

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Actavis, 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentraati 1 mg topotekaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Iga vial sisaldab 0,52 mg (0,0225 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Kollane lüofilisaat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Topotekaani monoterapia on näidustatud retsiveerunud 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 retsiveerunud emakakaela kartsinoom, ja patsientidele, kellel on IV B staadiumi kasvaja. Eelnevalt tsisplatiini saanud patsiendid vajavad ravitava intervalli enne ravi alustamist kombinatsiooniga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamineviis

Topotekaani kasutamine peab toimuma tsütotoksiliseks kemoterapiaks mõeldud spetsiaalses osakonnas ning manustamine tohib aset leida ainult kemoterapias kogenud 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 patsientide ravieelne neutrofiilide arv olema $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$. ja hemoglobiinisaldus ≥ 9 g/dl (pärast vereülekannet, kui see on vajalik).

Väikerakk-kopsuvähk

Algannus

Topotekaani soovitatav annus on 1,5 mg/m²/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 ≥ 9 g/dl (vajadusel pärast vereülekannt).

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 $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ võrra annuseni $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ (või järgnevalt vähendada vajadusel kuni $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$).

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

Emakakaela kartsinoom

Algannus

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

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 $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ (või järgnevalt vajadusel kuni annuseni $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$).

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

Annustamine neerukahjustusega patsientidele

Monoteraapia (väikerakk-kopsuvähk)

Olemasolevatest andmetest ei piisa, et anda soovitusi patsientidele, kelle kreatiini kliirens on < 20 ml/min. Piiratud hulk andmeid osutab sellele, et mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada. Topotekaani monoteraapia soovitatav annus väikerakulise kopsuvähiga patsientidele kreatiini kliirensiga 20...39 ml/min on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ viiel järjestikusel päeval.

Kombinatsioonravi (emakakaela kartsinoom)

Kliinilistes uuringutes, kus topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga emakakaela vähi raviks, alustati ravi ainult patsientidel seerumi kreatiinisaldusega $\leq 1,5$ mg/dl. Kui topotekaani ja tsisplatiini kombinatsioonravi ajal ületab seerumi kreatiinisaldus 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 monoteraapia jätkamise kohta emakakaela vähiga patsientidel.

Lapsed

Lastel on ravimi kasutamise kogemus vähene, mistõttu ei saa anda Topotecan Actavis-ravi kasutamise soovitusi lastele (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Topotecan Actavis 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 suure koguse veega. Seejärel tuleb pöörduda kontrollimiseks arsti poole. Kokkupuutel nahaga loputage vastavat piirkonda suure koguse veega. Pärast kinnaste äravõtmist peske hästi käsi. Vt lõik 6.6.

Rasedad ei tohi tsütotoksiliste ravimitega töötada.

4.3 Vastunäidustused

Topotekaan on vastunäidustatud järgmistele patsientidele:

- anamneesis 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, seda kinnitab neutrofiilide lähtearv $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaan põhjustada rasket müelosupressiooni. Topotekaaniga ravitud patsientidel on kirjeldatud sepsisega lõppenud müelosupressiooni ja sepsisest tingitud surmajuhtumeid (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 seostatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudega, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Kaasuvateks riskifaktoriteks on anamneesis esinev interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsufibroos, kopsuvähk, rindkere kiiritus ning pneumotoksiliste ravimite ja/või kolooniastimuleerivate faktorite kasutamine. Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalsele kopsuhaigusele viitavate sümptomite suhtes (nt köha, palavik, hingeldus ja/või hüpoksia) ning kui kinnitust leiab uus interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoos, tuleb ravi topotekaaniga lõpetada.

Topotekaani monoterapiana või topotekaani kombinatsioonis tsisplatiiniga seostatakse sageli kliiniliselt olulise trombotsütoopenia tekkega. Seda tuleb topotekaani väljakirjutamisel arvesse võtta näiteks juhul, kui ravi alustamist kaalutakse patsientidel, kellel on suurenenud risk tuumori verejooksu tekkeks.

Halvas üldseisundis (*performance status*, PS > 1) patsientide ravivastus on oodatult langenud 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 3. astmeni.

Topotekaani kasutamise kogemus raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) või tsirroosist tingitud raske maksafunktsiooni kahjustusega (seerumbilirubiin ≥ 10 mg/dl) patsientidel on ebapiisav. Topotekaani ei soovitata nendel patsiendigruppidel kasutada.

Väikesele arvule maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin vahemikus 1,5...10 mg/dl) manustati topotekaani intravenoosselt 1,5 mg/m² viie päeva jooksul iga kolme nädala järel. Neil täheldati topotekaani kliirensi vähenemist. Samas ei ole küllaldaselt andmeid, et anda soovitusi selle patsiendigrupi jaoks.

See ravim sisaldab naatriumi vähem kui 1 mmol (23 mg) ühe viaali kohta, st ravim on praktiliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole *in vivo* farmakokineetilisi koostoimete uuringuid läbi viidud.

Topotekaani ei inhibeeri inimese tsütokroom P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Intravenoosses populatsiooni-uuringus 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 2. 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/m²/ööpäevas viiel järjestikusel päeval) ja tsisplatiini (60 mg/m²/ööpäevas 1. päeval) manustamisel 13 munasarjavähiga patsiendile täheldati 5. päeval AUC (12%, n=9) ja C_{max} (23%, n=11) vähest suurenemist. See muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Nagu igasuguse tsütotoksilise kemoterapia puhul, tuleb soovitada tõhusate rasestumisvastaste meetodite kasutamist juhul, kui ükskõik kumb partner saab ravi topotekaaniga.

