

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Üks 4 ml viaal kontsentraati sisaldab 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kollane kuni kollakas-roheline lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Topotekaani monoterapia on näidustatud:

- metastaatilise munasarja kartsinoomi raviks, kui esimese rea ravimite kasutamine või sellele järgnev ravi ei ole andnud tulemusi.
- retsidiiverunud 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 retsidiiverunud 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 kemoterapiaks mõeldud spetsiaalses osakonnas. Topotekaani 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinisaldus ≥ 9 g/dl (pärast vereülekannet, kui see on vajalik).

Munasarja kartsinoom ja 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 kuuri 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 topotekaani kas koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide arv.

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeeniat (neutrofiilide arv $< 0,5 \times 10^9/l$) kestusega vähemalt seitse päeva või raske neutropeeniat koos palaviku või infektsiooniga või kellel on ravi edasi lükatud neutropeeniat tõttu, tuleb annust vähendada $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ 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 sarnaselt vähendada ka siis, kui trombotsüütide arv langeb alla $25 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes katkestati topotekaani manustamine, kui annust oli vähendatud kuni $1,0 \text{ mg/m}^2$ ja kõrvaltoimete ohjamiseks 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 topotekaani koos teiste ravimitega (nt G-CSF) või vähendatakse annust, et säilitada neutrofiilide arv.

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

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Monoteraapia (munasarja kartsinoom ja väikerakk-kopsuvähk)

Puudub piisav kogemus topotekaani kasutamisega raske neerufunktsiooni kahjustuse (kreatiniini kliirens $< 20 \text{ ml/min}$) korral. Selles patsiendirühmas ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.4).

Piiratud hulk andmeid osutab sellele, et mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb annust vähendada. Topotekaani monoteraapia soovitatav annus munasarja kartsinoomi või väikerakk-kopsuvähiga patsientidele kreatiniini kliirensiga $20 \dots 39 \text{ ml/min}$ on $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$ viiel järjestikusel päeval.

Kombineeritud ravi (emakakaela kartsinoom)

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

Maksakahjustusega patsiendid

Väikesele rühmale maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin vahemikus 1,5 ja 10 mg/dl) manustati viiel päeval intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m²/ööpäevas, iga kolme nädala järel. Täheldati topotekaani kliirensi vähenemist. Siiski ei ole andmed piisavad, et anda annustamissoovitusi sellele patsiendirühmale (vt lõik 4.4).

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Enne kasutamist tuleb topotekaan lahjendada (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Topotekaan on vastunäidustatud järgmistele patsientidele:

- kui anamneesis on raske ülitundlikkus toimeainele või ravimi mis tahes abiaine suhtes,
- rinnaga toitmine (vt lõik 4.6),
- raske luuüdi depressioon juba enne esimese ravikuuri alustamist, mida kinnitab ravieelne neutrofiilide arv $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogiline toksilisus on annusest sõltuv, mistõttu tuleb regulaarselt määrata täisverepilt, sh trombotsüütide arv (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 neutropeenია võib põhjustada neutropeenilist koliiti. Topotekaani kliinilistes uuringutes on kirjeldatud neutropeenilisest koliidist tingitud surmajuhtumeid. Neutropeenilise koliidi võimalusega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esineb palavik, neutropeenია ja kaasuv kõhuvalu.

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

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

Halvas üldseisundis (*performance status*, PS >1) patsientide ravivastus on oodatult langenud ning komplikatsioonide oht (nt palavik, infektsioon ja sepsis) 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 $\geq$ 10 mg/dl) patsientidel on ebapiisav. Topotekaani ei soovitata nendel patsiendigruppidel kasutada.

Väikesele arvule maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiin 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.

Teave abiaine kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Kui aga Topotecan Hospira't lahjendatakse enne manustamist tavalise soolalahusega (0,9 massi/mahu protsendiga naatriumkloriidi lahus), on sissevõetava soola kogus suurem.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Topotekaani ei inhibeeri inimese tsütokroom P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Intravenoosses populatsiooniuisuuringus 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 platiinapreparaatidega, esineb oluline manustamisjärjekorrast tingitud koostoime, mis sõltub sellest, kas platiinapreparaati 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 platiinapreparaati manustatakse 5. päeval.

Kui topotekaani (0,75 mg/m²/ööpäevas viiel järjestikusel päeval) ja tsisplatiini (60 mg/m²/ööpäevas 1. päeval) manustati 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

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Prekliinilistes uuringutes on topotekaani põhjustanud embrüo-loote surma ja väärarenguid (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.

