt topotekaani ja paklitakseeli korral. Üldise elulemuse mediaan oli topotekaani puhul 62 nädalat ja paklitakseeli puhul 53 nädalat (riski suhtarv 0,9 [0,6; 1,3]).

Ravivastuse määr kogu munasarja kartsinoomi programmis (n = 392, kõiki oli eelnevalt ravitud tsisplatiini või tsisplatiini ja paklitakseeliga) oli 16%. Kliinilistes uuringutes oli ravivastuse saabumise keskmine aeg 7,6...11,6 nädalat. Patsientidel, kes allusid raskesti ravile või kellel esines retsidiiv 3 kuu jooksul pärast tsisplatiinravi (n = 186), oli ravivastuse määr 10%.

Neid andmeid tuleb hinnata ravimi üldise ohutuse kontekstis, eriti olulise hematoloogilise toksilisuse osas (vt lõik 4.8).



Retsidiveerunud munasarjavähiga 523 patsiendilt saadud andmeid analüüsiti täiendavalt retrospektiivselt. Kokku täheldati 87 täielikku ja osalist ravivastust, millest 13 ilmsid 5. ja 6. ravikuuri ajal ning 3 pärast seda. Patsientidest, kes said üle 6 ravikuuri, lõpetas 91% uuringu plaanipäraselt või sai ravi kuni haiguse progresseerumiseni, sealjuures katkestas uuringu kõrvaltoimete tõttu vaid 3%.

#### Retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähk (SCLC)

III faasi uuring (uuring 478) võrdles suukaudset topotekaani pluss BSC-d (*Best Supportive Care*) (n = 71) ainult BSC-ga (n = 70) patsientidel, kellel oli haigus retsidiveerunud pärast esimese rea ravi (keskmine aeg haiguse progresseerumiseni [TTP] pärast esimese rea ravi: 84 päeva suukaudse topotekaani pluss BSC, 90 päeva BSC puhul) ning kellel korduv ravi intravenoosse kemoterapiaga ei olnud sobiv. Suukaudse topotekaani pluss BSC grupis täheldati üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes ainult BSC grupiga (logaritmiline astaktest p = 0,0104). Suukaudse topotekaani pluss BSC grupi kohandamata riskimäär ainult BSC grupi suhtes oli 0,64 (95% CI: 0,45; 0,90). Suukaudse topotekaani pluss BSC patsientidel oli keskmine elulemus 25,9 nädalat (95% CI: 18,3; 31,6) võrreldes 13,9 nädalaga (95% CI: 11,1; 18,6) ainult BSC puhul (p = 0,0104).

Patsientide poolt teatatud sümptomid avatud hindamisskaalal näitasid suukaudse topotekaani pluss BSC puhul ühesugust sümptomite vähenemise trendi.

Viidi läbi üks II faasi uuring (uuring 065) ja üks III faasi uuring (uuring 396), et hinnata suukaudse topotekaani efektiivsust võrreldes intravenoosse topotekaaniga patsientidel, kelle haigus oli retsidiveerunud  $\geq 90$  päeva pärast ühe eelneva kemoterapia skeemi lõpetamist (vt tabel 1). Nendes kahes uuringus seostati suukaudset ja intravenooset topotekaani sarnase sümptomite vähenemisega retsidiveerunud tundliku väikerakk-kopsuvähiga patsientidel nende poolt teatatud sümptomite alusel avatud hindamisskaalal.

**Tabel 1. Elulemuse, ravivastuse sageduse ja haiguse progresseerumiseni kulunud aja kokkuvõte väikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda raviti suukaudse või intravenoosse topotekaaniga**

	Uuring 065		Uuring 396	
	Suukaudne topotekaan (N = 52)	Intravenoosne topotekaan (N = 54)	Suukaudne topotekaan (N = 153)	Intravenoosne topotekaan (N = 151)
<b>Keskmine elulemus (nädalad)</b> (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)
Riskimäär (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
<b>Ravivastuse sagedus (%)</b> .....(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)
<b>Ravivastuse sageduse erinevus (95% CI)</b>	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
<b>Keskmine aeg haiguse progresseerumiseni (nädalad)</b> (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)
Riskimäär (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = ravitud patsientide koguarv.

CI = usaldusvahemik.

Ühes teises randomiseeritud III faasi uuringus, mis võrdles topotekaani (i.v.) tsüklofosfamidi, doksorubiini ja vinkristiiniga (CAV) retsidiveerunud, ravile tundliku SCLC-ga patsientidel, oli üldine ravile reageerimise sagedus 24,3% topotekaani ja 18,3% CAV grupi puhul. Keskmine aeg haiguse progresseerumiseni oli sarnane kahes grupis (vastavalt 13,3 ja 12,3 nädalat). Elulemuse

mediaan kahes grupis oli vastavalt 25,0 ja 24,7 nädalat. Intravenoosse topotekaani elulemuse riskitiheduste suhe CAV suhtes oli 1,04 (95% CI: 0,78...1,40).