Fertiilses eas naised

Prekliinilistes uuringutes oli topotekaani nii embrüo- kui fetotoksiline (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaani põhjustada lootekahjustust ning seetõttu tuleb fertiilses eas naisi teavitada, et topotekaanravi ajal tuleb hoiduda rasestumisest.

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele. Kuid sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega on topotekaani 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 mehhanismide käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohtusprofiili kokkuvõte

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 kõrvaltoimete profiil 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 need kõrvaltoimeid on täheldatud tsisplatiini monoterapia puhul ning need ei ole tingitud topotekaanist. Tsisplatiiniga seotud kõrvaltoimete täieliku loetelu leiate tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Topotekaani monoterapia ohutuse koondandmed on toodud allpool.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja absoluutsele esinemissagedusele (kõik kirjeldatud 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 ($< 1/10\ 000$) sealhulgas üksikjuhud ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage: infektsioon

Sage: sepsis¹

¹topotekaaniga ravitud patsientidel on teatatud surmajuhtumeid sepsise tõttu (vt lõik 4.4).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: febriline neutropeenia
neutropeenia (vt seedetrakti häired, allpool)
trombotsütopeenia
aneemia
leukopeenia

Sage: pantsütopeenia

Teadmata: Raskekujuline 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 (mõne juhul olnud letaalse lõppega).

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (mis võivad kõik olla rasked), kõhukinnisus, kõhuvalu² ja mukosiit.

²Topotekaanist tingitud neutropeenia tüsistusena on kirjeldatud neutropeenilise koliidi teket, sh surmaga lõppenud neutropeenilise koliidi juhtusid (vt lõik 4.4)

Maksa ja sapiteede häired

Sage: hüperbilirubineemia

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: alopeetsia

Sage: pruuritus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: palavik
asteenia
väsimus

Sage: üldine halb enesetunne

Väga harv: ekstravasatsioon³
³Ekstravasatsiooni on kirjeldatud väga harva. Reaktsioonid on olnud kerged ega ole üldjuhul vajanud eriravi.

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.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogilised

Neutropeenia. Rasket vormi (neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$) täheldati 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 kuuride 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% kuuride lõikes) infektsioon. Peale selle arenes 5%l kõigist ravitud patsientidest (1% kuuride lõikes) sepsis (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia. Raske vorm (trombotsüüte alla $25 \times 10^9/l$) 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 aja mediaan oli 15. päev ja kestuse mediaan oli viis päeva. Trombotsüütide ülekannet tehti 4%-l juhtudel kõigi kuuride lõikes. Teatud trombotsütopeeniaga seotud märkimisväärsetest järelnähtudest (sh kasvaja verejooksust tingitud surmajuhud) on olnud harvad.

Aneemia. Mõõdukat või rasket vormi ($Hb \leq 8,0$ g/dl) esines 37%-l patsientidest (24% ravikuuride lõikes). Erütrotsüütide ülekannet tehti 52%-l patsientidest (21% ravikuuride lõikes).

Mittehematoloogilised

Sagedamini registreeritud mitte-hematoloogilisteks kõrvaltoimeteks olid seedetrakti häired, nagu iiveldus (52%), oksendamine (32%), kõhulahtisus (18%), kõhukinnisus (9%) ja mukosiit (14%). Raske iivelduse (3. või 4. aste), 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. aste) esinemissagedus oli vastavalt 3% ja 3%.

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

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

Harva täheldati ülitundlikkusreaktsioone, nagu lööve, urtikaaria, angioödeem ning anafülaktilised reaktsioonid. Kliiniliste uuringute andmetel esines löövet 4% ja naha sügelust 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 suurem annus) ja topotekaani kapslite (soovitatust kuni 5 korda suurem annus) 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.

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 grupp: Teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX17.

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 keermest lahknenu DNA (katalüütilise mehhanismi vahelüli) kovalentset kompleksi. Topotekaani poolt topoisomeraas-I pärssimise rakusiseseks tagajärjeks on valguliselt seotud DNA ühekeermeliste katkestuste teke.

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 (mediaalne aeg haiguse progresseerumiseni (TTP) pärast esimese rea ravi (84 päeva suukaudse topotekaani + BSC, 90 päeva BSC puhul) ning kellel korduv ravi intravenoosne 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 + BSC grupi kohandamata riskinäitaja ainult BSC grupi suhtes oli 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Topotekaani + 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 + 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 ≥ 90 päeva pärast ühe eelneva kemoterapia skeemi lõpetamist (vt tabel 1). Nii suukaudselt ja intravenoosselt manustatud topotekaani seostati nendes kahes uuringus 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	Intravenoosne topotekaan	suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediaalne elulemus (nädalad) (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)	
Ravivastuse määr (%) (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)
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Mediaalne aeg haiguse progresseerumiseni (nädalad) (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)		0.91 (0.96, 1.53)	

N = ravitud patsientide koguarv.
CI = usaldusvahemik.

