

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Potactasol 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
Potactasol 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Potactasol 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentradi 1 mg topotekaani.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga vial sisaldab 0,52 mg (0,0225 mmol) naatriumi.

### Potactasol 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

Üks vial sisaldab 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentradi 1 mg topotekaani.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga vial sisaldab 2,07 mg (0,09 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Kollane lüofilisaat.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Topotekaan-monoteraapia on näidustatud:

- metastaatilise munasarja kartsinoomi raviks, kui esimese rea ravimite kasutamine 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 kemoteraapiaks mõeldud spetsiaalses osakonnas. Topotekaani tohib manustada ainult kemoteraapias kogunud arsti järelevalve all (vt lõik 6.6).

### Annustamine

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

Enne topotekaani esimese ravikuuri manustamist peab patsientidel ravieelne neutrofiilide arv olema  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja hemoglobiinisaldus  $\geq 9$  g/dl (pärast vereülekannet, kui see on vajalik).

### Munasarja kartsinoom ja väikerakk-kopsuvähk

#### *Algannus*

Topotekaani soovitatav annus on  $1,5 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul viiel järjestikusel päeval, kusjuures enne iga ravikuuri algust peetakse kolmenädalane paus. Hea taluvuse korral võib ravi jätkata kuni haiguse progresseerumiseni (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

#### *Järgnevad annused*

Topotekaani ei tohi uuesti manustada, 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 neutropeenia korral neutrofiilide arvu säilitamiseks topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeenia (neutrofiilide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) kestusega vähemalt seitse päeva või kauem, või raske neutropeenia koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeenia tõttu, tuleb annust vähendada  $0,25 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas võrra annuseni  $1,25 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas (või järgnevalt vajadusel veel kuni  $1,0 \text{ mg/m}^2$  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  $1,0 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas ja kõrvaltoimete ohjeldamiseks oleks olnud vajalik annuse edasine vähendamine.

### Emakakaela kartsinoom

#### *Algannus*

Topotekaani soovitatav annus on  $0,75 \text{ mg/m}^2$  ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul päevadel 1, 2 ja 3. Tsisplatiini manustatakse 1. päeval intravenoosse infusioonina annuses  $50 \text{ mg/m}^2$  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  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja hemoglobiinisaldus  $\geq 9$  g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

Onkoloogilises tavapraktikas manustatakse neutropeenia korral neutrofiilide arvu säilitamiseks topotekaani koos teiste ravimpreparaatidega (nt G-CSF) või vähendatakse annust.

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

Annuseid tuleb sarnaselt vähendada juhul, 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 (kreatiini kliirens  $< 20 \text{ ml/min}$ ) korral. Selles patsiendirühmas ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.4).

Piiratud hulk andmeid osutab sellele, et mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada. Topotekaani monoterapia 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 ≤ 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 emakakaela vähiga patsientidel.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Väikesele rühmale maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin vahemikus 1,5 ja 10 mg/dl) manustati viiel päeval intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas, iga kolme nädala järel. Täheledatakse 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 ≥ 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

Potactasol on intravenoosseks infusiooniks pärast lahustamist ja lahjendamist. Seda tuleb enne manustamist lahustada ja lahjendada (vt lõik 6.6).

#### *Enne selle ravimi käsitlemist või manustamist tuleb rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid*

Ravimi lahustamist ja lahjendamist tohivad läbi viia ainult vastava väljaõppe saanud töötajad. Ettevalmistused tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes ja ainult selleks ettenähtud alal. Tuleb kanda sobivat kaitsevarustust: kindaid, kaitseprille, kitlit ja maski. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid, et vältida ravimi juhuslikku sattumist silma. Juhuslikul silmasattumisel tuleb loputada rohke veega. Seejärel tuleb pöörduda kontrolliks arsti poole. Kokkupuutel nahaga loputada vastavat piirkonda rohke veega. Pärast kinnaste äravõtmist pesta alati käsi. Vt lõik 6.6.

Rasedad ei tohi tsütotoksiliste ravimitega töötada.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Raske ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).
- Raske luuüdi depressioon esineb juba enne esimese ravikuuri alustamist, mida kinnitab ravieelne neutrofiilide arv < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l ja/või trombotsüütide arv ≤ 100 x 10<sup>9</sup>/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 surmajuhumeid (vt lõik 4.8).