Topotekaanravile reageerimise sagedus kombineeritud väikerakk-kopsuvähi programmis (n = 480) oli 20,2% esimese rea ravile tundliku retsiveerunud haigusega patsientidel. Elulemuse mediaan oli 30,3 nädalat (95% CI: 27,6, 33,4).

Refraktaarse SCLC-ga patsientidel (kes ei reageerinud esimese rea ravile) oli topotekaanravile reageerimise sagedus 4,0%.

#### Emakakaela kartsinoom

Günekoloogilise onkoloogia grupi poolt läbi viidud randomiseeritud, võrdlevas III faasi uuringus (GOG-0179) võrreldi topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni (n = 147) ainult tsisplatiiniga (n = 146) histoloogiliselt kinnitatud püsiva, retsiveerunud või IVB staadiumi emakakaela kartsinoomi ravis, kus kirurgiline ja/või kiiritusravi ei osutunud sobivaks. Topotekaani ja tsisplatiini kombinatsioon oli üldise elulemuse suhtes statistiliselt oluliselt parem tsisplatiini monoterapiast pärast kohandamist vaheanalüüsi järgi (logaritmilise astaktesti p = 0,033).

**Tabel 2. Uuringu GOG-0179 tulemused**

<b>ITT populatsioon</b>		
	<b>Tsisplatiin 50 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval, iga 21 päeva järel</b>	<b>Tsisplatiin 50 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval + Topotekaan 0,75 mg/m<sup>2</sup> 1...3. päeval, iga 21 päeva järel</b>
<b>Elulemus (kuud)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediaan (95% usaldusvahemik)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Riskimäär (95% usaldusvahemik)	0,76 (0,59; 0,98)	
Logaritmilise astaktesti p-väärtus	0,033	
<b>Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat mittesaanud patsiendid</b>		
	<b>Tsisplatiin</b>	<b>Topotekaan/ Tsisplatiin</b>
<b>Elulemus (kuud)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediaan (95% usaldusvahemik)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Riskimäär (95% usaldusvahemik)	0,51 (0,31, 0,82)	
<b>Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat saanud patsiendid</b>		
	<b>Tsisplatiin</b>	<b>Topotekaan/ Tsisplatiin</b>
<b>Elulemus (kuud)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediaan (95% usaldusvahemik)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskimäär (95% usaldusvahemik)	0,85 (0,59, 1,21)	

Patsientide seas (n = 39), kellel tekkis retsidiiv 180 päeva jooksul pärast kemoradioterapiat tsisplatiiniga, oli keskmine elulemus topotekaani pluss tsisplatiini grupis 4,6 kuud (95% usaldusvahemik: 2,6, 6,1) ja tsisplatiini grupis 4,5 kuud (95% usaldusvahemik: 2,9, 9,6); riskimäär 1,15 (0,59, 2,23). Pärast 180 päeva tekkinud retsidiiviga patsientide seas (n = 102) oli keskmine elulemus topotekaani pluss tsisplatiini grupis 9,9 kuud (95% usaldusvahemik: 7, 12,6) ja tsisplatiini grupis 6,3 kuud (95% usaldusvahemik: 4,9, 9,5); riskimäär 0,75 (0,49, 1,16).

#### Lapsed

Topotekaani uuriti ka lastel, kuid ohutuse ja efektiivsuse kohta on saadud vähe andmeid.

Avatud uuringus, kus osalesid retsidiveerunud või progresseeruva soliidtuumoriga lapsed ( $n = 108$ , vanusevahemik: väikelapsed kuni 16-aastased), manustati topotekaani algannuses  $2,0 \text{ mg/m}^2$  30-minutilise infusioonina viiel päeval. Seda korrati iga 3 nädala järel kuni ühe aasta jooksul sõltuvalt ravile reageerimisest. Tuumoriteks olid Ewingi sarkoom/primitiivne neuroektodermaalne tuumor, neuroblastoom, osteoblastoom ja rabdomüosarkoom. Kasvajavastane aktiivsus leidis tõestust peamiselt neuroblastoomiga patsientidel. Retsidiveerunud või refraktaarse soliidtuumoriga lastel oli topotekaani toksilisus sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga. Selles uuringus said nelikümmend kuus (43%) patsienti G-CSF'i üle 192 (42,1%) kuuri; kuuskümmend viis (60%) patsienti said erütrotsüütide massi ülekannet ja viiskümmend (46%) trombotsüütide ülekannet vastavalt üle 139 ja 159 kuuri (30,5% ja 34,9%). Refraktaarse soliidtuumoriga lastel läbiviidud farmakokineetika uuringus määrati annust limiteeriva müelosupressiooni põhjal kindlaks maksimaalne talutav annus  $2,0 \text{ mg/m}^2$ /ööpäevas koos G-CSF'iga ja  $1,4 \text{ mg/m}^2$ /ööpäevas ilma G-CSF'ita kasutamisel (vt lõik 5.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Jaotumine