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

Rasestumisvõimelised naised peavad topotekaaniga ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Meestel soovitatakse topotekaani kasutamise ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja last mitte eostada.

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid väsimuse ja astenia püsimisel tuleb autojuhtimisel või mehhanismide käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

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

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

Topotekaani manustamisel koos tsisplatiiniga täheldati täiendavaid kõrvaltoimeid, kuid neid 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.

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Infektsioon
Sage	Sepsis ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Febriilne neutropeenia, neutropeenia (vt “Seedetrakti häired”), trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia
Sage	Pantsütopeenia
Teadmata	Raske veritsus (seotud trombotsütopeeniaga)
Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkusreaktsioon, sh nahalööve
Harv	Anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, urtikaaria
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Anoreksia (mis võib olla raske)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus (mõned surmaga lõppenud)

	juhud)
Seedetrakti häired	
Väga sage	liveldus, oksendamine ja kõhulahtisus (kõik võivad olla rasked), kõhukinnisus, kõhuvalu ² , mukosiit
Teadmata	Seedetrakti perforatsioon
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Alopeetsia
Sage	Sügelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreksia, astenia, väsimus
Sage	Halb enesetunne
Väga harv	Ekstrasatsatsioon ³
Teadmata	Limaskestapõletik
¹ Topotekaani kasutanud patsientidel on teatatud sepsisega seotud surmadest (vt lõik 4.4). ² Teatatud on topotekaani kasutamise tagajärjel tekkinud neutroopenia tüsistusena tekkinud neutroopenilisest koliidist, sealhulgas surmaga lõppenud neutroopeniline koliit (vt lõik 4.4). ³ Kõrvaltoime on olnud kerge ning enamasti ei ole vajanud ravi.	

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

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

Hematoloogilised

Neutroopenia

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

Trombotsütoopenia

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% kuuride lõikes). Raske trombotsütoopenia tekkimise mediaanne aeg oli 15. päev ja kestuse mediaan viis päeva. Trombotsüütide ülekannet tehti 4%-l juhtudel kõigi ravikuuride lõikes. Teated trombotsütoopeniaga seotud märkimisväärtetest järelnähtudest (sh kasvaja verejooksust tingitud surmajuhud) on olnud harvad.

Aneemia

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

Mittehematoloogilised

Sagedamini registreeritud mittehematoloogilisteks kõrvaltoimeteks olid seedetrakti häired, nagu iiveldus (52%), oksendamine (32%), kõhulahtisus (18%), kõhukinnisus (9%) ja mukosiit (14%).

Raske iivelduse (3. või 4. 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.

Teised rasked kõrvaltoimed, mida registreeriti kui topotekaanraviga seotud või võimalikult seotud, olid isutus (12%), üldine 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamist on kirjeldatud intravenoosse topotekaani (soovitatust kuni 10 korda suurema annuse) ja topotekaani kapslite (soovitatust kuni 5 korda suurema annuse) kasutamisel. Üleannustamisel täheldatud nähud ja sümptomid olid kooskõlas teadaolevate topotekaaniga seotud 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 rühm: kasvajavastased ained, taimsed alkaloidid ja teised looduslikud ained, ATC-kood: L01CE01.

Toimemehhanism

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retsidiveerunud munasarjavähk

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

elulemuse mediaan oli topotekaani puhul 62 nädalat ja paklitakseeli puhul 53 nädalat (riski suhtarv 0,9 [0,6; 1,3]).

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

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

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

Retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähk (SCLC)

III faasi uuring (uuring 478) võrdles suukaudset topotekaani pluss BSC-d (*Best Supportive Care*) (n = 71) ainult BSC-ga (n = 70) patsientidel, kellel oli haigus retsidiveerunud pärast esimese rea ravi (mediaanne aeg haiguse progresseerumiseni [TTP] pärast esimese rea ravi: 84 päeva suukaudse topotekaani + BSC, 90 päeva BSC puhul) ning kellel korduv ravi intravenoosse kemoteeraapiaga 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 pluss BSC puhul ühesugust sümptomite vähenemise trendi.

