

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topotecan Ebewe 1 mg/ml, infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Üks 1 ml viaal sisaldab 1 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

Üks 3 ml viaal sisaldab 3 mg topotekaani (vesinikkloriidina).

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

INN. *Topotecanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Läbipaistev kollane lahus, ilma nähtavate tahkete osakesteta.

pH 2,0...2,5

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Topotekaani monoterapia on näidustatud:

- metastaatilise munasarja kartsinoomi raviks, kui esmavaliku ravimite kasutamine või sellele järgnev ravi ei ole andnud tulemusi.
- retsiveerunud väikerakk-kopsuvähi raviks, kui korduv ravi esmavaliku 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 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 tohib manustada 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 kuuri manustamist peab patsientide ravieelne neutrofiilide arv olema  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$  ning hemoglobiini tase  $\geq 9$  g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

## Munasarja kartsinoom ja väikerakk-kopsuvähk

### *Algannus*

Topotekaani soovitatav annus on 1,5 mg kehapiina m<sup>2</sup> kohta 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 taasmanustada, kui neutrofiilide arv ei ole  $\geq 1 \times 10^9/l$  ja trombotsüütide arv ei ole  $\geq 100 \times 10^9/l$  ning hemoglobiini tase ei ole  $\geq 9$  g/dl (vajadusel pärast vereülekannet).

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

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 vähendada 0,25 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas võrra annuseni 1,25 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (või järgnevalt vähendada vajadusel kuni annuseni 1,0 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas).

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

## Emakakaela kartsinoom

### *Algannus*

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

### *Järgnevad annused*

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

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

Kui annust vähendatakse patsientidel, kellel esineb raske neutropeenia (neutrofiilide arv vähem kui  $0,5 \times 10^9/l$ ) 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 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas (või järgnevalt vajadusel kuni annuseni 0,45 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas).

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

## Patsientide erirühmad

### Neerukahjustusega patsiendid

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

Topotekaani kasutamise kohta raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens  $< 20$  ml/min) patsientidel on vähe kogemusi. Topotekaani kasutamist selles patsiendirühmas ei soovitata (vt lõik 4.4). Piiratud hulk andmeid osutab sellele, et mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada. Topotekaani monoteraapia soovitatav annus munasarja kartsinoomi või väikerakk-kopsuvähiga patsientidele kreatiini kliirensiga 20...39 ml/min on 0,75 mg/m<sup>2</sup>/ööpäevas viiel järjestikusel päeval.

#### *Kombinatsioonravi (emakakaela kartsinoom)*

Kliinilistes uuringutes, kus topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga emakakaelavähi 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, soovitatakse järgida tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhiseid annuse vähendamise/ravi katkestamise kohta. Kui tsisplatiini manustamine lõpetatakse, ei ole piisavalt andmeid topotekaani monoterapia jätkamise kohta emakakaelavähiga patsientidel.

#### Maksakahjustusega patsiendid

Väikesele arvule maksakahjustusega patsientidele (seerumi bilirubiinisaldus vahemikus 1,5...10 mg/dl) manustati intravenoosselt topotekaani 1,5 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas viiel päeval iga kolme nädala tagant. Täheledatakse topotekaani kliirensi vähenemist. Kuid annustamissoovituste tegemiseks sellele patsiendirühmale on vähe andmeid (vt lõik 4.4).

Topotekaani kasutamise kohta tsirroosist tingitud raske maksakahjustusega (seerumi bilirubiinisaldus  $\geq 10$  mg/dl) patsientidel ei ole andmeid piisavalt. Selles patsiendirühmas ei soovitata topotekaani kasutada (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Olemasolevad andmed on kirjeldatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta ei saa anda.

#### Manustamisviis

Topotecan Ebewe tuleb enne kasutamist lahjendada (vt lõik 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

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

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

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

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

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

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

Topotekaani monoterapiat ja topotekaani kombinatsioonis tsisplatiiniga seostatakse sageli kliiniliselt olulise trombotsütopeenia tekkega. Seda tuleb arvesse võtta näiteks juhul, kui topotekaani määramist kaalutakse patsientidel, kellel on suurenenud risk kasvaja verejooksu tekkeks.