Ühes teises randomiseeritud III faasi uuringus, mis võrdles IV topotekaaniga tsüklofosfamidi, adriamütsiini (doksorubitsiini) ja vinkristiiniga (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 topotekaaniga elulemuse riskisuhe 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 topotekaaniga ja tsisplatiini kombinatsiooni (n = 147) ainult tsisplatiiniga (n = 146) histoloogiliselt kinnitatud püsiva, retsidiveerunud või IVB staadiumi emakakaela kartsinoomi ravis, kus kirurgiline ja/või kiiritusravi ei osutunud sobivaks. Topotekaaniga 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

	ITT populatsioon	
	tsisplatiin 50 mg/m ² 1. päeval iga 21 päeva järel	Tsisplatiin 50 mg/m ² 1. päeval + topotekaan 0,75 mg/m ² kolmel päeval iga 21 päeva järel
Elulemus (kuud)	(n = 146)	(n = 147)
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 astaktesti p-väärtus	0.033	

Eelnevat tsisplatiini kemoterapiat mittesaanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/Tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaan (95% C.I.)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Riskimäär (95% C.I.)	0.51 (0.31, 0.82)	
Eelnevalt tsiplatiini kemoterapiat saanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/Tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaan (95% C.I.)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Riskimäär (95% C.I.)	0.85 (0.59, 1.21)	

Patsientide seas (n = 39), kellel tekkis retsiidiv 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 retsiidiviga 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 uuringus, kus osalesid retsidiveerunud või progresseeruva soliidtuumoriga lapsed (n = 108, vanusevahemik: väikelapsed kuni 16-aastased), manustati topotekaani algannuses 2,0 mg/m² 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 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%) 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/m²/ööpäevas koos G-CSF'iga ja 1,4 mg/m²/ööpäevas ilma G-CSF'ita kasutamisel (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast topotekaani intravenooset manustamist annustes 0,5...1,5 mg/m² 30-minutilise infusioonina ööpäevas viie päeva jooksul täheldati topotekaanil kõrget plasmakliirensit 62 l/t (SD 22), mis vastab ligikaudu 2/3 1. 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.

Topotekaani eliminatsiooni on inimesel uuritud ainult osaliselt. Topotekaani kliirens toimus peamiselt laktoonringi hüdrolüüsi kaudu, nii et moodustus avatud ringiga karboksülaat.

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 alla 10% nii kogu topotekaani kui

topotekaanlaktooni puhul. Topotekaani O-glükuronisatsiooni metaboliit ja N-desmetüültopotekaan on kindlaks tehtud uriinis.

Ravimiga seotud materjali üldine eliminatsioon pärast topotekaani viit ööpäevast annust oli 71...76% IV 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 ravimiga seotud materjalist uriinis ja roojas. Topotekaan-O-glükuronidi ja N-desmetüültopotekaan-O-glükuronidi 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 dihidropürimidiini 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/m² versus 21,3 l/h/m² [n = 9]) (vt lõik 4.5).

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%.

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. Keskmise poolväärtusaeg pikenes 1,9 tunnilt 4,9 tunnini.

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/m². Teises uuringus jäi leukeemiaga lastel (n = 8), noorukitel (n = 3) ja noortel täiskasvanutel (n = 3) annus vahemikku 2,0...5,2 mg/m². 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 lümfomirakud ja inimese lümfotsüüdid) *in vitro* ja hiire luüdirakkudele *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

Mannitool (E421)
Viinhape (E334)
Naatriumhüdroksiid
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
3 aastat.

Lahustatud ja lahjendatud lahused

Kontsentradi keemilist ja füüsikalist stabiilsust on näidatud 24 tunni jooksul temperatuuril $25 \pm 2^\circ\text{C}$, normaalsetes valgustustingimustes ning 24 tunni jooksul temperatuuril $2^\circ \dots 8^\circ\text{C}$, 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, keemiline ja füüsikaline stabiilsus on näidatud 4 tunni jooksul temperatuuril $25 \pm 2^\circ\text{C}$, normaalsetes valgustustingimustes. Analüüsitud kontsentradiidid hoiti 1,1 tundi temperatuuril $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ning 24 tundi vastavalt peale lahustamist ning lahjendamist.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahus manustada kohe. Kui lahus ei manustata kohe, vastutab manustamise eest säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. See ei tohi olla enam kui 24 tundi temperatuuril $2^\circ \dots 8^\circ\text{C}$, v.a kui lahjendamine ei ole toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu klaasviaal (tüüp I) (5 ml), mis on suletud halli bromobutüülkorgi ja alumiiniumkinnitiga, millel on plastikust „flip-off“ kattekork, sisaldab 1 mg topotekaani. Iga viaal on ümbritsetud turvaümbrisega.

Topotecan Actavis on saadaval karpides, mis sisaldavad 1 või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Topotecan Actavis 1 mg viaali sisu tuleb lahustada 1,1 ml steriilse süsteveega. Saadud selge kontsentratsioon on kahvatukollast värvi ja sisaldab 1 mg/ml topotekaani, sest Topotecan Actavis 1 mg viaal on täidetud 10% liiaga. Vastava koguse lahustatud aine edasiseks lahjendamiseks

tuleb kasutada kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi- või 5 mg/ml (5%) glükoosilahust kuni lõpliku kontsentratsioonini 25...50 µg/ml.