Pärast topotekaani intravenooset manustamist annustes  $0,5 \dots 1,5 \text{ mg/m}^2$  30-minutilise infusioonina ööpäevas viie päeva jooksul täheldati topotekaani kõrget plasmakliirensit  $62 \text{ l/h}$  (SD 22), mis vastab ligikaudu 2/3-le maksa verevoolust. Topotekaani oli ka suur jaotusruumala, umbes  $132 \text{ l}$  (SD 57) ja suhteliselt lühike poolväärtusaeg (2...3 tundi). Farmakokineetiliste parameetrite võrdlus ei osutanud mingile farmakokineetika muutusele pärast 5-päevast annustamist. AUC suurenes ligikaudu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Topotekaani korduval igapäevasel manustamisel on ravimi kuhjumine vähene või puudub ning korduvannuste manustamise järgselt puuduvad viited farmakokineetika muutusele. Prekliinilised uuringud näitavad, et topotekaani seonduvus plasmavalkudega oli vähene (35%) ning jaotumine vererakkude ja plasma vahel küllaltki homogeenne.

### Biotransformatsioon

Topotekaani eliminatsiooni on inimesel uuritud ainult osaliselt. Topotekaani kliirens toimub peamiselt laktoonsükli hüdrolyüsi kaudu, mille tulemusena moodustub avatud tsükliga karboksülaat.

Metabolism moodustab < 10% topotekaani eliminatsioonist. N-desmetüülmetaboliiti, millel oli rakkudel baseeruv analüüs sarnane või väiksem aktiivsus kui topotekaani, leidis uriinis, plasmas ja roojas. Keskmise metaboliidi:topotekaani AUC suhe oli < 10% nii kogu topotekaani kui topotekaanlaktooni puhul. Topotekaani O-glükuronisatsiooni metaboliit ja N-desmetüültopotekaan on kindlaks tehtud uriinis.

### Eritumine

Topotekaaniga seotud materjali üldine eliminatsioon pärast topotekaani viit ööpäevast annust oli 71...76% manustatud i.v. annusest. Ligikaudu 51% eritus muutumatul kujul topotekaanina ja 3% N-desmetüültopotekaanina uriiniga. Roojaga eritus muutumatul kujul 18% ja N-desmetüültopotekaanina 1,7%. Üldiselt moodustas N-desmetüülmetaboliit keskmiselt alla 7% (vahemik 4...9%) kogu topotekaaniga seotud materjalist uriinis ja roojas. Topotekaan-O-glükuroniidi ja N-desmetüültopotekaan-O-glükuroniidi sisaldus uriinis oli alla 2,0%.

*In vitro* andmed, mis on saadud inimaksa mikrosoome kasutades, viitavad väikeste koguste N-desmetüülitud topotekaani moodustumisele. *In vitro* ei inhibeerinud topotekaan inimese P450 ensüüme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A või CYP4A ega inimese tsütosoolseid ensüüme dihidropürimidiin- või ksantiinoksüdaasi.

Kui topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga (tsisplatiini 1. päeval, topotekaani päevadel 1...5), oli 5. päeval topotekaani kliirens vähenenud 1. päevaga võrreldes ( $19,1 \text{ l/h/m}^2$  versus  $21,3 \text{ l/h/m}^2$  [ $n = 9$ ]) (vt lõik 4.5).

## Patsientide erirühmad

### Maksakahjustus

Plasma kliirens langes maksakahjustusega patsientidel (seerumi bilirubiin 1,5...10 mg/dl) kontrollgrupiga võrreldes umbes 67%-ni. Topotekaani poolväärtusaeg oli umbes 30% võrra pikenenud, kuid jaotusruumala ilmset muutust ei täheldatud. Kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) plasma kliirens langes maksakahjustusega patsientidel võrreldes kontrollgrupiga ainult umbes 10%.

### Neerukahjustus

Neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 41...60 ml/min) patsientide plasma kliirens vähenes kontrollgrupiga võrreldes umbes 67%-ni. Jaotusruumala oli veidi vähenenud ja seega poolväärtusaeg pikenes ainult 14% võrra. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähenes topotekaani plasma kliirens 34%-ni kontrollgrupi patsientide vastavast väärtusest. Keskmine poolväärtusaeg pikenes 1,9 tunnilt 4,9 tunnini.

### Vanus/kehakaal

Populatsiooniuuringus ei avaldanud kogu topotekaani (aktiivse ja inaktiivse vormi) kliirensile mingit olulist mõju rida tegureid, mille hulka kuulusid vanus, kehakaal ja astsiit.