Topotekaanist tingitud neutroopenia võib põhjustada neutropeenilist koliiti. Topotekaani kliinilistes uuringutes on kirjeldatud neutropeenilisest koliidist tingitud surmajuhtumeid. Neutropeenilise koliidi võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esineb palavik, neutroopenia 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 sümptomite 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 trombotsütoopenia tekkega. Seda tuleb arvesse võtta, kui topotekaani määratakse näiteks juhul, kui ravi alustamist kaalutakse patsientidel, kellel on suurenenud risk kasvaja verejooksu tekkeks.

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

Topotekaani kasutamise kogemus raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) või tsirroosist tingitud raske maksafunktsiooni kahjustusega (seerumbilirubiin  $\geq 10$  mg/dl) patsientidel on ebapiisav. Nendes patsiendirühmades ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.2).

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

See ravim sisaldab naatriumi alla 1 mmol (23 mg) ühe viaali kohta, st ravim on praktiliselt naatriumi-vaba.

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

Inimestel ei ole *in vivo* farmakokineetilisi koostoimeid uuritud.

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

Kui topotekaani kombineeritakse teiste kemoterapiaravimitega, võib olla vajalik kombineeritud ravi taluvuse kindlustamiseks vähendada kõigi ravimite annuseid. 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 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 tähendati 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 kemoterapia 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

Reproduktsioonitoksilisuse 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 käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski tuleb väsimuse ja asteenia püsimisel autojuhtimisel või masinatega töötamisel olla ettevaatlik.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

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

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 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

<i>Väga sage</i>	infektsioon
<i>Sage</i>	sepsis <sup>1</sup>

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

*Väga sage:* febrilne neutropeenia  
neutropeenia (vt Seedetrakti häired, allpool)  
trombotsütopeenia  
aneemia  
leukopeenia

*Sage:* pantsütopeenia

*Teadmata:* tugev veritsus (seotud trombotsütopeeniaga)

#### Immuunsüsteemi häired

*Sage:* ülitundlikkusreaktsioonid, sh lööve

*Harv:* anafülaktilised reaktsioonid  
angioödeem  
urtikaaria

#### Ainevahetus ja toitumishäired

*Väga sage:* anoreksia (mis võib olla raske)

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

*Harv:* interstitsiaalne kopsuhaigus (mõned juhud on olnud fataalsed)

#### Seedetrakti häired

*Väga sage:* iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (mis kõik võivad olla rasked), kõhukinnisus, kõhuvalu<sup>2</sup> ja mukosiit.

*Teadmata* seedetrakti perforatsioon

#### Maksa ja sapiteede häired

*Sage:* hüperbilirubineemia

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Väga sage:* alopeetsia

*Sage:* kihelus

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

*Väga sage:* palavik  
asteenia  
väsimus

*Sage:* üldine 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, kusjuures selle kestus üle seitsme päeva esines 20%-l ja kokku üldse 77%-l patsientidest (39% keskmiselt kõigi ravikuuride lõikes). Koos raske neutropeeniaga esinesid palavik või infektsioon 16%-l patsientidest esimese ravikuuri jooksul ja kokku 23%-l patsientidest (6% keskmiselt kõigi ravikuuride lõikes). Raske neutropeenia vallandus keskmiselt üheksandal päeval ning kestis keskmiselt seitse päeva. Raske neutropeenia kestis üle seitsme päeva 11%-l juhtudest kõigi ravikuuride kohta kokku. Kliiniliste uuringute käigus ravitud kõigist patsientidest (sh need, kellel arenes raske neutropeenia, kui ka need, kellel seda ei arenenud) tekkis 11%-l (4% ravikuuride lõikes) palavik ja 26%-l (9% ravikuuride lõikes) infektsioon. Peale selle arenes 5%-l kõigist ravitud patsientidest (1% ravikuuride lõikes) sepsis (vt lõik 4.4).