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

1. Ravimi lahustamist ja lahjendamist tohivad läbi viia ainult selleks eriväljaõppe saanud meditsiinitöötajad
2. Ravimit võib käsitleda ainult selleks ettenähtud ruumides aseptilistes tingimustes
3. Tuleb kanda sobilikku kaitseriietust, ühekordseid e kaitsekindaid, kaitseprille, kitlit ja maski.
4. Kasutusele tuleb võtta abinõud vältimaks ravimi sattumist silma. Kui see juhtub, tuleb silma pesta ohtra veega. Seejärel tuleb konsulteerida arstiga.
5. Ravimi nahale sattumisel tuleb vastavat kohta koheselt loputada suure hulga veega. Peske pärast kinnaste ära võtmist alati käsi.
6. Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
7. Tsütotoksiliste ravimitega lahustamise ja/või lahjendamisel kokkupuutunud materjalid (süstlad, nõelad jne) tuleb hävitada ettevaatusega. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. Järelejäänud materjalid ja väljaheited võib hävitamiseks panna topeltsuletud polüetüleenkotti ja tuhastada kõrgel temperatuuril. Vedeljäätmeid võib loputada rohke veega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. juuli 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6. juuni 2014

10. TEKSTI ABIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Actavis, 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina).
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentraati 1 mg topotekaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine:
Iga vial sisaldab 2,07 mg (0,09 mmol) naatrium.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Kollane lüofilisaat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Topotekaan-monoteraapia on näidustatud 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 ning manustamine tohib aset leida ainult kemoteraapias kogenud 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 patsientide ravieelne neutrofiilide arv olema $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinisaldus ≥ 9 g/dl (pärast vereülekannet, kui see on vajalik).

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 ≥ 9 g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

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

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

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

Emakakaela kartsinoom

Algannus

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

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

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 $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ (või järgnevalt vajadusel kuni annuseni $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$).

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

Annustamine neerukahjustusega patsientidele

Monoteraapia (väikerakkopsuvähk)

Olemasolevaist andmeist ei piisa, et anda soovitusi patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 20 ml/min. Piiratud hulk andmeid osutab sellele, et mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada. Topotekaani monoteraapia soovitatav annus väikerakulise kopsuvähiga patsientidele kreatiniini kliirensiga 20...39 ml/min on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ 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 monoteraapia jätkamise kohta emakakaela vähiga patsientidel.

Lapsed

Lastel on ravimi kasutamise kogemus vähene, mistõttu ei saa anda Topotecan Actavis-ravi kasutamise soovitusi lastele (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

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

Enne selle ravimi käitlemist 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 ette nähtud alal. Tuleb kanda sobivat kaitsevarustust: kindaid, kaitseprille, kitlit ja maski. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid, et vältida ravimi juhuslikku sattumist silma. Juhuslikul silmasattumisel tuleb loputada suure koguse veega. Seejärel tuleb pöörduda kontrollimiseks arsti poole. Kokkupuutel nahaga loputage vastavat piirkonda suure koguse veega. Pärast kinnaste äravõtmist peske alati käsi Vt lõik 6.6.

Rasedad ei tohi tsütotoksiliste ravimitega töötada.

4.3 Vastunäidustused

Topotekaan on vastunäidustatud järgmistele patsientidele:

- anamneesis 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 raskuuri alustamist, seda kinnitab neutrofiilide lähte arv $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

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

Topotekaan on seostatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudega, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Kaasuvateks riskifaktoriteks on anamneesis esinev interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsufibroos, kopsuvähk, rindkere kiiritus ning pneumotoksiliste ravimite ja/või kolooniat stimuleerivate faktorite kasutamine. Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalsele kopsuhaigusele viitavate sümptomite suhtes (nt köha, palavik, hingeldus ja/või hüpoksia) ning kui kinnitust leiab uus interstitsiaalse kopsuhaiguse diagnoos, tuleb ravi topotekaaniga lõpetada.

Topotekaani monoterapiiana või topotekaani kombinatsioonis tsisplatiiniga seostatakse sageli kliiniliselt olulise trombotsütoopenia tekkega. Seda tuleb topotekaani väljakirjutamisel arvesse võtta näiteks juhul, kui ravi alustamist kaalutakse patsientidel, kellel on suurenenud risk tuumori verejooksu tekkeks.

Halvas üldseisundis (*performance status*, $PS > 1$) patsientide ravivastus on oodatult langenud 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 3. astmeni.

Topotekaani kasutamise kogemus raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) või tsirroosist tingitud raske maksafunktsiooni kahjustusega (seerumbilirubiin ≥ 10 mg/dl) patsientidel on ebapiisav. Topotekaani ei soovitata nendel patsiendigruppidel kasutada.

Väikesele arvule maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin vahemikus 1,5...10 mg/dl) manustati intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m² viie päeva jooksul iga kolme nädala järel. Neil täheldati topotekaani kliirensi vähenemist, samas ei ole küllaldaselt andmeid, et anda soovitusi selle patsiendigrupi jaoks.

See ravim sisaldab naatriumi vähem kui 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 koostoimete uuringuid läbi viidud.

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

Kui topotekaani kombineeritakse teiste kemoteraapiaravimitega, 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/m²/ööpäevas viiel järjestikusel päeval) ja tsisplatiini (60 mg/m²/ööpäevas 1. päeval) manustamisel 13 munasarjavähiga patsiendile täheldati 5. päeval AUC (12%, n=9) ja C_{max} (23%, n=11) vähest suurenemist. See muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Nagu igasuguse tsütotoksilise kemoteraapia puhul, tuleb soovitada tõhusate rasestumisvastaste meetodite kasutamist juhul, kui ükskõik kumb partner saab ravi topotekaaniga.

Fertiilses eas naised

Prekliinilistes uuringutes oli topotekaan nii embrüo- kui fetotoksiline (vt lõik 5.3). Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib topotekaan põhjustada lootekahjustust ning seetõttu tuleb fertiilses eas naised teavitada, et topotekaanravi ajal tuleb hoiduda rasestumisest.

