

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono  
pod względem merytorycznym



2011-07-22

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Kabi, 4 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru) (*Topotecanum*). Każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 1 mg topotekanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek o barwie jasnożółtej do zielonkawej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Topotekan stosowany w monoterapii jest wskazany do leczenia:

- pacjentek z rakiem jajnika z przerzutami, u których terapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna,
- pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca (SCLC), u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie (patrz punkt 5.1).

Topotekan w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek w stadium IVB zaawansowania choroby. U pacjentek, które wcześniej otrzymywały cisplatynę, zastosowanie terapii skojarzonej jest uzasadnione w przypadku długotrwałego okresu bez leczenia (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Topotekan należy stosować tylko w ośrodkach specjalistycznych, prowadzących chemioterapię cytotoksyczną i należy podawać go wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

W przypadku stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną, konieczne jest zapoznanie się z treścią pełnej informacji o cisplatynie.

Przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia topotekaniem liczba granulocytów obojętnochłonnych musi wynosić  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi musi wynosić  $\geq 100 \times 10^9/l$  i stężenie hemoglobiny musi wynosić  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Topotecan Kabi przed użyciem musi być zrekonstruowany, a następnie rozcieńczony (patrz punkt 6.6).

## *Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca*

### *Dawka początkowa*

Zalecaną dawką topotekanu jest 1,5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała/dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie, przez 5 kolejnych dni, co 3 tygodnie, licząc od pierwszego dnia cyklu. Jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane, może być kontynuowane do czasu progresji choroby (patrz punkty 4.8 i 5.1).

### *Kolejne dawki*

Nie należy ponownie podawać topotekanu do czasu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości  $\geq 1 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo podanie topotekanu z innymi produktami leczniczymi (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli zdecydowano o redukcji dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) trwającą 7 dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 0,25 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę do dawki 1,25 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do 1 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeżeli liczba płytek zmniejszy się do mniej niż  $25 \times 10^9/l$ . W badaniach klinicznych podawanie topotekanu było przerywane w sytuacji, kiedy zmniejszono dawkę do 1 mg/m<sup>2</sup> pc. i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu występowania działań niepożądanych.

### *Rak szyjki macicy*

#### *Dawka początkowa*

Zalecana dawka topotekanu to 0,75 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawana w 30-minutowym wlewie dożylnym, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, po podaniu topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez 6 cykli lub do wystąpienia progresji choroby.

#### *Kolejne dawki*

Nie należy ponownie podawać topotekanu do czasu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo podanie topotekanu z innymi produktami leczniczymi (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli zdecydowano o zmniejszeniu dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż  $0,5 \times 10^9/l$ ), trwającą 7 dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub zakażeniem, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 20 % do 0,6 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podczas kolejnych cykli terapii (lub jeżeli zachodzi taka konieczność, zmniejszyć kolejną dawkę do 0,45 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeżeli liczba płytek krwi zmniejszy się do mniej niż  $25 \times 10^9/l$ .

### *Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek*

#### *Monoterapia (rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca)*

Brak wystarczających danych, pozwalających na określenie zasad doboru dawki topotekanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka topotekanu w monoterapii raka jajnika lub drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 20 do 39 ml/min. wynosi 0,75 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 kolejnych dni.

#### *Terapia skojarzona (rak szyjki macicy)*

Podczas badań klinicznych, w których terapię topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło ≤ 1,5 mg/dl. Jeśli podczas terapii topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną stężenie kreatyniny w surowicy przekroczy wartość 1,5 mg/dl, zaleca się sprawdzenie pełnej informacji dotyczącej cisplatyny, w odniesieniu do zmniejszenia dawki i (lub) kontynuacji terapii. W przypadku zaprzestania podawania cisplatyny należy mieć na uwadze, że nie ma wystarczających danych, dotyczących kontynuacji monoterapii topotekaniem u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

#### *Dzieci i młodzież*

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone, dlatego nie jest możliwe określenie zaleceń odnośnie stosowania produktu leczniczego Topotecan Kabi u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2.).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Topotecan Kabi jest przeciwwskazany u:

- pacjentów u których w wywiadzie występowała ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjentek karmiących piersią (patrz punkt 4.6),
- pacjentów u których występuje ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego cyklu, potwierdzone początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) liczbą płytek krwi < 100 x 10<sup>9</sup>/l.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Hematologiczne objawy toksyczne są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi w tym liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może spowodować ciężką mielosupresję. U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki mielosupresji prowadzącej do posocznicy oraz przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może powodować zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii. W trakcie badań klinicznych topotekanu zgłaszano zgony na skutek zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii.

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.8). Czynnikiem ryzyka są: wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w wywiadzie, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie, stosowanie pneumotoksycznych produktów leczniczych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego, wskazujących

na rozwój śródmiąższowej choroby płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie), a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekaniem.

Leczenie topotekaniem i topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy o tym pamiętać, np. gdy rozważa się rozpoczęcie leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia związanego z obecnością guza.

Zgodnie z przewidywaniami, pacjenci w złym stanie ogólnym (PS>1) słabiej reagują na leczenie i zwiększa się u nich częstość występowania powikłań takich jak gorączka, zakażenia i posocznica (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia bardzo ważna jest systematyczna ocena stanu ogólnego pacjenta w celu oceny, czy nie pogorszył się on do PS=3.

Doświadczenia dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wywołanym marskością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy  $\geq 10$  mg/dl) są niewystarczające. Topotekan nie jest zalecany do stosowania w tych grupach pacjentów.

W małej grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano dawkę 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc., podawaną przez 5 dni, co 3 tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak brak jest wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych *in vivo* u ludzi.

Topotekan nie hamuje enzymów cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 5.2). W badaniu populacyjnym jednoczesne podawanie granisetronu, ondansetronu, morfiny lub kortykosteroidów nie wykazało znaczącego wpływu na farmakokinetykę całkowitego topotekanu (postaci czynnej i nieczynnej).

Podczas stosowania skojarzonej chemioterapii z użyciem topotekanu i innych produktów leczniczych, może być konieczne zmniejszenie dawki każdego z produktów leczniczych w celu poprawienia tolerancji leczenia. W trakcie leczenia skojarzonego z produktami leczniczymi zawierającymi związki platyny występuje zmienna interakcja uzależniona od tego, czy produkt zawierający związki platyny jest podawany w dniu 1. czy 5. stosowania topotekanu. Jeżeli cisplatyna lub karboplatyna jest podawana w dniu 1. stosowania topotekanu, to w celu poprawy tolerancji, należy podawać mniejsze dawki obu produktów leczniczych w porównaniu do dawek, które można zastosować w przypadku podawania produktu zawierającego związki platyny w dniu 5. stosowania topotekanu.

Podczas stosowania topotekanu (0,75 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 kolejnych dni) i cisplatyny (60 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniu 1.) w grupie 13 pacjentek z rakiem jajnika, w 5. dniu terapii stwierdzono niewielkie zwiększenie wartości AUC (12 %, n=9) i C<sub>max</sub> (23 %, n=11). Uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało istotne znaczenie kliniczne.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Podobnie jak w przypadku każdej chemioterapii z użyciem cytotoksycznych produktów leczniczych, konieczne jest zalecenie skutecznych metod antykoncepcji, jeśli którykolwiek z partnerów jest leczony topotekaniem.

W badaniach nieklinicznych topotekan wykazywał działanie letalne na zarodek i płód oraz powodował wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może powodować uszkodzenie płodu i dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby unikały zajścia w ciążę podczas leczenia topotekaniem. Jeśli topotekan jest stosowany w czasie ciąży, lub w przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia topotekaniem, pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Stosowanie topotekanu jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Chociaż nie wiadomo, czy topotekan przenika do mleka kobiecego, w przypadku rozpoczęcia leczenia topotekaniem karmienie piersią należy przerwać.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic (patrz punkt 5.3). Jednakże, podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan wykazuje działanie genotoksyczne i nie można wykluczyć jego wpływu na płodność, również u mężczyzn.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy zachować szczególną ostrożność w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli utrzymuje się uczucie osłabienia i zmęczenia.