Halvas üldseisundis (PS (*performance status*) >1) patsientide ravivastus on oodatult langenud ning komplikatsioonide, nt palaviku, infektsiooni ja sepsise, esinemissagedus on suurenenud (vt lõik 4.8). Tähtis on patsientide üldseisundi täpne hindamine ravi ajal veendumaks, et see ei ole halvenenud 3. astmeni.

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

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

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Topotekaan ei inhibeeri inimese tsütokroom P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Intravenoosse manustamise populatsiooniuringus ei avaldanud granisetroni, ondansetrooni, morfiini või kortikosteroidide samaaegne manustamine märkimisväärset mõju kogu topotekaaniga (aktiivne ja inaktiivne vorm) farmakokineetikale.

Kui topotekaani kombineeritakse teiste kemoterapia ravimitega, võib olla vaja kombineeritud ravi talutavuse kindlustamiseks vähendada kõigi ravimite annuseid. Siiski, 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, kui platiinapreparaati manustatakse topotekaanravi 5. päeval.

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

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilses eas naised / rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

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

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

##### Rasedus

Kui topotekaan kasutatakse raseduse ajal või kui patsient topotekaanravi ajal rasestub, tuleb teda täielikult informeerida võimalikest ohtudest lootele.

##### Imetamine

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

##### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Väsimuse ja asteenia püsimisel tuleb autojuhtimisel või mehhanismide käsitlemisel olla siiski ettevaatlik.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

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

Emakakaelavähi kliinilistes uuringutes on topotekaani ja tsisplatiini kombinatsiooni 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 neid kõrvaltoimeid on täheldatud tsisplatiini monoterapia puhul ning need ei ole tingitud topotekaanist. Tsisplatiiniga seotud kõrvaltoimete täieliku loetelu leiata tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Alljärgnevalt on esitatud koondandmed monoterapia kohta topotekaaniga.

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

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

##### Infektsioonid ja infestatsioonid

*Väga sage:* infektsioon

*Sage:* sepsis<sup>1</sup>

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

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

*Sage:* pantsütopeenia

*Teadmata:* raske verejooks (trombotsütopeeniaga seotud)

##### Immuunsüsteemi häired

*Sage:* ülitundlikkusreaktsioon, sh lööve

*Harv:* anafülaktiline reaktsioon, angioödem, urtikaaria

##### Ainevahetus- ja toitumishäired

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

##### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

*Harv:* interstitsiaalne kopsuhaigus (mõned juhud on lõppenud surmaga)

##### Seedetrakti häired

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

*Teadmata:* seedetrakti perforatsioon

### Maksa ja sapiteede häired

*Sage:* hüperbilirubineemia

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Väga sage:* alopeetsia

*Sage:* kihelus

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

*Väga sage:* palavik, astenia, väsimus

*Sage:* halb enesetunne

*Väga harv:* ekstravasatsioon<sup>3</sup>

*Teadmata:* limaskestapõletik

<sup>1</sup>Topotekaaniga ravitud patsientidel on teatatud surmaga lõppenud sepsise juhtudest (vt lõik 4.4).

<sup>2</sup>Topotekaanist tingitud neutropeenia tüsistusena on teatatud neutropeenilise koliidi tekkest, sh surmaga lõppenud neutropeeniline koliit (vt lõik 4.4).