*Trombotsütopeenia.* Raske vorm (trombotsüüte  $< 25 \times 10^9/l$ ) arenes 25%-l patsientidest (8% ravikuuride lõikes), mõõdukas vorm (trombotsüüte vahemikus  $25,0 \dots 50,0 \times 10^9/l$ ) 25%-l patsientidest (15% ravikuuride lõikes). Raske trombotsütopeenia tekkimise mediaan oli 15. päev ja kestuse mediaan viis päeva. Trombotsüütide ülekannet tehti 4%-l juhtudel kõigi ravikuuride 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% ravikuuride lõikes). Erütrotsüütide ülekannet tehti 52%-l patsientidest (21% ravikuuride 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% patsientidest.

Topotekaani kasutamise ajal täheldati ligikaudu 25% patsientidest väsimust ja 16% 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.

Topotekaanraviga seotud või võimalikult seotud patsientidel registreeritud teised rasked kõrvaltoimed olid isutus (1 2%), halb enesetunne (3%) ja hüperbilirubineemia (1%).

Harva täheldati ülitundlikkusreaktsioone, nagu lööve, urtikaaria, angioödeem ning anafülaktilised reaktsioonid. Kliiniliste uuringute andmetel esines löövet 4% ja naha kihelust 1,5% 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 topotekaani teadaolevate kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8). Üleannustamise esmased komplikatsioonid on luuüdi supressioon ja mukosiit. Lisaks on topotekaani intravenoosse üleannustamise korral kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Üleannustamisel topotekaani teadaolev antidoot puudub. Edasine ravi lähtub kliinilisest näidustusest või olemasolu korral riikliku mürgistuskeskuse soovistest.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, ATC-kood: L01CE01.

#### Toimemehhanism

Topotekaani kasvajavastane toime põhineb DNA replikatsioonis vahetult osaleva ensüümi topoisomeraas-I inhibeerimisel, mis leevendab enne replikatsioonihargnemist tekkinud torsioonipinget. Topotekaani inhibeerib topoisomeraas-I, stabiliseerides ensüümi ja keermest 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 plaatinat põhinevat kemoterapiat (vastavalt n = 112 ja 114), oli ravile reageerinuid (95% CI) 20,5% (13%, 28%) versus 14% (8%, 20%) ja progresseerumiseni kulunud aja mediaan oli 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 aja mediaan 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 ilmnesid 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 parim toetav ravi (*Best Supportive Care*, BSC) (n = 71) ainult BSC-ga (n = 70) patsientidel, kellel oli haigus retsidiveerunud pärast esimese rea ravi (mediaalne aeg haiguse progresseerumiseni [*time to progression*, TTP] pärast esimese rea ravi: 84 päeva suukaudse topotekaani pluss BSC, 90 päeva ainult 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 elulemuse mediaan 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 kokkuvõtte väikerakk-kopsuvähiga patsientidel, keda raviti suukaudse või intravenoosse topotekaaniga.**

	Uuring 065		Uuring 396	
	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Elulemuse mediaan (nädalad)</b>	32,3	25,1	33,0	35,0
(95% CI)	(26,3, 40,9)	(21,1, 33,0)	(29,1, 42,4)	(31,0, 37,1)
riskimäär (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
<b>Ravivastuse määr (%)</b>	23,1	14,8	18,3	21,9
(95% CI)	(11,6, 34,5)	(5,3, 24,3)	(12,2, 24,4)	(15,3, 28,5)
<b>Ravivastuse määra erinevus (95% CI)</b>	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
<b>Mediaalne aeg haiguse progresseerumiseni (nädalad)</b>	14,9	13,1	11,9	14,6
(95% CI)	(8,3, 21,3)	(11,6, 18,3)	(9,7, 14,1)	(13,3, 18,9)
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) tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja vinkristiiniiga (CAV) retsidiveerunud, ravile tundliku SCLC-ga patsientidel, oli üldine ravile reageerimise sagedus 24,3% topotekaani ja 18,3% CAV grupi puhul. Mediaalne aeg haiguse progresseerumiseni oli kahes grupis sarnane (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 retsidiveerunud 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 tsiplatiini kombinatsiooni ( $n = 147$ ) ainult tsiplatiiniga ( $n = 146$ )

histoloogiliselt kinnitatud püsiva, retsidiveerunud 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 astak testi  $p = 0,033$ ).