### Lapsed

Viiel päeval 30 minutit kestva infusiooni teel manustatud topotekaani farmakokineetikat hinnati kahes uuringus. Ühes uuringus jäi refraktaarse soliidtuumoriga lastel (vanuses 2...12 aastat, n = 18), noorukitel (vanuses 12...16 aastat, n = 9) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 16...21 aastat, n = 9) annus vahemikku 1,4...2,4 mg/m<sup>2</sup>. Teises uuringus jäi leukeemiaga lastel (n = 8), noorukitel (n = 3) ja noortel täiskasvanutel (n = 3) annus vahemikku 2,0...5,2 mg/m<sup>2</sup>. Nendes uuringutes ei ilmnenud selget erinevust topotekaani farmakokineetika osas soliidtuumori või leukeemiaga lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel, kuid lõplike järelduste tegemiseks on andmeid liiga vähe.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toimemehhanismist tulenevalt on topotekaanil genotoksiline toime imetajarakkudele (hiire lümfoomirakud ja inimese lümfotsüüdid) *in vitro* ja hiire luüüdirakkudele *in vivo*. Rottidele ja küülikutele manustamisel põhjustas topotekaan ka embrüo-loote surma.

Topotekaani reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele; kuid emastel täheldati superovulatsiooni ja veidi sagenenud implantatsioonieelset loote kaotust.

Topotekaani kartsinogeenset toimet ei ole uuritud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Viinhape (E334)

Vesinikkloriidhape (E507) (pH kohandamiseks)

Naatriumhüdroksiid (E524) (pH kohandamiseks)

Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

*Viaalid enne avamist*  
30 kuud.

#### *Lahjendatud lahus*

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim ära kasutada otsekohe. Kui seda otsekohe ära ei kasutata, langeb vastutus kasutusaegse säilitusaja ja kasutuseelsete tingimuste eest kasutajale ja see ei tohiks üldjuhul ületada 12 tundi temperatuuril kuni 25°C või 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Värvitu, tüüp I klaasist viaal bromobutüülkummist korgi, alumiiniumist katte ja polüpropüleenist katkimurtava kaanega, mis sisaldab 1 ml või 4 ml kontsentraati.

Topotecan Teva on saadaval karpides, mis sisaldavad 1 viaali või 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Üldised ettevaatusabinõud

Rakendada tuleb järgmisi vähivastaste ravimite nõuetele vastava käsitlemise ja hävitamise tavapäraseid protseduure:

- Personal tuleb õpetada ravimit lahjendama.
- Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad lahjendamise ajal vahetult kokku selle ravimiga, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta kohe loputada suure hulga veega.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatavad esemed, k.a kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhastada kõrgel temperatuuril. Vedelad jäätmed võib ära uhta suure koguse veega.

#### Lahjendamise juhend

Kontsentraat on kahvatukollast värvi ja sisaldab 1 mg topotekaani ühe ml kohta. Vastav kogus kontsentraati lahjendatakse seejärel kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega, et saavutada topotekaani lõplik kontsentratsioon infusioonilahuses 25 kuni 50 mikrogrammi/ml.

#### Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat

EU/1/09/552/001- 1 viaal

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

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

EU/1/09/552/003- 1 viaal

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. september 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. juuni 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat  
topotecanum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina).  
Iga viaal sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina) 1 ml kontsentraadis.

#### 3. ABIAINED

viinhape (E334), vesinikkloriidhape (E507) (pH kohandamiseks), naatriumhüdroksiid (E524) (pH kohandamiseks) ja süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal 1 ml (1 mg topotekaani)  
5 viaali 1 ml (1 mg topotekaani)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE, erilised käsitlemisjuhised (vt pakendi infolehte).

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:  
Lahjendatud ravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehtelt.

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/552/001 – 1 viaal  
EU/1/09/552/002 – 5 viaali

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

Viaali silt

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Topotecan Teva 1 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat  
topotecanum  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml

**6. MUU**

Tsütotoksiline

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat  
topotecanum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina).  
Iga viaal sisaldab 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina) 4 ml kontsentraadis.

#### 3. ABIAINED

viinhape (E334), vesinikkloriidhape (E507) (pH kohandamiseks), naatriumhüdroksiid (E524) (pH kohandamiseks) ja süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.

1 viaal 4 ml (4 mg topotekaani)  
5 viaali 4 ml (4 mg topotekaani)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TSÜTOTOKSILINE, erilised käsitlemisjuhised (vt pakendi infolehte).

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:  
Lahjendatud ravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehtelt.

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/552/003 – 1 viaal  
EU/1/09/552/004 – 5 viaali

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

Viaali silt

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Topotecan Teva 4 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat  
topotecanum  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

4 ml

**6. MUU**

Tsütotoksiline



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Topotecan Teva 1 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentraat Topotekaan (*topotecanum*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või õega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Topotecan Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Topotecan Teva kasutamist
3. Kuidas Topotecan Teva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Topotecan Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Topotecan Teva ja milleks seda kasutatakse

Topotecan Teva aitab tappa kasvajakke.

Topotecan Teva't kasutatakse:

- **munasarjavähi või väikerakk-kopsuvähi raviks**, mis on taaspuhkenud pärast keemiaravi
- **kaugelearenenud emakakaelavähi raviks**, kui kirurgiline või kiiritusravi ei ole võimalik. Emakakaelavähi raviks kombineeritakse Topotecan Teva't teise ravimiga, mida tuntakse tsisplatiini nime all.