<sup>3</sup>Kõrvaltoimed on olnud kerged ning ei ole üldiselt vajanud spetsiifilist 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 kõrvaltoimed

*Neutropeenia:* Rasket vormi (neutrofiilide arv  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) täheldati esimese kuuri jooksul 55% patsientidest, kusjuures selle kestus  $\geq 7$  päeva esines 20% ja kokku üldse 77% patsientidest (39% ravikuuridest). Koos raske neutropeeniaga esinesid palavik või infektsioon 16%-l patsientidest esimese kuuri jooksul ja kokku 23% patsientidest (6% ravikuuridest). Raske neutropeenia vallandus keskmiselt 9. päeval ning kestis keskmiselt 7 päeva. Raske neutropeenia kestis üle 7 päeva 11% juhtudest kõigi kuuride kohta kokku. Kõigist kliiniliste uuringute käigus ravitud patsientidest (sh need, kellel arenes raske neutropeenia, kui ka need, kellel seda ei arenenud) tekkis 11% (4% ravikuuridest) palavik ja 26% (9% ravikuuridest) infektsioon. Peale selle arenes 5% kõigist ravitud patsientidest (1% ravikuuridest) sepsis (vt lõik 4.4).

*Trombotsütopeenia:* Raske vorm (trombotsüüte  $< 25 \times 10^9/l$ ) arenes 25% patsientidest (8% ravikuuridest), mõõdukas vorm (trombotsüüte vahemikus  $25,0 \dots 50,0 \times 10^9/l$ ) 25% patsientidest (15% ravikuuridest). Raske trombotsütopeenia tekkis keskmiselt 15. päeval ja kestis keskmiselt 5 päeva. Trombotsüüte kanti üle 4% ravikuuridest. 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% patsientidest (14% ravikuuridest). Erütrotsüüte kanti üle 52% patsientidest (21% ravikuuridest).

### Mittehematoloogilised kõrvaltoimed

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

Kergelt kõhuvalu registreeriti 4% patsientidest.

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

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

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

Harva on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, sh lööve, urtikaaria, angioödeem ning anafülaktilised reaktsioonid. Kliiniliste uuringute andmetel esines löövet 4% ja kihelust 1,5% patsientidest.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamisest on teatatud patsientidel, keda on ravitud intravenoosse topotekaaniga (kuni 10-kordse soovitusliku annusega) ja topotekaani kapslitega (kuni 5-kordse soovitusliku annusega). Täheldatud üleannustamise nähud ja sümptomid olid sarnased topotekaaniga seotud teadaolevate kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8). Üleannustamise esmasteks tüsistusteks on luuüdi supressioon ja mukosiit. Lisaks on intravenoosse topotekaani üleannustamisega seoses teatatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest.

Topotekaanil teadaolev antidoot puudub. Edasine ravi peab olema kliiniliselt näidustatud või võimaluse korral kooskõlas riikliku mürgistuskeskuse soovitustega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajavastased ained  
ATC-kood: L01XX17.

#### Toimemehhanism

Topotekaani kasvajavastane 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.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Retsidiveerunud munasarjavähk

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

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

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

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

#### Retsidiveerunud väikerakk-kopsuvähk

III faasi uuring (uuring 478) võrdles suukaudset topotekaani pluss BSC-d (*Best Supportive Care*) [n = 71] ainult BSC-ga [n = 70] patsientidel, kellel oli haigus retsidiveerunud pärast esimese rea ravi [keskmine aeg haiguse progresseerumiseni [*time to progression*, TTP] pärast esimese rea ravi: 84 päeva suukaudse topotekaani pluss BSC, 90 päeva BSC puhul] ning kellel korduv ravi intravenoosse kemoterapiaga ei olnud sobiv. Suukaudse topotekaani pluss BSC grupis täheldati üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes ainult BSC grupiga (logaritmiline astaktest p = 0,0104). Suukaudse topotekaani pluss BSC grupi kohandamata riskimäär ainult BSC grupi suhtes oli 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Suukaudse topotekaani pluss BSC patsientidel oli keskmine elulemuse 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 teatatud sümptomid avatud hindamisskaalal näitasid suukaudse topotekaani pluss BSC puhul ühesugust sümptomite vähenemise trendi.