**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 + topotekaani 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% C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Riskimäär (95% C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Logaritmilise astak testi p-väärtus	0,033	
<b>Eelnevalt tsisplatiini kemoterapiat mittesaanud patsiendid</b>		
	<b>Tsisplatiin</b>	<b>Topotekaani/Tsisplatiin</b>
<b>Elulemus (kuud)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediaan (95% CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Riskimäär (95% CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
<b>Eelnevalt tsiplatiini kemoterapiat saanud patsiendid</b>		
	<b>Tsisplatiin</b>	<b>Topotekaani/Tsisplatiin</b>
<b>Elulemus (kuud)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediaan (95% CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskimäär (95% CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

Patsientide seas ( $n = 39$ ), kellel tekkis retsidiiv 180 päeva jooksul pärast kemoradioterapiat tsisplatiiniga, oli elulemuse mediaan 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 elulemuse mediaan 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 märgistusega uuringus, kus osalesid retsidiveerunud või progresseeruva soliidtuumoriga lapsed ( $n = 108$ , vanusevahemik: väikelapsed kuni 16-aastased), manustati topotekaani algannuses 2,0 mg/m<sup>2</sup> 30-minutilise infusioonina viiel päeval. Seda korrati iga 3 nädala järel kuni ühe aasta jooksul sõltuvalt ravivastusest. Tuumoriteks olid Ewingi sarkoom/primitiivne neuroektodermaalne tuumor, neuroblastoom, osteoblastoom ja randomüosarkoom. 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%) ravikuuri; kuuskümmend viis (60%) patsienti said erütrotsüütide massi ülekannet ja viiskümmend (46%) trombotsüütide ülekannet vastavalt üle 139 ja 159 ravikuuri (30,5% ja 34,9%). Refraktaarse soliidtuumoriga lastel läbiviidud farmakokineetika uuringus määrati annust limiteeriva müelosupressiooni põhjal kindlaks maksimaalne talutav annus 2,0 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas koos G-CSF'iga ja 1,4 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas ilma G-CSF'ita kasutamisel (vt lõik 5.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

## Jaotumine

Pärast topotekaani intravenooset manustamist annustes 0,5...1,5 mg/m<sup>2</sup> 30-minutilise infusioonina ööpäevas viie päeva jooksul täheldati topotekaanil kõrget plasmakliirensit 62 l/t (SD 22), mis vastab ligikaudu 2/3-le maksa verevoolust. Topotekaanil oli ka suur jaotusruumala, ligikaudu 132 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 laktoonringi hüdrolüüsi kaudu, mille tulemusena moodustub avatud ringiga karboksülaad.

Metabolism moodustab < 10% topotekaani eliminatsioonist. N-desmetüülmetaboliiti, millel oli rakkudel baseeruv analüüsis sarnane või väiksem aktiivsus kui topotekaanil, leidis uriinis, plasmas ja roojas. Metaboliidi:topotekaani AUC keskmine 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% i.v. manustatud 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 topotekaan moodustumisele. *In vitro* ei inhibeerinud topotekaan inimese P450 ensüüme CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A või CYP4A ega inimese tsütosoolseid ensüüme dihüdropürimidiini ja ksantiinoksüdaasi.

Kui topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga (tsisplatiini 1. päeval, topotekaani 1...5. päeval), oli 5. päeval topotekaani kliirens 1. päevaga võrreldes vähenenud (19,1 l/h/m<sup>2</sup> versus 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (vt lõik 4.5).

## Patsientide erirühmad

### Maksakahjustus

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

### Neerukahjustus

Neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 41...60 ml/min) patsientide plasma kliirens vähenes kontrollgrupiga võrreldes ligikaudu 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

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

#### Lapsed

Viiel päeval 30 minutit kestva infusiooni teel manustatud topotekaani farmakokineetikat hinnati kahes uuringus. Ühes uuringus jäi refraktaarse tuumoriga 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 topotekaani genotoksiline toime imetajarakkudele (hiire lümfoomirakud ja inimese lümfotsüüdid) *in vitro* ja hiire luuüdirakkudele *in vivo*. Rottidele ja küülikutele manustamisel põhjustas topotekaani 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**

Mannitool (E421)  
Viinhape (E334)  
Naatriumhüdrosiid  
Vesinikkloriidhape (E507)

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Viaalid

4 aastat.