#### 2. Mida on vaja teada enne Topotecan Teva kasutamist

##### Ärge kasutage Topotecan Teva't

- kui olete topotekaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te toidate last rinnaga;
- kui teie vererakkude arv on liiga madal. Sel juhul ütleb teile arst seda viimase vereanalüüsi vastuse põhjal.

→Kui te arvate, et midagi eelnevast võib kehtida teie kohta, **öelge seda oma arstile.**

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või meditsiiniõega enne, kui kasutate Topotecan Teva't:

- kui teil on mõni neeruhaigus. Teie Topotecan Teva annus võib vajada kohandamist. Topotecan Teva't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel;
- kui teil on maksahaigus. Võib osutada vajalikuks vähendada teie Topotecan Teva annust. Topotecan Teva't ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel;
- kui teil on praegu kopsuhaigus, või kui te olete eelnevalt saanud kiiritusravi või ravimeid, mis on mõjutanud teie kopse (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil esineb ebaharilikke verevalumeid või verejookse (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui te tunnete ennast väga halvasti.

##### Teised ravimid ja Topotecan Teva

**Teatage oma arstile, kui te kasutate** või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Topotecan Teva't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt hädavajalik. Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Rasestumisvõimelises eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, et vältida rasestumist ravi ajal.

Meespatsiendid, kes võivad soovida last eostada peaksid küsima oma arstilt pereplaneerimise alast nõu või ravi.

Te ei tohi ravi ajal Topotecan Teva'ga last rinnaga toita.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Topotecan Teva võib teil põhjustada väsimust või nõrkust.

Kui te tunnete ennast nõnda, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

### **Topotecan Teva sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **3. Kuidas Topotecan Teva't kasutada**

Teie Topotecan Teva annus sõltub:

- ravitavast haigusest
- teie kehapinnast (m<sup>2</sup>)
- enne ravi ja ravi ajal tehtud vereproovide vastustest
- sellest, kui hästi te ravi talute.

### Munasarja kartsinoom ja väikerakk-kopsuvähk

Tavaline annus on 1,5 mg m<sup>2</sup> kehapinna kohta üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul. Tavaliselt korraldatakse seda ravikuuri iga kolme nädala järel.

### Emakakaelavähk

Tavaline annus on 0,75 mg m<sup>2</sup> kehapinna kohta üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Tavaliselt korraldatakse seda ravikuuri iga kolme nädala järel.

Emakakaelavähi korral kasutatakse seda koos ühe teise vähivastase ravimiga, mis sisaldab tsisplatiini. Täiendava informatsiooni saamiseks tsisplatiini kohta lugege vastavat pakendi infolehte.

Kogemus kasutamise kohta lastel on piiratud ja seetõttu ei ole see ravi soovitatav.

### **Kuidas Topotecan Teva't ette valmistatakse**

Topotecan Teva on saadaval infusioonilahuse kontsentratsioonina. Enne manustamist peab kontsentraati lahjendama.

### **Kuidas Topotecan Teva't manustatakse**

Arst või õde manustab teile lahjendatud Topotecan Teva lahust tavaliselt tilkinfusioonina käe veeni ligikaudu 30 minuti jooksul.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Tõsised kõrvaltoimed:**

**Te peate otsekohe rääkima oma arstile**, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest. Need võivad nõuda haiglaravi ning võivad olla isegi eluohtlikud.

- **Infektsioonid** (väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)), näiteks järgmiste nähtudega:
  - palavik
  - üldseisundi tõsine halvenemine
  - paiksed sümptomid, nagu kurguvalu või põletav tunne urineerimisel
  - tugev kõhuvalu, palavik ja võimalik kõhulahtisus (harva verine) võivad olla soolepõletiku (neutropeeniline koliit) nähtudeks.

Topotecan Teva võib vähendada teie vastupanuvõimet infektsioonidele.

- **Kopsupõletik** (harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)), näiteks järgmiste nähtudega:
  - hingamisraskus,
  - köha
  - palavik.

Risk sellise raske seisundi (interstitsiaalne kopsupõletik) kujunemiseks on suurem, kui teil on parajasti probleemid kopsudega, või kui te olete hiljuti saanud kiiritusravi või ravimeid, mis on mõjutanud teie kopsu (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne Topotecan Teva kasutamist”).