Viidi läbi üks II faasi uuring (uuring 065) ja üks III faasi uuring (uuring 396), et hinnata suukaudse topotekaani efektiivsust võrreldes intravenoosse topotekaaniga patsientidel, kelle haigus oli retsidiveerunud  $\geq 90$  päeva pärast ühe eelneva kemoterapia skeemi lõpetamist (vt tabel 1). Nendes kahes uuringus seostati suukaudset ja 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 või intravenoosse topotekaaniga*

	Uuring 065		Uuring 396	
	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan	Suukaudne topotekaan	Intravenoosne topotekaan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Elulemuse mediaan (nädalad)</b> (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)
Riskisuhe (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
<b>Ravivastuse sagedus (%)</b> (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
<b>Ravivastuse sageduse erinevus</b> <b>(95 % CI)</b>	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
<b>Progressiooniks kulunud aja mediaan (nädalad)</b> (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Riskisuhe (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 intravenooset (i.v) topotekaani tsüklofosfamiidi, adriamütsiini (doksorubitsiin) ja vinkristiiniga (CAV) retsidiveerunud, ravile tundliku väikerakk-kopsuvähiga 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). Keskmine elulemus kahes grupis oli vastavalt 25,0 ja 24,7 nädalat. IV 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 retsidiveerunud haigusega patsientidel. Keskmine elulemus oli 30,3 nädalat (95% CI: 27,6, 33,4).

Refraktaarse väikerakk-kopsuvähiga 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, retsidiveerunud või IVB staadiumi emakakaela kartsinoomi ravis, kus kirurgiline ja/või kiiritusravi ei osutunud sobivaks. Topotekaani ja tsisplatiini kombinatsioon oli üldise elulemuse suhtes statistiliselt oluliselt parem tsisplatiini monoterapiast pärast kohandamist vaheanalüüsi järgi (logaritmilise astaktesti p = 0,033).

Tabel 2. Uuringu GOG-0179 tulemused

<b>ITT populatsioon</b>		
	<b>Tsisplatiin 50 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval iga 21 päeva järel</b>	<b>Tsisplatiin 50mg/m<sup>2</sup> 1. päeval + topotekaan 0,75 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas kolmel päeval iga 21 päeva järel</b>
<b>Elulemus (kuud)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediaan (95 % CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Riskisuhe (95 % CI)	0,76 (0,59-0,98)	
Logaritmilise astaktesti p-väärtus	0,033	
<b>Varem tsisplatiiniga kemoterapiat mittesaanud patsiendid</b>		
	<b>Tsisplatiin</b>	<b>Topotekaan/tsisplatiin</b>
<b>Elulemus (kuud)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediaan (95 % CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Riskisuhe (95 % CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
<b>Tsisplatiiniga kemoterapiat saanud patsiendid</b>		
	<b>Tsisplatiin</b>	<b>Topotekaan/tsisplatiin</b>
<b>Elulemus (kuud)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediaan (95 % CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Riskisuhe (95 % CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

Patsientide seas (n = 39), kellel tekkis retsidiiv 180 päeva jooksul pärast kemoradioterapiat tsisplatiiniga, oli keskmine elulemus topotekaani pluss tsisplatiini grupis 4,6 kuud (95%

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

### Lapsed

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

Avatud uuringus, kus osalesid retsidiiveerunud või progresseeruva soliidtuumoriga lapsed (n = 108, vanusevahemik: väikelapsed kuni 16-aastased), manustati topotekaani algannuses 2,0 mg/m<sup>2</sup> 30-minutilise infusioonina viiel päeval. Seda korrati iga 3 nädala järel kuni ühe aasta jooksul sõltuvalt ravile reageerimisest. 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%) kuuri; kuuskümmend viis (60%) patsienti said erütrotsüütide massi ülekannet ja viiskümmend (46%) trombotsüütide ülekannet vastavalt üle 139 ja 159 kuuri (30,5% ja 34,9%). Refraktaarse soliidtuumoriga lastel läbiviidud farmakokineetika uuringus määrati annust limiteeriva toksilisuse müelosupressiooni põhjal kindlaks maksimaalne talutav annus 2,0 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas koos G-CSF-iga ja 1,4 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas ilma G-CSF-ita kasutamisel (vt lõik 5.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Jaotumine

Pärast topotekaani intravenooset manustamist annustes 0,5...1,5 mg/m<sup>2</sup> 30-minutilise infusioonina ööpäevas viie päeva jooksul täheldati topotekaani kõrget plasmakliirensit 62 l/h (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 laktootsükli hüdrolyüsi kaudu, nii et moodustus avatud tsükliga karboksülaad.