#### Lahustatud ja lahjendatud lahus

Kontsentraadi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , normaalsetes valgustustingimustes ning 24 tundi temperatuuril  $2^\circ \dots 8^\circ\text{C}$ , kui on valguse eest kaitstult.

Lahuse, mis on saadud **pärast kontsentraadi lahjendamist** naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5%) intravenoosse infusioonilahusega, keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , normaalsetes

valgustingimustes. Analüüsitud kontsentratsioonid hoiti peale lahustamist 12 tundi temperatuuril  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  ning peale lahendamist 24 tundi.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei manustata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril  $2^\circ\text{C}$  kuni  $8^\circ\text{C}$ , välja arvatud juhul, kui lahendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahendamist vt lõik 6.3.

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

##### Potactasol 1 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber

Värvitu klaasviaal (tüüp I) (5 ml), mis on suletud hallist bromobutüülkummist korki, alumiiniumümbrise ja plastist eemaldatava kattega, sisaldab 1 mg topotekaani.

##### Potactasol 4 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber

Värvitu klaasviaal (tüüp I) (8 ml), mis on suletud hallist bromobutüülkummist korki, alumiiniumümbrise ja plastist eemaldatava kattega, sisaldab 4 mg topotekaani.

Viaalid võivad olla turvaümbrisega kaetud või katmata.

Potactasol on saadaval karpides, mis sisaldavad 1 viaali.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

##### Potactasol 1 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber

Potactasol 1 mg viaali sisu tuleb lahustada 1,1 ml steriilse süsteveega. Saadud selge kontsentratsioon on kahvatukollast värvi ja sisaldab 1 mg/ml topotekaani, sest Potactasol 1 mg viaal on täidetud 10% liiaga. Vastava koguse lahustatud aine edasiseks lahendamiseks tuleb kasutada kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi- või 5% (massi/mahu) glükoosilahust, et saada lõplik kontsentratsioon 25...50 µg/ml.

##### Potactasol 4 mg infusioonilahuse kontsentratsiooni pulber

Potactasol 4 mg viaali sisu tuleb lahustada 4 ml steriilse süsteveega. Saadud selge kontsentratsioon on kahvatukollast värvi ja sisaldab 1 mg/ml topotekaani. Vastava koguse lahustatud aine edasiseks lahendamiseks tuleb kasutada kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi- või 5% (massi/mahu) glükoosilahust, et saada lõplik kontsentratsioon 25...50 µg/ml.

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

- Personal tuleb õpetada ravimit manustamiskõlblikuks muutama ja lahendamata.
- Rasedad töötajad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad manustamiskõlblikuks muutmise ja lahendamise 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.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Potactasol 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
EU/1/10/660/002

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. jaanuar 2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05. oktoober 2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiamet 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 TINGIMISED JA PIIRANGUD**



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

Ravimipartii vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd.  
011171 Bucharest  
Rumeenia

## **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 TINGIMISED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Väliskarp

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Potactasol 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
topotecanum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina).  
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentradi 1 mg topotekaani.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli (E421), viinhapet (E334), vesinikkloriidhapet (E507) ja naatriumhüdrosiidi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.  
1 x 1 mg viaal

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

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosseks manustamiseks pärast lahustamist ja lahjedamist.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline, erikäitlemisjuhis (vt pakendi infolehte).  
Tsütotoksiline

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/660/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**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 NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**Viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Potactasol 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
topotecanum  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne manustamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

1 mg

**6. MUU**

Tsütotoksiline

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Väliskarp

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Potactasol 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
topotecanum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina).  
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentradi 1 mg topotekaani.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli (E421), viinhapet (E334), vesinikkloriidhapet (E507) ja naatriumhüdroksiidi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.  
1 x 4 mg viaal

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

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosseks manustamiseks pärast lahustamist ja lahjedamist.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline, erikäitlemisjuhised (vt pakendi infolehte).  
Tsütotoksiline

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Actavis Group PTC ehf.,  
220 Hafnarfjörður,  
Island

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/660/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



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

**Viaal**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Potactasol 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
topotecanum  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

4 mg

**6. MUU**

Tsütotoksiline

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Potactasol 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

### Potactasol 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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 arstiga või meditsiiniõega.
- 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 Potactasol ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Potactasol'i kasutamist
3. Kuidas Potactasol'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Potactasol'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Potactasol ja milleks seda kasutatakse

Potactasol sisaldab toimeainet topotekaan, mis aitab hävitada kasvajakke.