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

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

	Uuring 065		Uuring 396	
	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediaanne elulemus (nädalates) (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 sagedus (%) (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 sageduse erinevus (95% CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	

	Uuring 065		Uuring 396	
	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Mediaanne aeg haiguse progresseerumiseni (nädalates) (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 topotekaan (i.v.) tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja vinkristiini (CAV) retsidiveerunud, ravile tundliku SCLC-ga patsientidel, oli üldine ravile reageerimise sagedus 24,3% topotekaani ja 18,3% CAV grupi puhul. Keskmine aeg haiguse progresseerumiseni oli sarnane kahes grupis (vastavalt 13,3 ja 12,3 nädalat). Elulemuse mediaan kahes grupis oli vastavalt 25,0 ja 24,7 nädalat. Intravenoosse topotekaani elulemuse riskitiheduste suhe CAV suhtes oli 1,04 (95% CI 0,78 – 1,40).

Topotekaanravile reageerimise sagedus kombineeritud väikerakk-kopsuvähi programmis (n = 480) oli 20,2% esimese rea ravile tundliku 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 topotekaan 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. Topotekaan 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 1...3. päeval, iga 21 päeva järel
Elulemus (kuud)	(n = 146)	(n = 147)
Mediaan (95% usaldusvahemik)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Riskimäär (95% usaldusvahemik)	0,76 (0,59...0,98)	
Logaritmilise astaktesti p-väärtus	0,033	
Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat mittesaanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaan/Tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n = 46)	(n = 44)
Mediaan (95% usaldusvahemik)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Riskimäär (95% usaldusvahemik)	0,51 (0,31; 0,82)	

ITT populatsioon		
	Tsisplatiin 50 mg/m ² 1. päeval, iga 21 päeva järel	Tsisplatiin 50 mg/m ² 1. päeval + topotekaani 0,75 mg/m ² 1...3. päeval, iga 21 päeva järel
Eelnevat tsisplatiini kemoradioterapiat saanud patsiendid		
	Tsisplatiin	Topotekaani/Tsisplatiin
Elulemus (kuud)	(n = 72)	(n = 69)
Mediaan (95% usaldusvahemik)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Riskimäär (95% usaldusvahemik)	0,85 (0,59; 1,21)	

Patsientide seas (n = 39), kellel tekkis retsidiiv 180 päeva jooksul pärast kemoradioterapiat tsisplatiiniga, oli 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 retsidiiveerunud 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. Retsidiiveerunud 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

Jaotumine

Pärast topotekaani intravenooset manustamist annustes 0,5...1,5 mg/m² 30-minutilise infusioonina ööpäevas viie päeva jooksul täheldati topotekaani kõrget plasmakliirensit 62 l/t (SD 22), mis vastab ligikaudu 2/3-le maksa verevoolust. Topotekaani oli ka suur jaotusruumala, ligikaudu 132 l, (SD 57) ja suhteliselt lühike poolväärtusaeg (2...3 tundi). Farmakokineetiliste parameetrite võrdlus ei osutanud mingile farmakokineetika muutusele pärast 5-päevast annustamist. AUC suurenes ligikaudu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Topotekaani korduval igapäevasel manustamisel on ravimi kuhjumine vähene või puudub ning korduvannuste manustamise järgselt puuduvad viited farmakokineetika muutusele. Prekliinilised uuringud näitavad, et topotekaani seonduvus plasmavalkudega oli vähene (35%) ning jaotumine vererakkude ja plasma vahel küllaltki homogeenne.

Biotransformatsioon

Topotekaani eliminatsiooni on inimesel uuritud ainult osaliselt. Topotekaani kliirens toimus peamiselt laktoonsükli hüdroolüüsi kaudu, nii et moodustus avatud tsükliga karboksülaad.

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

Eritumine

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

In vitro andmed, mis on saadud 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 dihidropürimidiini ja ksantiinoksüdaasi.

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

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

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

Vanus/kehakaal

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

Lapsed

Viiel päeval 30 minutit kestva infusiooni teel manustatud topotekaani farmakokineetikat hinnati kahes uuringus. Ühes uuringus jäi refraktaarse 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 ilmnunud selget erinevust topotekaani farmakokineetika osas soliidtuumori või leukeemiaga lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel, kuid lõplike järelduste tegemiseks on andmeid liiga vähe.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Topotekaani kartsinogeenset toimet ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Viinhape (E334)

Vesinikkloriidhape (E507) (pH korrigeerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Pärast esmast avamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C tavalistes valgustingimustes ja temperatuuril 2°C...8°C valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml turustatakse läbipaistvast klaasist viaalis (tüüp I), mis on suletud klorobutüülkummist korgiga, alumiiniumkinnitite ja plastmassist kattekorgiga.

Iga viaal sisaldab 4 ml kontsentraati.