### **Muud Topotecan Teva kõrvaltoimed on:**

#### **Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)**

- Üldine nõrkus ja väsimus, mis võivad olla punaste vereliblede arvu vähenemise sümptomid (kehvveresus). Mõnel juhul võite vajada vereülekanne.
- Ebatavalised verevalumid või verejooksud, mõnikord raskekujulised, mis on põhjustatud verehüübimise osalevate rakkude (vereliistakute) arvu vähenemisest.
- Ebatavaliselt väike valgete vereliblede arv (leukopeenia, neutropeenid), millega võivad kaasnedada palavik ja infektsiooninähud (febriilne neutropeenid).
- Kaalulangus ja söögiisu kaotus (isutus), väsimus, nõrkus.
- Iiveldus, oksendamise, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus.
- Suu-, kõri-, keele- või igemepõletik (mukosiit) ja haavandid.
- Palavik.
- Juuste väljalangemine.

#### **Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)**

- Kõigi vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenid).
- Allergilised või ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas lööve).
- Naha kollasus (ikterus), mis on põhjustatud kõrvalekalletest maksafunktsioonis.
- Sügelus (kiihelus).
- Raske infektsioon (sepsis).
- Halb enesetunne (haiguse tunne).

#### **Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)**

- Raskekujulised allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid, mis põhjustavad huulte, näo või kaela turset, mille tagajärjel tekivad raskekujuline hingamisraskus, nahalööve või nõgestõbi, anafülaktiline šokk (vererõhu tugev langus, kahvatus, rahutus, nõrk pulss, teadvuse hämardumine).
- Järsk naha ja limaskestade turse (nt kõripiirkond või keel), mis on tingitud vedeliku kogunemisest (angioödem).
- Sügelev lööve (või nõgestõbi).

#### **Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10000st)**

- Vere väljumine soontest kudesse (ekstravasatsioon).

#### **Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**

- Tugev kõhuvalu, iiveldus, veriokse, must väljaheide või veri väljaheites (seedetrakti mulgustumise võimalikud nähud).

- suuhaavandid, neelamisraskus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, veri väljaheites (suu-, mao- ja/või soolelimaskestast põletiku [limaskestast põletik] võimalikud nähud ja sümptomid).

Rääkige arstile kui mõni neist kõrvaltoimetest muutub häirivaks.

**Kui te saate emakakaelavähi vastast ravi**, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, mis on tingitud teisest ravimist (tsisplatiin), mida te saate koos Topotecan Teva'ga.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Topotecan Teva't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

### *Lahjendatud lahus*

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim ära kasutada otsekohe. Kui seda otsekohe ära ei kasutata, langeb vastutus kasutusaegse säilitusaja ja kasutuseelsete tingimuste eest kasutajale ja see ei tohiks üldjuhul ületada 12 tundi temperatuuril kuni 25°C või 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge kasutage Topotecan Teva't, kui te märkate nähtavaid osakesi või kui lahus ei ole selge.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele, mis on kehtestatud tsütotoksiliste ainete käsitsemiseks.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Topotecan Teva sisaldab**

- Toimeaine on topotekaanvesinikkloriid. Üks 1 ml viaal kontsentrati sisaldab 1 mg topotekaan (vesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on viinhape (E334), vesinikkloriidhape (E507), naatriumhüdroksiid (E524) ja süstevesi.

### **Kuidas Topotecan Teva välja näeb ja pakendi sisu**

Topotecan Teva on kahvatukollane vedelik värvitust klaasist viaalis, millel on bromobutüülkummist kork, alumiiniumist kate ja katkimurtav kaas.

Üks viaal sisaldab 1 ml infusioonilahuse kontsentrati. Topotecan Teva on saadaval karpides, mis sisaldavad 1 viaali või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

### **Müügiloa hoidja**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**Tootja**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:****Topotecan Teva lahjendamise, säilitamise ja hävitamise juhend****Lahjendamise juhised**

Kontsentraat on kahvatukollast värvi ja sisaldab 1 mg topotekaani ühe ml kohta. Vastav kogus kontsentraati lahjendatakse seejärel kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega, et saavutada topotekaani lõplik kontsentratsioon infusioonilahuses 25 kuni 50 mikrogrammi/ml.

**Lahjendatud lahuse säilitamine**

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim ära kasutada otsekohe. Kui seda otsekohe ära ei kasutata, langeb vastutus kasutusaege säilitusaja ja kasutuseelsete tingimuste eest kasutajale ja see ei tohiks üldjuhul ületada 12 tundi temperatuuril kuni 25°C või 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

**Käsitsemine ja hävitamine**

Rakendada tuleb järgmisi vähivastaste ravimite nõuetele vastava käsitsemise ja hävitamise tavapäraseid protseduure:

- Personali tuleb õpetada ravimit lahjendada.
- Rasedad personali liikmed peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad lahjendamise ajal vahetult kokku selle ravimiga, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta kohe loputada suure hulga veega.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatavad esemed, k.a kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhastada kõrgel temperatuuril.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Topotecan Teva 4 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat topotekaan (*topotecanum*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või õega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Topotecan Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Topotecan Teva kasutamist
3. Kuidas Topotecan Teva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Topotecan Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Topotecan Teva ja milleks seda kasutatakse

Topotecan Teva aitab tappa kasvajakke.