#### 4.8 Działania niepożądane

W badaniach określających wielkość dawki przeprowadzonych z udziałem 523 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika i 631 pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca stwierdzono, że toksycznością ograniczającą dawkę topotekanu stosowanego w monoterapii jest toksyczność hematologiczna. Toksyczność ta była przewidywalna i odwracalna. Nie stwierdzono kumulowania się toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Profil działań niepożądanych topotekanu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną w badaniach klinicznych dotyczących leczenia raka szyjki macicy jest zgodny z profilem działań niepożądanych topotekanu stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna u pacjentów leczonych topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną jest mniejsza niż podczas monoterapii topotekaniem, lecz większa niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania topotekanu w skojarzeniu z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną i nie są przypisane stosowaniu topotekanu. Pełna lista działań niepożądanych cisplatyny znajduje się w informacji o produkcie leczniczym, z którą należy się zapoznać.

Zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii są przedstawione poniżej.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane w zależności od układu narządów i bezwzględnej częstości występowania (wszystkie zgłoszone zdarzenia). Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), włącznie z pojedynczymi przypadkami i o częstości nieznanej (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>
Bardzo często: zakażenie.
Często: posocznica.
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>
Bardzo często: gorączka neutropeniczna, neutropenia (patrz zaburzenia żołądka i jelit), małopłytkowość (trombocytopenia), niedokrwistość, leukopenia.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>
Często: reakcje nadwrażliwości, włącznie z wysypką.

Rzadko:	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często: brak łaknienia (który może być ciężki).	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko:	śródmiażdżowa choroba płuc.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często: nudności, wymioty i biegunka (z których wszystkie mogą być ciężkie), zaparcia, bóle brzucha* i zapalenie błon śluzowych. *Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano, jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4).	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często:	hiperbilirubinemia.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często: łysienie.	
Często:	świąd.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często: gorączka, osłabienie, zmęczenie.	
Często:	złe samopoczucie.
Bardzo rzadko: wynaczynienie*. *Wynaczynienie było zgłaszane bardzo rzadko, miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj specyficznego leczenia.	

Działania niepożądane opisane powyżej mogą występować z większą częstością u pacjentów w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych, uznanych za związane lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu.

### Hematologiczne

**Neutropenia:** Ciężką neutropenię (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) podczas pierwszego cyklu obserwowano u 55 % pacjentów, a trwającą  $\geq 7$  dni u 20 % pacjentów, ogółem u 77 % pacjentów (39 % cykli). Gorączka lub zakażenie towarzyszące ciężkiej neutropenii występowały u 16 % pacjentów podczas pierwszego cyklu, a ogólnie u 23 % pacjentów (6 % cykli). Średni czas do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniósł 9 dni, a średni czas trwania 7 dni. Ciężką neutropenię trwającą więcej niż 7 dni obserwowano w 11 % wszystkich cykli. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych (uwzględniając tych z ciężką neutropenią, jak i tych, u których ona nie wystąpiła) u 11 % (4 % cykli) wystąpiła gorączka, a w 26 % (9 % cykli) wystąpiło zakażenie. Ponadto, u 5 % wszystkich leczonych pacjentów (1 % cykli) wystąpiła posocznica (patrz punkt 4.4).

**Małopłytkowość:** Ciężką małopłytkowość (liczba płytek  $< 25 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % cykli); umiarkowaną (liczba płytek od 25 do  $50 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25 % pacjentów (15 % cykli). Średni czas do wystąpienia ciężkiej trombocytopenii wynosił 15 dni, średni czas trwania 5 dni. Masa płytkowa podana była w 4 % cykli. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z trombocytopenią, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były rzadkie.

**Niedokrwistość:** Umiarkowaną niedokrwistość do ciężkiej ( $Hb \leq 8$  g/dl) obserwowano u 37 % pacjentów (14 % cykli). Masę erytrocytarną otrzymało 52 % pacjentów (21 % cykli).