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. 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 mehhanismide käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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 kõrvaltoimete profiil 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 need kõrvaltoimed on täheldatud tsisplatiini monoterapia puhul ning need ei ole tingitud topotekaanist. Tsisplatiiniga seotud kõrvaltoimete täieliku loetelu leiate tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Topotekaani monoterapia ohutuse koondandmed on toodud allpool.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja absoluutsele esinemissagedusele (kõik kirjeldatud 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 ($< 1/10\,000$) sealhulgas üksikjuhud ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage: infektsioon

Sage: sepsis¹
topotekaaniga ravitud patsientidel on teatatud surmajuhtumeid sepsise tõttu (vt lõik 4.4).

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Sage: pantsütopeenia

Teadmata: Rasekujuline 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 juhus on olnud letaalse lõppega).

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (mis võivad kõik olla rasked), kõhukinnisus, kõhuvalu² ja mukosiit.

²Topotekaanist tingitud neutropeenia tüsistusena on kirjeldatud neutropeenilise koliidi teket, sh surmaga lõppenud neutropeenilise koliidi juhtusid (vt lõik 4.4)

Maksa ja sapiteede häired

Sage: hüperbilirubineemia

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: alopeetsia

Sage: pruuritus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioone

Väga sage: palavik
asteenia
väsimus

Sage: üldine halb enesetunne

Väga harv: ekstrasvasatsioon³

³Ekstrasvasatsiooni on kirjeldatud väga harva. Reaktsioonid on olnud kerged ega ole üldjuhul vajanud eriravi.

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 topotekaanaviga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hematoloogilised

Neutropeenia. Rasket vormi (neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$) täheldati 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 kuuride lõikes). Raske neutropeenia vallandus keskmiselt üheksandal päeval ning kestis keskmiselt

seitse päeva. Raske neutropeenia kestis üle seitse 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% kuuride lõikes) infektsioon. Peale selle arenes 5%l kõigist ravitud patsientidest (1% kuuride lõikes) sepsis (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia. Raske vorm (trombotsüüte alla $25 \times 10^9/l$) 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 aja mediaan oli 15. päevja kestuse mediaan oli viis päeva. Trombotsüütide ülekannet tehti 4%-l juhtudel kõigi kuuride lõikes. Teated trombotsütopeeniaga seotud märkimisväärsetest 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).

Mitte-hematoloogilised

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

Kergelt kõhuvalu registreeriti 4% patsientidest.

Topotekaani kasutamise ajal täheldati ligikaudu 25% patsientidest väsimust ja 16% asteeniat. Väsimuse ja asteenia raskete vormide (3. või 4. aste) esinemissagedus oli vastavalt 3% ja 3%.

Täielikku või tugevalt väljendunud alopeetsiat täheldati 20%-l patsientidest ja osalist alopeetsiat 15%-l patsientidest.

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

Harva täheldati ülitundlikkusreaktsioone, nagu lööve, urtikaaria, angioödeem ning anafülaktilised reaktsioonid. Kliiniliste uuringute andmetel esines löövet 4% ja naha sügelust 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 suurem annus) ja topotekaani kapslite (soovitatust kuni 5 korda suurem annus) kasutamisel. Üleannustamisel täheldatud nähud ja sümptomid olid kooskõlas topotekaani teadaolevate kõrvaltoimetelega (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 soovitudest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised kasvajatevastased ained, ATC-kood: L01XX17.

Topotekaani kasvajatevastane toime põhineb DNA replikatsioonis vahetult osaleva ensüümi topoisomeraas-I inhibeerimisel, mis leevendab enne replikatsioonihargnemist tekkinud torsioonipinget. Topotekaan 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.

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 [mediaalne aeg haiguse progresseerumiseni [TTP] pärast esimese rea ravi: 84 päeva suukaudse topotekaani + 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 + BSC grupi kohandamata riskimäär ainult BSC grupi suhtes oli 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Topotekaani + 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 + 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 topotekaani patsientidel, kelle haigus oli retsidiveerunud ≥ 90 päeva pärast ühe eelneva kemoterapia skeemi lõpetamist (vt tabel 1). Nii suukaudselt ja intravenoosselt manustatud topotekaani seostati nendes kahes uuringus 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 topotekaani.

	Uuring 065		Uuring 396	
	suukaudne topotekaan (N = 52)	Intravenoosne topotekaan (N = 54)	suukaudne topotekaan (N = 153)	Intravenoosne topotekaan (N = 151)
Mediaalne elulemus (nädalad) (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)	
Ravivastuse määr (%) (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)
Ravivastuse määra erinevus (95% CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Mediaalne aeg haiguse progresseerumiseni (nädalad) (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 IV topotekaani tsüklofosfamiidi, adriamütsiini (doksorubiitsiini) ja vinkristiini (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 riskisuhe 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 retsidiiveerunud 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, retsidiiveerunud 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 konandamist vaheanalüüsi järgi (logaritmilise astaktesti p = 0,033).