Potactasol'i kasutatakse, et ravida:

- munasarjavähki või väikerakk-kopsuvähki, mis on pärast keemiaravi taaspuhkenud.
- kauglearenenud emakakaela vähki, kui kirurgiline ravi või kiiritusravi ei ole võimalik. Sellisel juhul kombineeritakse Potactasol'i ravi tsisplatiini sisaldavate ravimitega.

#### 2. Mida on vaja teada enne Potactasol'i kasutamist

##### Ärge kasutage Potactasol'i

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

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, **öelge seda oma arstile.**

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Potactasol'i kasutamist, pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega. Teie Potactasol'i annust võib olla tarvis kohandada. Potactasol'i ei soovitata kasutada raske neerupuudulikkuse korral.
- kui teil on maksaprobleeme. Potactasol'i ei soovitata kasutada raske maksapuudulikkuse korral.
- kui te põete kopsupõletikku, mille sümptomiteks on köha, palavik ja hingamisraskused. Vt ka lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“:

Potactasol võib põhjustada trombotsüütide arvu vähenemist veres. See võib põhjustada tõsist veritsust suhteliselt väikestest vigastustest, nagu nt väike sisselõige. Harvadel juhtudel võib see viia veel raskema veritsuse tekkeni. Küsi oma arstilt nõu, kuidas veritsuse (hemorraagia) riski vähendada.

Kõrvaltoimete ilmnemine on sagedasem patsientidel, kelle üldine füüsiline tervis on nõrk. Arst hindab ravi ajal teie üldist tervislikku seisundit ja te peate talle ütlema, kui teil on palavik, põletik või te tunnete end muul moel halvasti.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Kogemus laste ja noorukite ravis on piiratud ja seetõttu ei ole soovitatav.

### **Muud ravimid ja Potactasol**

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

### **Rasedus ja imetamine**

Potactasol'i ei tohi kasutada rasedatel naistel, välja arvatud juhul, kui see on absoluutselt vajalik. Kui te olete rase või arvate end olevat rase, öelge seda kohe oma arstile.

Potactasol ravi ajal tuleb rasestumisest hoidumiseks või lapse eostamise vältimiseks kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid. Küsige oma arstilt nõu.

Oma viljakuse pärast mures olevad patsiendid peaksid enne ravi alustamist küsima viljakuse ja pereplaneerimise alast nõustamist oma arstilt.

Potactasol'i ravi ajal ei tohi last rinnaga toita.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Potactasol võib põhjustada väsimust ja nõrkust. Kui te seda tunnete, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

### **Potactasol sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab viaali kohta vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg), st et on põhimõtteliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Potactasol'i kasutada**

Teie Potactasol'i annus sõltub:

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

### ***Täiskasvanud***

#### ***Munasarja- ja väikerakk-kopsuvähk***

Tavaline annus on 1,5 mg ruutmeetri kehapinna kohta üks kord ööpäevas, 5 päeva jooksul. Tavaliselt korratakse ravitsükli iga kolme nädala järel.

#### ***Emakakaela vähk***

Tavaline annus on 0,75 mg ruutmeetri kehapinna kohta üks kord ööpäevas, 3 päeva jooksul. Tavaliselt korratakse ravitsükli iga kolme nädala järel.

Emakakaela vähi raviks kasutatakse topotekaani koos teiste vähivastaste ravimitega, mis sisaldavad tsisplatiini. Rohkema informatsiooni saamiseks tsisplatiini kohta, palun lugege vastavat pakendi infolehte.

### **Neerufunktsiooni häirega patsiendid**

Vastavalt teie neerukahjustuse astmele võib arst vajadusel teie ravimi annust vähendada.

### **Kuidas Potactasol'i valmistatakse**

Topotekaan on saadaval infusioonilahuse kontsentradi pulbrina. Pulber tuleb lahustada ja saadud kontsentraat enne manustamist lahjendada.