## Niehematologiczne

Częstymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności (52 %), wymioty (32 %), biegunka (18 %), zaparcie (9 %) i zapalenie błon śluzowych (15 %). Częstość występowania ciężkich (3 lub 4 stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenie błon śluzowych wyniosła odpowiednio 4, 3, 2, i 1 %.

Łagodny ból brzucha odnotowano u 4 % pacjentów.

Zmęczenie obserwowano u około 25 % pacjentów, a osłabienie u 16 % pacjentów otrzymujących topotekan. Częstość występowania ciężkiego (3 lub 4 stopień) zmęczenia i osłabienia wyniosła odpowiednio 3 % i 3 %.

Całkowite lub wyraźne wyłysienie obserwowano u 30 % pacjentów, a częściowe wyłysienie u 15 % pacjentów.

Inne ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów, opisywane jako związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem topotekaniem, to brak łaknienia (12 %), złe samopoczucie (3 %) i hiperbilirubinemia (1 %).

Reakcje nadwrażliwości obejmujące wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne opisywane były rzadko. W badaniach klinicznych wysypka była opisywana u 4 % pacjentów, a świąd u 1,5 % pacjentów.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania topotekanu. Podstawowym przewidywanym powikłaniem przedawkowania może być zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX17.

Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy-I-enzymu uczestniczącego w replikacji DNA poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widełkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I poprzez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoizomerazy-I przez topotekan jest wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem w komórce.

#### *Nawrotowy rak jajnika*

W badaniach klinicznych porównujących topotekan i paklitaksel u pacjentek leczonych wcześniej z powodu raka jajnika chemioterapią z użyciem platyny (odpowiednio n = 112 i 114) odsetek reakcji na leczenie (95 % CI) wyniósł 20,5 % (13 %, 28 %) w porównaniu do 14 % (8 %, 20 %), a średni czas do progresji choroby wyniósł 19 tygodni w porównaniu do 15 tygodni (współczynnik ryzyka 0,7 [0,6, 1]) odpowiednio dla topotekanu i paklitakselu. Średni okres przeżycia wyniósł 62 tygodnie dla topotekanu i 53 tygodnie dla paklitakselu (współczynnik ryzyka 0,9 [0,6, 1,3]).

Odsetek reakcji na leczenie w całym programie leczenia raka jajnika (n = 392, wszystkie pacjentki leczone wcześniej cisplatiną lub cisplatiną z paklitakselem) wyniósł 16 %. Średni czas do wystąpienia reakcji w badaniach klinicznych wyniósł 7,6 - 11,6 tygodni. U pacjentek opornych na leczenie lub

u których wystąpiła wznowa w ciągu 3 miesięcy po leczeniu cisplatyną (n = 186), odsetek odpowiedzi wyniósł 10 %.

Dane te należy oceniać w odniesieniu do całościowego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego, a przede wszystkim toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.8).

Dodatkową retrospektywną analizą objęto 523 pacjentki, u których wystąpiła wznowa raka jajnika. Ogółem obserwowano 87 całkowitych lub częściowych reakcji na leczenie, spośród których 13 wystąpiło podczas 5. i 6. cyklu, a 3 wystąpiły później. Spośród pacjentek, które otrzymały więcej niż 6 cykli chemioterapii, 91 % ukończyło badanie zgodnie z planem lub było leczonych do czasu progresji choroby, tylko u 3 % przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych.