Topotecan Hospira viaale on pakendis 1 või 5 tk. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Topotecan Hospira on saadaval steriilse kontsentratsioonina 4 mg topotekaani 4 ml-s lahuses (1 mg/ml).

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse suhtes. Topotecan Hospira on kollane/kollakas-roheline lahus. Kui lahuses on nähtavaid võõrosakesi ei tohi ravimit manustada.

Vastava koguse lahustatud aine edasiseks lahjendamiseks tuleb enne patsiendile manustamist kasutada kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5%) glükoosilahust kuni lõpliku kontsentratsioonini 25...50 µg/ml.

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

- Personal tuleb õpetada ravimit lahustama ja manustama.
- Rasedad peavad hoiduma selle ravimiga töötamisest.
- Töötajad, kes puutuvad vahetult kokku selle ravimiga, peavad kandma kaitseriietust, sh maski, kaitseprille ja kindaid.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatavad esemed, k.a kindad, tuleb asetada ohtlike jäätmete hävitamise kottidesse ning tuhistada kõrgel temperatuuril. Vedelad jäätmed võib ära uhta rohke veekogusega.
- Ravimi juhuslikul nahale või silma sattumisel tuleb vastavat kohta koheselt loputada suure hulga veega. Kui ärritus püsib, tuleb konsulteerida arstiga.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/10/633/001 - (x1)
EU/1/10/633/002 - (x5)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.juuni 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.mai 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat
topotecanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml steriilset kontsentraati sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina).
Üks 4 ml viaal sisaldab 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Abiained: viinhape (E334), süstevesi, vesinikkloriidhape (E507) või naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
4 mg/4 ml
1 viaal
5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne.
Enne manustamist lahjendada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni
Kasutada vahetult pärast avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

HOIATUS: See on tsütotoksiline aine. Käsitsemise ja hävitamise täpseid juhiseid vaata pakendi infolehest.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

Viaali etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml steriilne kontsentraat
topotecanum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lahjendada
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4 mg/4 ml

6. MUU

Pfizer Europe MA EEIG

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentraat 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 apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Topotecan Hospira ja milleks seda kasutatakse

Topotecan Hospira aitab hävitada kasvajaid. Arst või õde manustab teile haiglas ravimit tilkinfusioonina.

Topotecan Hospira't kasutatakse:

- **munasarjavähi või väikerakk-kopsuvähi** ravis, mis on pärast keemiaravi taastunud.
- **kaugelearenenud emakakaela vähi** ravis, kui kirurgiline ravi või kiiritusravi ei ole võimalik. Emakakaelavähi ravis manustatakse Topotecan Hospira't kombinatsioonis ühe teise ravimiga, *tsisplatiiniga*.

Arst otsustab koos teiega, kas Topotecan Hospira-ravi on parem kui edasine ravi teie esialgsete keemiaravi preparaatidega.

2. Mida on vaja teada enne Topotecan Hospira kasutamist

Topotecan Hospira't ei tohi kasutada

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravimi manustamist peab arst olema teadlik sellest:

- kui teil on mõni neeru- või maksaprobleem. Teie Topotecan Hospira annus võib vajada korrigeerimist.
- kui te olete rase või planeerite rasedust. Vt lõik „Rasedus ja imetamine“.
- kui te planeerite eostada last. Vt lõik „Rasedus ja imetamine“.

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

Muud ravimid ja Topotecan Hospira

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimseid preparaate või ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teavitage kindlasti oma arsti sellest, kui te alustate Topotecan Hospira ravi ajal mõne teise ravimi võtmist.

Rasedus ja imetamine

Topotekaani ei soovitata raseduse ajal kasutada. See võib kahjustada last, kes eostatakse enne ravi, ravi ajal või vahetult pärast ravi. Te peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid topotekaaniga ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu. Pidage nõu oma arstiga. Ärge püüdke rasestuda/last eostada enne, kui arst ütleb, et see on ohutu.

Meestel soovitatakse ravi ajal topotekaaniga ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ja last mitte eostada. Meespatsiendid, kes soovivad last eostada, peaksid küsima oma arstilt pereplaneerimise alast nõu või ravi. Kui teie partner rasestub teie ravi ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Ärge toitke last rinnaga ravi ajal topotekaaniga. Ärge alustage uuesti rinnaga toitmist, kuni teie arst ütleb teile, et seda on ohutu teha.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Topotekaan võib põhjustada väsimust. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te tunnete väsimust või nõrkust.

Topotecan Hospira sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Kui teie arst kasutab Topotecan Hospira lahjendamiseks tavalist soolalahust, on sissevõetava soola kogus suurem.