### **Kuidas Potactasol'i manustatakse**

Arst või õde manustab teile lahustatud ja lahjendatud Potactasol'i lahust tavaliselt infusioonina (tilgana) käe veeni, umbes 30 minuti jooksul.

### **Kui teile manustatakse liiga palju Potactasol'i**

Kuna seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde, on see ebatõenäoline, et te saate liiga palju ravimit. Ebatõenäolise üleannustamise korral jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes. Öelge oma arstile või meditsiiniõdele, kui te tunnete muret teile manustatava ravimi koguse pärast.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

### **Tõsised kõrvaltoimed**

Öelge **kohe** oma arstile, kui teil tekib mistahes järgmistest kõrvaltoimetest. Need võivad vajada haiglaravi ja olla isegi eluohtlikud.

- **Infektsioonid** (väga sage: võivad ilmneda rohkem kui 1 inimesel 10`st), mille märgid võivad olla:
  - palavik
  - üldise seisundi tõsine halvenemine.
  - paiksed sümptomid, nagu kare kurk ja põletustunne urineerimisel
  - tõsine kõhuvalu, palavik ja ka kõhulahtisus (harva verine) võivad olla märgiks sooltepõletikust (neutropeenne koliit).

Potactasol võib vähendada teie võimet infektsioonide vastu võidelda.

- **Kopsupõletik** (harv: võib ilmneda kuni 1 inimesel 100`st), mille märkideks võivad olla:
  - hingamisraskused
  - köha
  - palavik

Selle raske seisundi (interstitsiaalne kopsuhaigus) tekkimise risk on suurem juhul, kui teil on juba olemasolevad kopsuprobleemid või kui te olete eelnevalt saanud kiiritusravi või kopse kahjustavaid ravimeid. Vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”. See seisund võib lõppeda surmaga.

- **Rasked allergilised (anafülaktilised) reaktsioonid** (harv: võib ilmneda kuni 1 inimesel 1000`st), mille märkideks võivad olla:
  - näo, huulte, keele või neelu turse, hingamisraskused, madal vererõhk, pearinglus ja sügelev lööve.

### **Teised Potactasol'i kõrvaltoimed on:**

#### **Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad ilmneda rohkem kui 1 inimesel 10`st):**

- Üldine nõrkus- ja väsimustunne, mis võivad viidata punavereliblede arvu vähenemisele (aneemia). Mõnel juhtul võite te vajada vereülekannet.
- Valgevereliblede (leukotsüütide) arvu vähenemine. Tavatult väike neutrofiilsete granulotsüütide (teatud valgelibled) arv veres, koos palavikuga või ilma.
- Tavatu veritsus või sinikate teke, mõnikord tõsine, põhjustatud trombotsüütide arvu vähenemisest.
- Kehakaalu ja söögiisu kadu (anoreksia), väsimus, nõrkus.
- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus.
- Suu- ja seedetrakti limaskestade põletik.
- Palavik.
- Juuste väljalangemine.

#### **Sagedased kõrvaltoimed (võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10`st):**

- Allergilised (ülitundlikkus) reaktsioonid (s.h lööve).

- Bilirubiini tavalult kõrge tase, bilirubiin on maksa töö jääkprodukt, mis tekib punavereliblede lagundamisel. Sümptomiks võib olla naha kollasus (kollatõbi).
- vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenia);
- Halb enesetunne.
- Raske vereinfektsioon, mis võib lõppeda surmaga.
- Kihelus (pruritus).

#### **Harvad kõrvaltoimed (võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000`st):**

- Vedeliku kuhjumisest põhjustatud tursed (angioödeem) – nt silmade ja huulte ümbruses, aga ka kätel, jalgadel ja kõris. Raskel juhul võib tekkida hingamisraskusi.
- Sügelev lööve (nõgestõbi).

#### **Väga harvad kõrvaltoimed (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10 000`st):**

- Kerge valu ja põletik süstekohal, ravimi juhuslikust manustamisest ümbritsevatesse kudedesse (ekstrasvasatsioon), nt ravimi lekkimisel.

#### **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).

Kui te saate emakakaelavähi vastast ravi, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, mis on tingitud teisest ravimisest (tsisplatiin), mida te saate koos Potactasol'iga.