#### *Nawrotowy rak drobnokomórkowy płuca*

W badaniu III fazy oceniano skuteczność leczenia topotekaniem podawanym doustnie i stosowanej jednocześnie najlepszej terapii wspomagającej (ang. Best Supportive Care, BSC) (n = 71) w porównaniu do stosowania jedynie BSC (n = 70), u pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu pierwszego rzutu [średni czas do nawrotu od leczenia pierwszego rzutu]: 84 dni w grupie pacjentów otrzymujących doustnie topotekan + BSC, 90 dni w grupie BSC, u których ponowne leczenie chemioterapią stosowaną dożylnie uznano za nieodpowiednie. W grupie pacjentów, u których stosowano topotekan doustnie + BSC stwierdzono statystycznie istotną poprawę w zakresie czasu przeżycia (ang. overall survival) w porównaniu do grupy BSC (test log-rank p = 0,0104). Nieskorygowany współczynnik ryzyka w grupie pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC w porównaniu do grupy BSC wynosił 0,64 (95% CI: 0,45 - 0,9). Średni czas przeżycia w grupie pacjentów leczonych topotekaniem + BSC wyniósł 25,9 tygodni (95 % CI: 18,3 - 36,1), w porównaniu z grupą pacjentów, u których stosowano jedynie BSC, 13,9 tygodni (95 % CI: 11,1 - 18,6) (p = 0,0104).

Samodzielne rejestrowanie objawów dokonywane przez pacjentów w grupie bez zaślepienia, uwidoczniło zgodną tendencję w zakresie złagodzenia objawów u pacjentów otrzymujących topotekan doustnie + BSC.

Przeprowadzono jedno badanie fazy 2. (badanie 065) i jedno badanie fazy 3. (badanie 396) oceniające skuteczność topotekanu podawanego doustnie w porównaniu do topotekanu podawanego dożylnie u pacjentów z nawrotem choroby  $\geq 90$  dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów w grupie bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, w obydwu badaniach wykazano, że zarówno doustne jak i dożylne stosowanie topotekanu związane było z podobnym zmniejszeniem nasilenia objawów u pacjentów z wrażliwym na topotekan rakiem drobnokomórkowym płuca.

**Tabela 1. Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia, odsetka odpowiedzi na leczenie i czasu do progresji u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca (SCLC) leczonych topotekaniem podawanym doustnie lub dożylnie.**

	Badanie 065		Badanie 396	
	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Mediana czasu przeżycia (tygodnie)</b>	32,3	25,1	33	35
(95 % CI)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33)	(29,1; 42,4)	(31; 37,1)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
<b>Odsetek</b>	23,1	14,8	18,3	21,9

<b>reakcji na leczenie (%)</b>				
(95 % CI)	(11,6; 34,5)	(5,3; 24,3)	(12,2; 24,4)	(15,3; 28,5)
<b>Różnica w odsetku reakcji na leczenie (95 % CI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Mediana czasu do progresji (tygodnie)</b>	14,9	13,1	11,9	14,6
(95 % CI)	(8,3; 21,3)	(11,6; 18,3)	(9,7; 14,1)	(13,3; 18,9)
<b>Współczynnik ryzyka (95 % CI)</b>	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = Całkowita liczba leczonych pacjentów.

CI = Przedział ufności.

W kolejnym randomizowanym badaniu III fazy, porównującym skuteczność topotekanu podawanego dożylnie z cyklofosfamidem, produktem leczniczym Adriamycyn (doksorubicyną) i winkrystyną (CAV) u pacjentów z nawrotowym, wrażliwym na chemioterapię drobnokomórkowym rakiem płuca (SCLC), całkowity odsetek reakcji na leczenie wyniósł 24,3 % w grupie topotekanu w porównaniu do 18,3 % w grupie CAV. Średni czas do progresji był podobny w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodni i 12,3 tygodni). Średni czas przeżycia w obu grupach wyniósł odpowiednio 25 i 24,7 tygodni. Współczynnik ryzyka dla przeżycia grup pacjentów po podaniu dożylnym topotekanu względem CAV wyniósł 1,04 (95 % CI: 0,78 - 1,40).

Łączny odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem w badaniach u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, wrażliwym na chemioterapię pierwszego rzutu [n = 480] wyniósł 20,2 %. Mediana czasu przeżycia wyniosła 30,3 tygodnia (95 % CI: 27,6 - 33,4).

W populacji pacjentów z opornym na leczenie SCLC (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem wynosił 4 %.