3. Kuidas Topotecan Hospira't kasutada

Teile manustatava topotekaani annuse määrab arst ja see sõltub:

- teie kehapiinna suurusest (kehapiinna suurust mõõdetakse ruutmeetrites)
- enne ravi tehtud vereproovide vastustest
- ravitavast haigusest.

Tavaline annus

- **Munasarjavähk ja väikerakk-kopsuvähi raviks:** 1,5 mg ruutmeetri kehapiinna kohta ööpäevas.
- Teile manustatakse ravimit üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul. Ravi korraldatakse tavaliselt iga 3 nädala järel.
- **Emakakaelavähi raviks:** 0,75 mg ruutmeetri kehapiinna kohta ööpäevas. Teile manustatakse ravimit üks kord ööpäevas 3 päeva jooksul. Ravi korraldatakse tavaliselt iga 3 nädala järel.
Emakakaelavähi ravis manustatakse Topotekaan Hospira't kombinatsioonis ühe teise ravimi tsisplatiiniga. Arst määrab teile tsisplatiini õige annuse.

Ravi võib erineda, sõltudes teie regulaarselt tehtavate vereproovide vastustest.

Kuidas topotekaani manustatakse

Arst või õde manustab teile topotekaani tavaliselt käe veeni 30-minutilise infusioonina.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Tõsised kõrvaltoimed: informeerige oma arsti

Need **väga sagedased** kõrvaltoimed võivad tekkida **enam kui ühel** Topotecan Hospira'ga ravitud patsiendil **10-st**:

- **Infektsiooninähud:** topotekaan võib põhjustada valgete vereliblede arvu langust ning teie vastupanuvõime vähenemist infektsioonidele. See võib olla isegi eluohtlik. Nendeks nähtudeks on:
 - palavik
 - üldise seisundi tõsine halvenemine
 - paiksed sümptomid, nagu nt kurguvalu või kuseteede probleemid (näiteks põletav tunne urineerimisel, mis võib olla kuseteede infektsiooni tunnuseks).
- Mõnikord võivad tugev kõhuvalu, palavik ja võimalik kõhulahtisus (harva verine) olla soolepõletiku (*koliit*) nähtudeks.

See **harv** kõrvaltoime võib tekkida **kuni ühel** Topotecan Hospira'ga ravitud inimesel **1000-st**:

- **Kopsupõletik** (*interstitsiaalne kopsuhaigus*): Te olete enim ohustatud juhul, kui teil on olemasolev kopsuhaigus, te olete saanud kopsude kiiritusravi või võtnud eelnevalt kopsukahjustust põhjustavaid ravimeid. Nähud on järgmised:
 - hingamisraskus
 - köha
 - palavik.

Kui teil tekib mõni nende haiguste sümptomitest, **pöörduge kohe oma arsti poole**, sest te võite vajada haiglaravi.

Väga sagedased kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel** Topotecan Hospira'ga ravitud patsiendil **10-st**:

- üldine nõrkus ja väsimus (mööduv *aneemia* e kehvreresus). Mõnel juhul võite vajada vereülekannet;
- ebatavalised verevalumid või verejooksud, mis on põhjustatud verehüübimises osalevate vererakkude arvu vähenemisest. Tõsine verejooks võib tekkida ka suhteliselt väikeste vigastuste (nt väikese sisselõike) korral. Harva võib see viia veel tõsisema verejooksu (*hemorraagia*) tekkeni. Küsige nõu oma arstilt, kuidas vähendada verejooksuohu.
- kaalulangus ja söögiisu kaotus (*isutus*), väsimus, nõrkus;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõhukinnisus.
- suu-, keele- või igemepõletik ja haavandid;
- kõrge kehatemperatuur (palavik);
- juuste väljalangemine.

Sagedased kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel** Topotecan Hospira'ga ravitud patsiendil **10-st**:

- allergilised või *ülitundlikkus* reaktsioonid (sh nahalööve);
- nahakollasus;
- halb enesetunne;
- sügelus.

Harvad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel** Topotecan Hospira'ga ravitud patsiendil **1000-st**:

- raskekujulised allergilised või *anafülaktilised* reaktsioonid;
- vedeliku kogunemisest tingitud turse (*angioödeem*);
- kerge valu ja põletik süstekohas;
- sügelev lööve (või *nõgestõbi*).

Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata

Mõnede kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (kõrvaltoimed on kogutud spontaansete teatistena ning esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- tugev kõhuvalu, iiveldus, veriokse, must väljaheide või veri väljaheites (seedetrakti mulgustumise võimalikud nähud);
- suuhaavandid, neelamisraskus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, veri väljaheites (suu-, mao- ja/või soolelimaskestast põletiku [limaskestast põletik] võimalikud nähud ja sümptomid).

Kui te saate emakakaela vähi vastast ravi võivad teil tekkida kõrvaltoimed, mis on tingitud teisest ravimisest (tsisplatiin), mida te saate koos Topotecan Hospira'ga. Neid kõrvaltoimeid on kirjeldatud tsisplatiini pakendi infolehes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Topotecan Hospira't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Topotecan Hospira pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni“.

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

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Ravim tuleb pärast avamist kohe ära kasutada. Kui kohene kasutamine ei ole võimalik, võib Topotecan Hospira't kasutada kuni 24 tunni jooksul, kui seda on säilitatud külmikus (kaitstuna valguse eest) või toatemperatuuril (tavalistes päevavalgustingimustes).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Topotecan Hospira sisaldab

Topotecan Hospira toimeaine on topotekaani (vesinikkloriidina). 1 ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina). Üks 4 ml viaal kontsentrati sisaldab 4 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Abiained on: viinhape (E334), süstevesi ja vesinikkloriidhape (E507) või naatriumhüdrokksiid (lahuse pH korrigeerimiseks).

Kuidas Topotecan Hospira välja näeb ja pakendi sisu

Topotecan Hospira on selge, kollane või kollakasroheline infusioonilahuse kontsentrati, mis on pakendatud läbipaistvasse klaasviaalidesse, millest igaüks sisaldab 4 ml lahust. Topotecan Hospira on saadaval kahes pakendi suuruses, mis sisaldavad kas 1 või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Topotecan Hospira lahustamise, säilitamise ja hävitamise juhised**Säilitamine**

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

Kasutamine

Lisateabe saamiseks vt ravimi omaduste kokkuvõtet.

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml infusioonilahusekontsentraati tuleb enne patsiendile manustamist lahjendada kuni kontsentratsioonini 25...50 mikrogrammi/ml. Sobivad kontsentraadi lahjendajad on 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus ja 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahus. Infusioonilahuse edasise lahjendusprotseduuri korral tuleb lähtuda aseptika nõuetest.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse suhtes. Topotecan Hospira on kollane/kollakas-roheline lahus.

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

Neutropeeniat ja trombotsütopeeniat peavad olema kontrolli all. Täpsemat infot vt ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annus: Munasarja- ja väikerakk-kopsuvähk

Algannus: 1,5 mg ruutmeetri kehapinna kohta ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul 5 järjestikusel päeval, kusjuures enne iga kuuri algust peetakse 3-nädalane paus.

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).

Annused: Emakakaela kartsinoom

Algannus: 0,75 mg ruutmeetri kehapinna kohta ööpäevas, mida tuleb manustada intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul päevadel 1, 2 ja 3. Tsisplatiini manustatakse 1. päeval intravenoosse infusioonina annuses 50 mg/m²/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).

Annustamine: neerukahjustusega patsiendid

Piiratud andmed viitavad, et mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul tuleb annust vähendada. Täpsemateks andmeteks lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Annustamine: lapsed

Saadaolevad andmed on piiratud. Kasutamine ei ole soovitatav.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C tavalistes valgustingimustes ja temperatuuril 2°C...8°C valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravimikohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Kasutamise- ja hävitamisjuhend

Kohandada tuleb vähivastaste ravimite käsitlemise ja hävitamise standardprotseduure:

- Personal peab olema kogenud tsütotoksiliste ainete valmistamises, manustamises ja hävitamises.
- Rasedatel töötajatel ei tohi lubada seda ravimit käsitseda.
- Ravimiga töötav personal peab kandma vastavat kaitseriietust, s.h maski, kaitseprille ja kindaid.
- Kõiki vahendeid, mida kasutatakse ravimi valmistamisel, manustamisel ja puhastamisel, s.h kindaid, tuleb ära visata kõrge riskiga jääkmaterjalide kõrgel temperatuuril tuhastamiseks mõeldud kottides. Vedelad jääkmaterjalid tuleb ära uhtuda suure koguse veega.
- Ravimi juhuslikul sattumisel nahale või silma tuleb piirkonda koheselt loputada rohke veega. Püsiva ärrituse kohal pöörduda arsti poole.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele tsütotoksiliste ainete hävitamise nõuetele.