Topotecan Teva't kasutatakse:

- **munasarjavähi või väikerakk-kopsuvähi raviks**, mis on taaspuhkenud pärast keemiaravi
- **kaugelearenenud emakakaelavähi raviks**, kui kirurgiline või kiiritusravi ei ole võimalik. Emakakaelavähi ravis kombineeritakse Topotecan Teva't teise ravimiga, mida tuntakse tsisplatiini nime all.

#### 2. Mida on vaja teada enne Topotecan Teva kasutamist

##### Ärge kasutage Topotecan Teva't

- kui olete topotekaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te toidate last rinnaga. Te peate lõpetama rinnaga toitmise enne, kui te alustate ravi Topotecan Teva'ga;
- kui teie vererakkude arv on liiga madal. Sel juhul ütleb teile arst seda viimase vereanalüüsi vastuse põhjal.

→Kui te arvate, et midagi eelnevast võib kehtida teie kohta, **öelge seda oma arstile**.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile või meditsiiniõele enne Topotecan Teva kasutamist:

- kui teil on mõni neeruhaigus. Teie Topotecan Teva annus võib vajada kohandamist. Topotecan Teva't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel;
- kui teil on maksahaigus. Võib osutada vajalikuks vähendada teie Topotecan Teva annust. Topotecan Teva't ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel;
- kui teil on praegu kopsuhaigus, või kui te olete eelnevalt saanud kiiritusravi või ravimeid, mis on mõjutanud teie kopsu (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui teil esineb ebaharilikke verevalumeid või verejookse (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”);
- kui te tunnete ennast väga halvasti.

##### Teised ravimid ja Topotecan Teva

**Teatage oma arstile, kui te kasutate** või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.



### **Rasedus ja imetamine**

Topotecan Teva't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt hädavajalik. Kui te olete rase või arvate, et võite olla rase, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Rasestumisvõimelises eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit, et vältida rasestumist ravi ajal.

Meespatsiendid, kes võivad soovida last eostada peaksid küsima oma arstilt pereplaneerimise alast nõu või ravi.

Te ei tohi ravi ajal Topotecan Teva'ga last rinnaga toita.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Topotecan Teva võib teil põhjustada väsimust või nõrkust.

Kui te tunnete ennast nõnda, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

### **Topotecan Teva sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **3. Kuidas Topotecan Teva't kasutada**

Teie Topotecan Teva annus sõltub:

- ravitavast haigusest
- teie kehapinnast (m<sup>2</sup>)
- enne ravi ja ravi ajal tehtud vereproovide vastustest
- sellest, kui hästi te ravi talute.

### Munasarja kartsinoom ja väikerakk-kopsuvähk

Tavaline annus on 1,5 mg m<sup>2</sup> kehapinna kohta üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul. Tavaliselt korratakse seda ravikuuri iga kolme nädala järel.

### Emakakaelavähk

Tavaline annus on 0,75 mg m<sup>2</sup> kehapinna kohta üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Tavaliselt korratakse seda ravikuuri iga kolme nädala järel.

Emakakaelavähi korral kasutatakse seda koos ühe teise vähivastase ravimiga, mis sisaldab tsisplatiini. Täiendava informatsiooni saamiseks tsisplatiini kohta lugege vastavat pakendi infolehte.

Kogemus kasutamise kohta lastel on piiratud ja seetõttu ei ole see ravi soovitatav.

### **Kuidas Topotecan Teva't ette valmistatakse**

Topotecan Teva on saadaval infusioonilahuse kontsentratsioonina. Enne manustamist peab kontsentraati lahjendama.

### **Kuidas Topotecan Teva't manustatakse**

Arst või õde manustab teile lahjendatud Topotecan Teva lahust tavaliselt tilkinfusioonina käe veeni ligikaudu 30 minuti jooksul.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Tõsised kõrvaltoimed:**

**Te peate otsekohe rääkima oma arstile**, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest. Need võivad nõuda haiglaravi ning võivad olla isegi eluohtlikud.

- **Infektsioonid** (väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10st)), näiteks järgmiste nähtudega:
  - palavik
  - üldseisundi tõsine halvenemine
  - paiksed sümptomid, nagu kurguvalu või põletav tunne urineerimisel
  - tugev kõhuvalu, palavik ja võimalik kõhulahtisus (harva verine) võivad olla soolepõletiku (neutropeeniline koliit) nähtudeks.

Topotecan Teva võib vähendada teie vastupanuvõimet infektsioonidele.

- **Kopsupõletik** (harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000st)), näiteks järgmiste nähtudega:
  - hingamisraskus,
  - köha
  - palavik.

Risk sellise raske seisundi (interstitsiaalne kopsupõletik) kujunemiseks on suurem, kui teil on parajasti probleemid kopsudega, või kui te olete hiljuti saanud kiiritusravi või ravimeid, mis on mõjutanud teie kopsu (vt ka lõik 2 „Mida on vaja teada enne Topotecan Teva kasutamist”).