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

### Eritumine

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

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

Kui topotekaani manustati kombinatsioonis tsisplatiiniga (tsisplatiini 1. päeval, topotekaani päevadel 1...5), oli 5. päeval topotekaani kliirens vähenenud 1. päevaga võrreldes (19,1 l/h/m<sup>2</sup> vs. 21,3 l/h/m<sup>2</sup> [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*

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

### Lapsed

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toimemehhanismist tulenevalt on topotekaanil genotoksiline toime imetajarakkudele (hiire lümfoomirakud ja inimese lümfotsüüdid) *in vitro* ja hiire 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; siiski täheldati emastel superovulatsiooni ja veidi sagenenud implantatsioonieelset loote kaotust.

Topotekaani kartsinogeenset potentsiaali ei ole uuritud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Viinhape

Lahjendatud vesinikkloriidhape

Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

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

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid  
30 kuud

#### Lahjendatud lahuse stabiilsus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja toatemperatuuril (20 °C...25 °C), kui lahus on lahjendatud 5% glükoosi või 0,9% naatriumkloriidilahusega kontsentratsiooniga 0,01...0,05 mg/ml.

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 tingimustes.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

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

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1. tüüpi läbipaistvast klaasist viaalid, mis on suletud halli värvi kummist sulguriga ja kinnitatud alumiiniumist kattega, millel on plastikust ärarebitav pitser koos plastikust kaitsega (*Onco-Safe* või *Sleeving*) või ilma. „*Onco-Safe*“ ja „*Sleeving*“ ei ole kontaktis ravimiga ja annab lisakaitse transportimisel, mis tõstab meditsiini- ja apteegipersonali ohutust. Viaalid on pitseeritud alumiiniumist kattega.

Pakendi suurused:

1x1 ml; 5x1 ml; 10x1 ml

1x3 ml; 5x3 ml; 10x3 ml

1x4 ml; 5x4 ml; 10x4 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

#### Kasutamiseelne kontroll

Nagu kõikide parenteraalsete ravimite puhul, tuleb Topotecan Ebewe infusioonilahuse kontsentrati enne kasutamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Ärge kasutage Topotecan Ebewet riknemise nähtude korral.

#### Lahjendamisjuhised

Enne kasutamist tuleb lahjendada.

Manustamiseks vajaliku kontsentratsiooni 10...50 mikrogrammi/ml (0,01 mg/ml, 0,025 mg/ml ja 0,5 mg/ml) saavutamiseks tuleb lahjendada 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahusega või 5% glükoosi intravenoosse infusioonilahusega.

Vajaliku koguse võib tõmmata otse viaalist.

Patsiendile vajaliku annuse jaoks võib kuluda rohkem kui üks viaal. Patsiendile vajaliku annusega, mis on väljendatud milligrammides, vastavuses tõmmake gradueeritud süstlasse aseptiliselt 1 mg/ml

topotekaani viaali(de)st. Näiteks, 2,7 mg topotekaani annuseks on vajalik 2,7 ml topotekaani infusioonilahuse kontsentraati.  
Süstige vajalik kogus 100 ml infusioonikotti või -pudelisse, mis sisaldab 5% glükoosilahust või 0,9% naatriumkloriidilahust.  
Kui on vajalik topotekaani annus üle 5 mg, kasutage suuremamahulist infusioonimahutit, nii et topotekaani kontsentratsioon ei ületaks 0,05 mg/ml.  
Segamiseks loksutage infusioonikotti või -pudelit käsitsi raputades.

#### Üldised ettevaatusabinõud

Rakendada tuleb järgnevaid vähivastaste ravimite nõuetele vastavaid käsitlemise ja hävitamise protseduure:

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.  
See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

710410

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.10.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.12.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuli 2021