#### *Rak szyjki macicy*

Podczas randomizowanego badania porównawczego III fazy, prowadzonego przez Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), porównywano wyniki terapii topotekaniem z cisplatyną (n = 147) z samą cisplatyną (n = 146) u pacjentek z histologicznie potwierdzonym przetrwałym, nawrotowym, lub będącym w stadium zaawansowania IVB raku szyjki macicy, którego leczenie chirurgiczne i (lub) radioterapią uznano za niewłaściwe. Po korekcie analiz dokonanych w trakcie badania okazało się, że leczenie topotekaniem z cisplatyną w sposób istotny statystycznie poprawia ogólne przeżycie, w porównaniu z monoterapią cisplatyną (log-rank, p = 0,033).

#### **Wyniki badania GOG-0179**

<b>Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat - ITT)</b>		
	<b>Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> pc. dz. 1. q21</b>	<b>Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> pc. dz. 1 + Topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> pc. dz. 1, 2, 3 q21</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n= 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediana (95 % C.I.)	6,5 (5,8 - 8,8)	9,4 (7,9 - 11,9)
Współczynnik ryzyka (95 % C.I.)	0,76 (0,59 - 0,98)	
Log rank test; wartość p	0,033	

<b>Pacjentki nieleczone wcześniej cisplatyną i radioterapią</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan/Cisplatyna</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediana (95 % C.I.)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
Współczynnik ryzyka (95 % C.I.)	0,51 (0,31 - 0,82)	
<b>Pacjentki leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan/Cisplatyna</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n= 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediana (95 % C.I.)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
Współczynnik ryzyka (95 % C.I.)	0,85 (0,59 - 1,21)	

U pacjentek z nawrotem w okresie do 180 dni (n = 39) po leczeniu cisplatyną i radioterapią, mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 4,6 miesiąca (95 % CI: 2,6 - 6,1), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 4,5 miesiąca (95 % CI: 2,9 - 9,6) z współczynnikiem ryzyka 1,15 (0,59, 2,23). U pacjentek z nawrotem po upływie 180 dni (n = 102) mediana przeżycia w grupie topotekanu z cisplatyną wynosiła 9,9 miesiąca (95 % CI: 7 - 12,6), zaś w grupie cisplatyny wynosiła 6,3 miesiąca (95 % CI: 4,9 - 9,5) z współczynnikiem ryzyka 0,75 (0,49, 1,16).

### *Dzieci i młodzież*

Topotekan oceniano również w populacji dzieci i młodzieży, jednakże istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Podczas prowadzonego na zasadzie otwartej badania u dzieci (n = 108, zakres wiekowy: od niemowlęctwa do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi nowotworami o charakterze litych guzów, podawano topotekan w dawce początkowej 2 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzonej reakcji na leczenie. Do leczonych w ten sposób nowotworów zaliczono mięsaka Ewinga/ prymitywny guz neurektodermalny (PNET), nerwiaka płodowego (neuroblastoma), kostniaka zarodkowego (osteoblastoma) i mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (rhabdomyosarcoma). Działanie przeciwnowotworowe produktu leczniczego wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym (neuroblastoma). Toksyczności topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u pacjentów dorosłych. W omawianym badaniu 46 pacjentów (43 %) otrzymywało G-CSF w czasie 192 cykli terapii (42,1 %), u 65 pacjentów (60 %) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 cykli terapii (30,5 %), zaś u 50 pacjentów (46 %) przetaczano koncentrat płytkowy w czasie 159 cykli terapii (34,9 %). Na podstawie danych dotyczących mielosupresji, będącej działaniem toksycznym ograniczającym wielkość możliwej do zastosowania dawki, ocenianej podczas badania farmakokinetycznego u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi ustalono, że maksymalna tolerowana dawka produktu leczniczego (MTD) wynosi 2 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podczas stosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę bez stosowania G-CFS (patrz punkt 5.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach 0,5 do 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30 minutowym wlewie, codziennie przez 5 dni, topotekan wykazywał wysoki klirens osoczowy 62 l/h (SD 22) odpowiadający w przybliżeniu 2/3 przepływu wątrobowego. Topotekan wykazywał również dużą objętość dystrybucji, około 132 l (SD 57) i stosunkowo krótki okres półtrwania 2 do 3 godzin. Porównanie parametrów farmakokinetycznych nie wykazało żadnych zmian w farmakokinetyce podczas podawania topotekanu przez 5 dni. Pole pod krzywą zwiększało się proporcjonalnie do zwiększania się dawki. Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych kumulacja topotekanu jest niewielka lub nie następuje. Nie stwierdzono również zmiany farmakokinetyki topotekanu po podaniu wielokrotnym. W badaniach nieklinicznych wykazano, że wiązanie topotekanu z białkami osocza jest małe (35 %), a dystrybucja pomiędzy komórkami krwi i osoczem jest prawie jednorodna.