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

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

## **5. Kuidas Potactasol'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

#### Säilitamine pärast lahustamist ja lahjendamist

Kontsentraadi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , normaalsetes valgustingimustes ja 24 tunni jooksul temperatuuril  $2^\circ\text{C}$  kuni  $8^\circ\text{C}$ , valguse eest kaitstult.

Pärast ravimi lahjendamist sobivas infusioonilahuses (0,9% naatriumkloriidilahus ja 5% glükoosilahus) on keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 4 tunni jooksul, säilitatuna toatemperatuuril, normaalsetes valgustingimustes ja preparaate on eelnevalt lahustatud ning hoitud enne lahjendamist vastavalt 12 tundi ja 24 tundi temperatuuril  $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ .

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril  $2^\circ\text{C}$  kuni  $8^\circ\text{C}$ , välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes..

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Potactasol sisaldab

- Toimeaine on topotekaani. Iga viaal sisaldab 1 mg või 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina). Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentraati 1 mg topotekaani.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), viinhape (E334), vesinikkloriidhape (E507) ja naatriumhüdroksiid (vt lõik 2).

### Kuidas Potactasol välja näeb ja pakendi sisu

Potactasol on värvitus klaasviaalis (tüüp I klaasist), mis on suletud hallist bromobutüülkummist korki, alumiiniumümbrisega ja plastist eemaldatava kattega. Viaal võivad olla turvaümbrisega kaetud või katmata.

Viaalid sisaldavad kas 1 mg või 4 mg topotekaani.

Iga pakend sisaldab üht viaali.

### Müügiloa hoidja

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

### Tootja

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.,  
11 Ion Mihalache Blvd,  
Bucharest,  
Rumeenia

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

#### België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### Lietuva

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### България

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### Danmark

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

#### Deutschland

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

#### Nederland

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κόπος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**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:

## Potactasol

### KASUTUSJUHEND

#### Manustamiseelne lahustamine ja lahjendamine

Enne infusiooni tegemist tuleb Potactasol'i pulber infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks lahustada sobiva koguse süsteveega järgmiselt:

- Potactasol 1 mg viaali sisu tuleb lahustada 1,1 ml steriilse süsteveega (sest viaal on täidetud 10% liiaga).
- Potactasol 4 mg viaali sisu tuleb lahustada 4 ml steriilse süsteveega.

Saadud lahus on kontsentraat ja sisaldab 1 mg/ml topotekaani. Seda kontsentraati (1 mg/ml) tuleb enne manustamist veel lahjendada.

Lahustatud kontsentradi maht arvatuna patsiendi annusele, tuleb edasi lahjendada kas naatriumkloriidi- 9 mg/ml (0,9%) või 5% (massi/mahu) või 5% (massi/mahu) glükoosilahust, et saada lõplik kontsentratsioon 25...50 µg/ml:

	<b>25 mikrogrammi/ml lahuse maht</b>	<b>50 mikrogrammi/ml lahuse maht</b>
1 ml of 1 mg/ml topotekaani lahus	lisa 39 ml, et saada 40 ml	lisa 19 ml, et saada 20 ml
4 ml of 1 mg/ml topotekaani lahus	lisa 156 ml, et saada 160 ml	lisa 76 ml, et saada 80 ml

#### Lahustatud ja lahjendatud lahuse säilitamine

Kontsentradi keemilis-füüsikalist stabiilsust on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , normaalsetes valgustustingimustes ning 24 tundi temperatuuril  $2...8^\circ\text{C}$ , kui on valguse eest kaitstult.

Lahuse, mis on **saadud pärast kontsentradi lahjendamist** naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5%) intravenoosse infusioonilahusega, keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , normaalsetes valgustustingimustes. Analüüsitud kontsentraadid hoiti 12 tundi temperatuuril  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  ning 24 tundi vastavalt peale lahustamist ning lahjendamist.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahus manustada kohe. Kui lahust ei manustata kohe, on kõlblikusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril  $2^\circ\text{C}$  kuni  $8^\circ\text{C}$ , välja arvatud juhul, kui lahjendamine/manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

#### Käsitsemine ja hävitamine

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

- Töötajaid tuleb õpetada ravimit manustamiskõlblikuks muutma ja lahjendama.
- Rasedad töötajad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad manustamiskõlblikuks muutmise ja 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.