Tabel 2. Uuringu GOG-0179 tulemused

ITT populatsioon		
	tsisplatiin 50 mg/m² 1. päeval iga 21 päeva järel	Tsisplatiin 50 mg/m² 1. päeval + topotekaan 0,75 mg/m² kolmel päeval iga 21 päeva järel
Elulemus (kuud)	(n = 146)	(n = 147)
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 astaktesti p-väärtus	0.033	
Eelnevat tsisplatiini kemoterapiat mittesaanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/Tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaan (95% C.I.)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Riskimäär (95% C.I.)	0.51 (0.31, 0.82)	
Eelnevalt tsiplatiini kemoterapiat saanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/Tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaan (95% C.I.)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Riskimäär (95% C.I.)	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 uuringus, kus osalesid retsidiveerunud või progresseeruva soliidtuumoriga lapsed (n = 108, vanusevahemik: väikelapsed kuni 16-aastased), manustati topotekaani algannuses 2,0 mg/m² 30-minutilise infusioonina viiel päeval. Seda korrati iga 3 nädala järel kuni ühe aasta jooksul sõltuvalt ravilvastusest. 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%) 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/m²/ööpäevas koos G-CSF'iga ja 1,4 mg/m²/ööpäevas ilma G-CSF'ita kasutamisel (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast topotekaani intravenooset manustamist annustes 0,5...1,5 mg/m² 30-minutilise infusioonina ööpäevas viie päeva jooksul täheldati topotekaani kõrget plasmakliirensit 62 l/h (SD 22), mis vastab ligikaudu 2/3-le maksa verevoolust. Topotekaani 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 korduv ööpäevasel manustamisel on ravimi kuhjumine vähene või puudub ning korduvannuste manustamise järgselt puuduvad viited farmakokineetika muutusele. Prekliinilised uuringud näitavad, et topotekaani seondumus plasmavalkudega oli vähene (35%) ning jaotumine vererakkude ja plasma vahel küllaltki homogeenne.

Topotekaani eliminatsiooni on inimesel uuritud ainult osaliselt. Topotekaani kliirens toimus peamiselt laktoonringi hüdrolüüsi kaudu, nii et moodustus avatud ringiga karboksülaat.

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

Ravimiga seotud materjali üldine eliminatsioon pärast topotekaani viit ööpäevast annust oli 71...76% IV 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 ravimiga seotud materjalist uriinis ja roojas. Topotekaan-O-glükuronidi ja N-desmetüültopotekaan-O-glükuronidi sisaldus uriinis oli alla 2,0%.

In vitro andmed, mis on saadud inimmaksa 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 dihüdropürimidiini ja ksantiinoksüdaasi.

Kui topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga (tsisplatiini 1. päeval, topotekaani 1...5. päeval), oli 5. päeval topotekaani kliirens 1. päeva võrreldes vähenenud (19,1 l/h/m² versus 21,3 l/h/m² (n = 9)) (vt lõik 4.5).

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%.

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. Keskmise poolväärtusaeg pikenes 1,9 tunnilt 4,9 tunnini.

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 = 10), noorukitel (vanuses 12...16 aastat, n = 9) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 16...21 aastat, n = 9) annus vahemikku 1,4...2,4 mg/m². Teises uuringus jäi leukeemiaga lastel (n = 8), noorukitel (n = 3) ja noortel täiskasvanutel (n = 3) annus vahemikku 2,0...5,2 mg/m². 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 lümfootsüüdid) *in vitro* ja hiire luüdirakkudele *in vivo*. Rottidele ja küülikutele manustamisel põhjustas topotekaani ka embrüo-loomade surma.

Topotekaani reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ei täheldatud mõju isaste või emaste loomade viljakusele; kuid emastel täheldati supravulatsiooni 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
3 aastat.

Lahustatud ja lahjendatud lahused

Kontsentradi keemilist ja füüsikalist stabiilsust on näidatud 24 tunni jooksul temperatuuril $25 \pm 2^\circ\text{C}$, normaalsetes valgustustingimustes ning 24 tunni jooksul temperatuuril $2^\circ \dots 8^\circ\text{C}$, 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, keemiline ja füüsikaline stabiilsus on näidatud 4 tunni jooksul temperatuuril $25 \pm 2^\circ\text{C}$, normaalsetes valgustustingimustes. Analüüsitud kontsentradiidid hoiti 12 tundi temperatuuril $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ning 24 tundi vastavalt peale lahustamist ning lahjendamist.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb lahus manustada koheselt. Kui lahus ei manustata kohe, vastutab manustamiseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. See ei tohi olla enam kui 24 tundi temperatuuril $2^\circ \dots 8^\circ\text{C}$, v.a kui lahjendamine ei ole toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.5.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu klaasviaal (tüüp I) (8 ml), mis on suletud halli bromobutüülkorgi ja alumiiniumkinnitiga, millel on plastikust „flip-off“ kattekork, sisaldab 4 mg topotekaani. Iga viaal on ümbritsetud turvaümbrisega.

Topotecan Actavis on saadaval karpides, mis sisaldavad 1 või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Topotecan Actavis 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 lahjendamiseks tuleb kasutada kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi- või 50 mg/ml (5%) glükoosilahust või lüofilise kontsentratsiooni 25...50 µg/ml.

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

1. Ravimi lahustamist ja lahjendamist tohivad läbi viia ainult selleks eriväljaõppe saanud meditsiinitöötajad
2. Ravimi võib käsitleda ainult selleks ettenähtud ruumides aseptilistes tingimustes
3. Tuleb kanda sobilikku kaitseriietust, ühekordseid e kaitsekindaid, kaitseprille, kitlit ja maski.
4. Kasutusele tuleb võtta abinõud vältimaks ravimi sattumist silma. Kui see juhtub, tuleb silma pesta ohtra veega. Seejärel tuleb konsulteerida arstiga.
5. Ravimi nahale sattumisel tuleb vastavat kohta koheselt loputada suure hulga veega. Peske pärast kinnaste ära võtmist alati käsi.
6. Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
7. Tsütotoksiliste ravimitega lahustamise ja/või lahjendamisel kokkupuutunud materjalid (süstlad, nõelad jne) tuleb hävitada ettevaatusega. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. Järelejäänud materjalid ja väljajäätmed tuleb hävitada panna topeltsuletud polüetüleenkotti ja tuhastada kõrgel temperatuuril. Vedeljäätmehid võib loputada rohke veega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. juuli 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6. juuni 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