Wydalanie topotekanu było tylko częściowo badane u ludzi. Głównym mechanizmem eliminacji jest hydroliza pierścienia laktonowego do pochodnej karboksylowej o otwartym pierścieniu.

Metabolizm stanowi mniej niż 10 % eliminacji topotekanu. Obecność N-demetylowej pochodnej, której aktywność wykazana w badaniach na komórkach jest podobna lub mniejsza od związku macierzystego, stwierdzana była w moczu, osoczu i kale. Stosunek wielkości pola powierzchni pod krzywą metabolitu do związku macierzystego był mniejszy niż 10 % zarówno dla całkowitego topotekanu jak i laktonu. Zarówno metabolit O-glukuronidacji topotekanu jak i N-demetylowa pochodna topotekanu zostały wykryte w moczu.

Całkowity odzysk lekopochodnego materiału po podaniu pięciu dobowych dawek topotekanu wynosił 71 do 76 % dawki podanej dożylnie. Około 51 % było wydalone w moczu jako całkowity topotekan, a 3 % jako N-demetylowa pochodna topotekanu. Wydalenie całkowitego topotekanu z kałem wynosiło 18 %, natomiast 1,7 % stanowiła pochodna N-demetylowa topotekanu. Ogólnie, N-demetylowa pochodna topotekanu stanowiła średnio mniej niż 7 % (zakres 4 do 9 %) całkowitego materiału lekopochodnego wykrywanego w moczu i kale. O-glukuronid topotekanu i N-demetyl-O-glukuronid topotekanu w moczu stanowiły mniej niż 2 %.

Badania prowadzone *in vitro* na mikrosomach wątroby człowieka wykazały powstawanie niewielkiej ilości pochodnej N-demetylowej topotekanu. *In vitro* topotekan nie hamuje ani ludzkich enzymów cytochromu P-450 takich, jak: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A lub CYP4A, ani ludzkich enzymów cytoplazmatycznych takich jak dihydropyrimidyna czy oksydaza ksantynowa.

Podczas stosowania w skojarzeniu z cisplatyną (cisplatyna w dniu 1., topotekan w dniach od 1 do 5), klirens topotekanu w dniu 5., w porównaniu z dniem 1. był zmniejszony (19,1 l/h/m<sup>2</sup> pc. w porównaniu do 21,3 l/h/m<sup>2</sup> pc. [n = 9]) (patrz punkt 4.5).

Wartości klirensu osoczkowego u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenia bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10 mg/dl) były zmniejszone do około 67 % wartości w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów. Okres półtrwania topotekanu był zwiększony o około 30 %, ale nie obserwowano zmian w objętości dystrybucji. Osoczowy klirens całkowitego topotekanu (postaci czynnej i nieczynnej) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby był zmniejszony tylko o około 10 % w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów.

Wartość klirensu osoczkowego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 41 - 60 ml/min.) zmniejszała się do około 67 % w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów. Objętość dystrybucji była nieznacznie zmniejszona, a okres półtrwania zwiększał się o 14 %. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek osoczowy klirens topotekanu był zmniejszony do 34 % wartości w grupie kontrolnej pacjentów. Średni okres półtrwania zwiększał się z 1,9 do 4,9 godzin.