#### **Muud Topotecan Teva kõrvaltoimed on:**

##### **Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10st)**

- Üldine nõrkus ja väsimus, mis võivad olla punaste vereliblede arvu vähenemise sümptomid (kehvveresus). Mõnel juhul võite vajada vereülekanne.
- Ebatavalised verevalumid või verejooksud, mõnikord raskekujulised, mis on põhjustatud verehüübimise osalevate rakkude (vereliistakute) arvu vähenemisest.
- Ebatavaliselt väike valgete vereliblede arv (leukopeenia, neutropeenid), millega võivad kaasneda palavik ja infektsiooninähtud (febriilne neutropeenid).
- Kaalulangus ja söögiisu kaotus (isutus), väsimus, nõrkus.
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus.
- Suu-, kõri-, keele- või igemepõletik (mukosiit) ja haavandid.
- Palavik.
- Juuste väljalangemine.

##### **Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10st)**

- Kõigi vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenid).
- Allergilised või ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas lööve).
- Naha kollasus (ikterus), mis on põhjustatud kõrvalekalletest maksafunktsioonis.
- Sügelus (kihilus).
- Raske infektsioon (sepsis).
- Halb enesetunne (haiguse tunne).

##### **Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000st)**

- Raskekujulised allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid, mis põhjustavad huulte, näo või kaela turset, mille tagajärjel tekivad raskekujuline hingamisraskus, nahalööve või nõgestõbi, anafülaktiline šokk (vererõhu tugev langus, kahvatus, rahutus, nõrk pulss, teadvuse hämardumine).
- Järsk naha ja limaskestade turse (nt kõripiirkond või keel), mis on tingitud vedeliku kogunemisest (angioödeem).
- Sügelev lööve (või nõgestõbi).

##### **Väga harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 10000st)**

- Vere väljumine soontest kudedesse (ekstravasatsioon).

##### **Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**

- Tugev kõhuvalu, iiveldus, veriokse, must väljaheide või veri väljaheites (seedetrakti mulgustumise võimalikud nähtud).

- suuhaavandid, neelamisraskus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, veri väljaheites (suu-, mao- ja/või soolelimaskestast põletiku [limaskestast põletik] võimalikud nähud ja sümptomid).

Rääkige arstile kui mõni neist kõrvaltoimetest muutub häirivaks.

**Kui te saate emakakaelavähi vastast ravi**, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, mis on tingitud teisest ravimist (tsisplatiin), mida te saate koos Topotecan Teva'ga.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Topotecan Teva't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

### *Lahjendatud lahus*

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim ära kasutada otsekohe. Kui seda otsekohe ära ei kasutata, langeb vastutus kasutusaegse säilitusaja ja kasutuseelsete tingimuste eest kasutajale ja see ei tohiks üldjuhul ületada 12 tundi temperatuuril kuni 25°C või 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge kasutage Topotecan Teva't, kui te märkate nähtavaid osakesi või kui lahus ei ole selge.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele, mis on kehtestatud tsütotoksiliste ainete käsitlemiseks.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Topotecan Teva sisaldab**

- Toimeaine on topotekaanvesinikkloriid. Üks 4 ml viaal kontsentrati sisaldab 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on viinhape (E334), vesinikkloriidhape (E507), naatriumhüdroksiid (E524) ja süstevesi.

### **Kuidas Topotecan Teva välja näeb ja pakendi sisu**

Topotecan Teva on kahvatukollane vedelik värvitust klaasist viaalis, millel on bromobutüülkummist kork, alumiiniumist kate ja katkimurtav kaas.

Üks viaal sisaldab 4 ml infusioonilahuse kontsentrati. Topotecan Teva on saadaval karpides, mis sisaldavad 1 viaali või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja ja tootja**

### **Müügiloo hoidja**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**Tootja**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:****Topotecan Teva lahjendamise, säilitamise ja hävitamise juhend****Lahjendamise juhised**

Kontsentraat on kahvatukollast värvi ja sisaldab 1 mg topotekaani ühe ml kohta. Vastav kogus kontsentraati lahjendatakse seejärel kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahusega, et saavutada topotekaani lõplik kontsentratsioon infusioonilahuses 25 kuni 50 mikrogrammi/ml.

**Lahjendatud lahuse säilitamine**

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravim ära kasutada otsekohe. Kui seda otsekohe ära ei kasutata, langeb vastutus kasutusaegse säilitusaja ja kasutuseelsete tingimuste eest kasutajale ja see ei tohiks üldjuhul ületada 12 tundi temperatuuril kuni 25°C või 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

**Käsitsemine ja hävitamine**

Rakendada tuleb vähivastaste ravimite nõuetele vastava käsitsemise ja hävitamise tavapäraseid protseduure:

- Personali tuleb õpetada ravimit lahjendama.
- Rasedad personali liikmed peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad lahjendamise ajal vahetult kokku selle ravimiga, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta kohe loputada suure hulga veega.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatavad esemed, k.a kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhastada kõrgel temperatuuril.