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 lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107(c) punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalil avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMISED JA PIIRANGUD

- **Riski juhtimiskava**

Ei kohaldata.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Actavis 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
topotecanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli (E421), viinhapet (E334), vesinikkloriidhapet (E507) ja naatriumhüdroksiidi. Vt lisainfot pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 x 1 mg viaal

5 x 1 mg viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenooseks 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, erikäitlemisjuhis (vt pakendi infolehte).
Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida vial 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

Actavis Group PTC ehf.,
Hafnarfjörður,
Island

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte kasamiseks

Ravimite müügiluba lõppenud

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

viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Topotecan Actavis 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
topotecanum
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne manustamist loe pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 mg

6. MUU

Tsitotoksiline

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Actavis 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
topotecanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab mannitooli (E421), viinhapet (E334), vesinikkloriidhapet (E507) ja naatriumhüdroksiidi. Vt lisainfot pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 x 4 mg viaal

5 x 4 mg viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline, erikäitlemisjuhis (vt pakendi infolehte).
Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida vial 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 AADRESS

Actavis Group PTC ehf.,
Hafnarfjörður,
Island

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte kasamiseks

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Topotecan Actavis 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
topotecanum
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHEKUTE JÄRGI

4 mg

6. MUU

Tsütotoksiline

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Topotecan Actavis, 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Topotecan Actavis, 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber topotekaan

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

1. Mis ravim on Topotecan Actavis ja milleks seda kasutatakse

Topotecan Actavis sisaldab toimeainet topotekaan, mis aitab hävitada kasvajakasv.

Topotecan Actavis't kasutatakse, et ravida:

- väikerakulist kopsuvähki, mis on pärast keemiaravi taastunud.
- kaugelearenenud emakakaela vähki, kui kirurgiline ravi või kiiritusravi ei ole võimalik. Sellisel juhul kombineeritakse Topotecan Actavis'e ravi tsisplatiini sisaldavate ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Topotecan Actavis'e kasutamist

Ärge kasutage Topotecan Actavis't

- kui olete topotekaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui te toidate rinnaga. Rinnaga toitmine tuleb enne Topotecan Actavis'e ravi lõpetada.
- kui teie vererakkude arv on liiga madal.

Kui midagi eelnevas kohtib teie kohta, **öelge seda oma arstile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Topotecan Actavis kasutamist, pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme neerudega. Teie Topotecan Actavis'e annust võib olla tarvis kohandada. Topotecan Actavis't ei soovitata kasutada raske neerupuudulikkuse korral.
- kui teil on maksaprobleeme. Topotecan Actavis't ei soovitata kasutada raske maksapuudulikkuse korral.
- kui te põete kopsupõletikku, mille sümptomiteks on köha, palavik ja hingamisraskused. Vt ka lõiku 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”:

Topotecan Actavis võib põhjustada trombotsüütide arvu vähenemist veres. See võib põhjustada tõsist veritsust suhteliselt väikestest vigastustest, nagu nt väike sisselõige. Harvadel juhtudel võib see põhjustada veel tõsisemat veritsust. Küsige 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 tervist ja te peate talle ütlema, kui teil on palavik, infektsioon või te tunnete end muul moel halvasti.

Kasutamine lastel ja noorukitel

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

Muud ravimid ja Topotecan Actavis

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

Rasedus ja imetamine

Topotecan Actavis't ei tohi kasutada rasedatel naistel, välja arvatud juhul, kui see on absoluutselt vajalik. Kui te olete või arvate, et võite olla rase, öelge seda kohe oma arstile.

Ravi ajal tuleb rasestumisest hoidumiseks/lapse eostamise vältimiseks kasutada efektiivselt kontratseptsiooni meetodeid. Küsige oma arstilt nõu.

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

Topotecan Actavis'e ravi ajal ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Topotecan Actavis sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Topotecan Actavis't kasutada

Teie Topotecan Actavis'e annus sõltub:

- ravitavast haigusest,
- teie kehapindalast (m²),
- enne ravi ja ravi ajal tehtud vereanalüüsides vastustest,
- kui hästi te ravi talute.

Täiskasvanud

Väikerakuline kopsuvähk

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

Emakakaela vähk

Tavaline annus on 0,75 mg ruutmeetri kehapiina 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 kohta tsisplatiinist, palun lugege vastavat pakendi infolehte.

Neerufunktsioonihäirega patsiendid

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

Kuidas Topotecan Actavis't valmistatakse

Topotekaani on saadaval infusioonilahuse kontsentradi pulbrina. Pulber tuleb lahustada ja saadud kontsentrati enne manustamist lahjendada.

Kuidas Topotecan Actavis'st manustatakse

Arst või õde manustab teile valmistatud ja lahjendatud Topotecan Actavis'e lahust infusioonina (tilgana) käsivarde, umbes 30 minuti jooksul.

Kui teile manustatakse liiga palju Topotecan Actavis't

Kuna seda ravimit manustab teile arst või õde, on see ebatõenäoline, et te saate liiga palju ravimit. Kui see ebatõenäosus peaks juhtuma, jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes. Õelge oma arstile või õele, 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

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

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

Topotecan Actavis 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 kopsupõletik) tekkimise risk on suurem juhul, kui teil on juba olemasolevad kopsuprobleemid või kui te olete eelnevalt saanud kiiritusravi või kopsu kahjustavaid ravimeid. Vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”. See seisund võib lõppeda letaalselt.