W badaniu populacyjnym czynniki takie, jak wiek, masa ciała i wodobrzusze nie miały istotnego wpływu na klirens całkowitego topotekanu (w postaci czynnej i nieczynnej).

### *Dzieci i młodzież*

Właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego w 30-minutowym wlewie przez 5 dni oceniano podczas dwóch badań. W jednym z tych badań stosowano dawki od 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc. do 2,4 mg/m<sup>2</sup> pc. u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat; n = 18), młodzieży (w wieku od 12 do 16 lat; n = 9) oraz u młodych osób dorosłych (w wieku od 16 do 21 lat; n = 9) z opornymi na leczenie guzami litymi. W drugim badaniu stosowano dawki od 2 mg/m<sup>2</sup> pc. do 5,2 mg/m<sup>2</sup> pc. u dzieci (n = 8), młodzieży (n = 3) oraz u młodych osób dorosłych (n = 3) z białaczką. W żadnym z tych badań nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce topotekanu u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych z guzami litymi lub białaczką, tym niemniej dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie formułować jednoznaczne wnioski.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wyniku swojego mechanizmu działania, topotekan jest genotoksyczny w stosunku do komórek ssaków (komórki chłoniaka mysiego i ludzkie limfocyty) *in vitro* i mysich komórek szpiku kostnego *in vivo*. Topotekan wykazywał działanie letalne na zarodki i płody, kiedy był podawany szczurom i królikom.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej topotekanu u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani u samców, ani u samic. Jednakże u samic obserwowano jajczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Potencjalne działanie rakotwórcze topotekanu nie było badane.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol  
Kwas winowy  
Kwas solny stężony (do dostosowania pH)  
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

*Nieotwarte fiolki*  
2 lata.

*Roztwory po rozpuszczeniu*

Produkt leczniczy należy użyć natychmiast po rozpuszczeniu, ponieważ nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących.

*Roztwory po rozcieńczeniu*

Stabilność fizykochemiczna produktu leczniczego po rozcieńczeniu do stężenia rekomendowanego dla roztworu do infuzji (patrz punkt 6.6) została wykazana przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C oraz w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produktu nie podano natychmiast, to za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być zwykle dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8 °C nawet, jeśli roztwór został zrekonstruowany i (lub) rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Topotecan Kabi jest pakowany w cylindryczne fiolki o pojemności 6 ml z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy chlorobutyłowej, powlekane fluoropolimerem, z aluminiowym zamknięciem typu *flip-off*.

Topotecan Kabi jest dostępny w pudełkach tekturowych zawierających 1 fiolkę lub 5 fiolek. Każda fiołka może być obciążona folią i może być zapakowana w plastikowy pojemnik.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Zawartość fiolki produktu leczniczego Topotecan Kabi należy zrekonstruować w 4 ml wody do wstrzykiwań. Sporządzony roztwór jest barwy żółtej do żółtozielonej i zawiera 1 mg topotecanu w 1 ml.

Następnie odpowiednią ilość sporządzonego roztworu należy rozcieńczyć 0,9 % roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych lub 5 % roztworem glukozy do infuzji dożylnych, aby końcowe stężenie produktu było od 0,01 do 0,5 miligramów na ml.

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego użytkowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych:

- Personel powinien być przeszkolony w przygotowywaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rozpuszczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do odpadów wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Płynne odpady mogą być spłukane dużą ilością wody.
- W razie przypadkowego kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami należy natychmiast przemyć obficie ilością wody.

Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszystkie materiały, które użyte do jego rozpuszczenia, rozcieńczenia i podania muszą zostać zniszczone zgodnie ze standardowymi procedurami obowiązującymi w szpitalu względem czynników cytotoksycznych, z uwzględnieniem obowiązujących przepisów prawa w zakresie utylizacji niebezpiecznych odpadów.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Fresenius Kabi Oncology Plc.  
Lion Court, Farnham Road  
Bordon, Hampshire GU35 0NF  
Wielka Brytania

#### **8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18580

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

19. 08. 2011.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

19. 08. 2011.