- **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 Topotecan Actavis'e kõrvaltoimed on:

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

- Üldine nõrkus- ja väsimustunne, mis võivad viidata punavereliblede vähenemisele (aneemia). Mõnedel juhtudel võite te vajada vereülekannet.
- Valgevereliblede (leukotsüütide) arvu vähenemine. Tavatuult 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.
- Suuõõne- ja seedetrakti põletik.
- Palavik.
- Infektsioonid.
- 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).
- Kõigi vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenia).
- Halb enesetunne.
- Raske vereinfektsioon, mis võib lõppeda letaalselt.
- Sügelus (pruuritus).

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.

Kui te saate emakakaela vähi vastast ravi, võivad teil tekkida kõrvaltoimed, mis on tingitud teisest ravimist (*tsisplatiin*), mida te saate koos Topotecan Actavis`ega.

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 Topotecan Actavis`t säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusäega, mis on märgitud karbil.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamine pärast lahustamist ja lahjendamist

Kontsentraadi keemilist ja füüsilist stabiilsust on näidatud 24 tunni jooksul temperatuuril $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, normaalsetes valgustustingimustes ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C , valguse eest kaitstult.

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

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, siis on säilitusaeg ja -tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tunni temperatuuril 2°C ... 8°C , välja arvatud juhul kui lahustamine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Topotecan Actavis sisaldab

- Toimeaine on topotekaan. Iga vial sisaldab 1 mg või 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina). Pärast lahustamist sisaldab 1 ml kontsentraati 1 mg topotekaani.
- Abiained: mannitool (E421), viinhape (E334), vesinikkloriidhape (E507) ja naatriumhüdrosiid.

Kuidas Topotecan Actavis välja näeb ja pakendi sisu

Topotecan Actavist on värvitus klaasvialis (tüüp I klaasist), mis on suletud halli bromobutüülkorgi ja alumiiniumkinnitga, millel on plastikust „flip-off“ kattedekork. Iga vial on ümbritsetud turvaümbrisega.

Pakendi suurused

1 x 1 mg vial; 5 x 1 mg vial

1 x 4 mg vial; 5 x 4 mg vial

Müügiloa hoidja

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78,
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

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"
Tel: +370 5 260 9615

България

Активис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Magyarország

Actavis Hungary Kft.
Tel.: +36 1 501 7001

Danmark

Actavis AS
Tlf: +45 72 22 30 00

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296392601

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

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

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Topotecan Actavis**KASUTUSJUHEND****Antineoplastiliste ainete lahustamise, säilitamise ja hävitamise juhised**

1. Ravimi lahustamist ja lahendamist tohivad läbi viia ainult selleks eriväljaõppe saanud meditsiinitöötajad
2. Ravimit võib käsitleda ainult selleks ettenähtud ruumides aseptilistes tingimustes
3. Tuleb kanda sobilikku kaitseriietust, ühekordseid e kaitsekindaid, kaitseprille, kitlit ja maski.
4. Kasutusele tuleb võtta abinõud vältimaks ravimi sattumist silma. Kui see juhtub, tuleb silma pesta ohtra veega. Seejärel tuleb konsulteerida arstiga.

5. Ravimi nahale sattumisel tuleb vastavat kohta koheselt loputada suure hulga veega. Peske pärast kinnaste ära võtmist alati käsi.
6. Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
7. Tsütotoksiliste ravimitega lahustamise ja/või lahjendamisel kokkupuutunud materjalid (süstlad, nõelad jne) tuleb hävitada ettevaatusega. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Manustamiseelne lahustamine ja lahjendamine

Enne infusiooni tegemist tuleb Topotecan Actavis infusioonilahuse kontsentradi pulber lahustada sobiva koguse süsteveega järgmiselt:

- Topotecan Actavis 1 mg viaali sisu tuleb lahustada 1,1 ml steriilse süsteveega (sest viaal on täidetud 10% liiaga)
- Topotecan Actavis 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%) süstelahusega või glükoosi 50 mg/ml (5%) intravenoosse infusioonilahusega kuni lõpliku kontsentratsioonini 25...50 mikrogrammi/ml, näiteks:

	25 mikrogrammi/ml lahuse maht	50 mikrogrammi/ml lahuse maht
1 ml 1 mg/ml topotekaani lahus	lisa 39 ml, et saada 40 ml	lisa 19 ml, et saada 20 ml
4 ml 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 keemilist ja füüsikalist stabiilsust on näidatud 24 tunni jooksul temperatuuril $25 \pm 2^\circ\text{C}$, normaalsetes valgustustingimustes ning 24 tunni jooksul temperatuuril $2^\circ \dots 8^\circ\text{C}$, 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, keemiline ja füüsikaline stabiilsus on näidatud 4 tunni jooksul temperatuuril $25 \pm 2^\circ\text{C}$, normaalsetes valgustingimustes. Analüüsitud kontsentradiid noiti 12 tundi temperatuuril $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ning 24 tundi vastavalt peale lahustamist ning lahjendamist.

Mikrobioloogiliselt seisukohast lähtuvalt tuleb lahus manustada koheselt. Kui lahust ei manustata kohe, vastutab manustamiseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. See ei tohi olla enam kui 24 tundi temperatuuril $2^\circ \dots 8^\circ\text{C}$, v.a kui lahjendamine ei ole toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. Kõik manustamisel või puhastamisel järelejäänud materjalid, k.a kindad, tuleb panna topeltsuletud polüetüleenkotti ja tuhastada kõrgel temperatuuril. Vedeljäätmeid võib loputada rohke veega.