

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg topotekanu (*Topotecanum*) w postaci chlorowodorku.

Jedna fiolka 1 ml zawiera 1 mg topotekanu (1 mg/1 ml).

Jedna fiolka 3 ml zawiera 3 mg topotekanu (1 mg/1 ml).

Jedna fiolka 4 ml zawiera 4 mg topotekanu (1 mg/1 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Jasnożółty roztwór.

pH 2,0 – 2,5

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Topotekan stosowany w monoterapii jest wskazany w leczeniu:

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

Topotekan w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu 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 prowadzeniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Jeśli stosowana jest terapia skojarzona z cisplatyną, konieczne jest zapoznanie się z treścią pełnej informacji o cisplatynie.

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

Produkt Topotekan-Ebewe musi być rozcieńczony przed użyciem (patrz punkt 6.6).

#### *Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca*

##### *Dawka początkowa*

Zalecaną dawką topotekanu jest 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawane codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej przez pięć kolejnych dni co 3 tygodnie, licząc od pierwszego dnia cyklu. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane, można je kontynuować do czasu progresji choroby (patrz punkty 4.8 i 5.1).

##### *Kolejne dawki*

Topotekanu nie należy ponownie podawać do momentu, gdy liczba neutrofilów 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 przetoczeniu krwi, jeśli jest konieczne).

Standardową praktyką w onkologii w leczeniu neutropenii jest albo podawanie topotekanu z innymi produktami leczniczymi (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki w celu utrzymania liczby neutrofilów.

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki w leczeniu pacjentów z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) trwającą 7 dni lub dłużej, lub z ciężką neutropenią z gorączką lub zakażeniem, bądź pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, dawkę należy zmniejszyć o 0,25 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę do 1,25 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (lub, jeśli to konieczne, zmniejszyć kolejną dawkę do 1,0 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeśli liczba płytek zmniejsza się poniżej  $25 \times 10^9/l$ . W badaniach klinicznych podawanie topotekanu przerywano, jeśli dawka została zmniejszona do 1,0 mg/m<sup>2</sup> pc. i konieczne było dalsze jej zmniejszanie z powodu działań niepożądanych.

#### *Rak szyjki macicy*

##### *Dawka początkowa*

Zalecana dawka topotekanu wynosi 0,75 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, podawana codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podaje się w infuzji dożylniej w dniu 1., po podaniu topotekanu. Ten schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez 6 cykli lub do wystąpienia postępu choroby.

##### *Kolejne dawki*

Topotekanu nie należy podawać ponownie do momentu, gdy liczba neutrofilów nie wyniesie  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$  a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po przetoczeniu krwi, jeśli jest konieczne).

Standardową praktyką w onkologii w leczeniu neutropenii jest albo podawanie topotekanu z innymi produktami leczniczymi (np. G-CSF), albo zmniejszeniu dawki w celu utrzymania liczby neutrofilów.

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki w leczeniu pacjentów z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) trwającą 7 dni lub dłużej, lub z ciężką neutropenią z gorączką lub zakażeniem, bądź pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, dawkę w następnych cyklach należy zmniejszyć o 20%, do 0,60 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (lub, jeśli to konieczne, zmniejszyć kolejną dawkę do 0,45 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeśli liczba płytek zmniejszy się poniżej  $25 \times 10^9/l$ .

#### *Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami 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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek dawkę topotekanu należy zmniejszyć. 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.

#### *Leczenie skojarzone (rak szyjki macicy)*

Podczas badań klinicznych, w których terapię skojarzoną topotekanem i cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło  $\leq 1,5$  mg/dl. Jeśli podczas leczenia skojarzonego topotekanem i cisplatyną stężenie kreatyniny przekroczy wartość 1,5 mg/dl, zaleca się sprawdzenie pełnej informacji dotyczącej cisplatyny w odniesieniu do zmniejszenia dawki i (lub) kontynuacji terapii.

Brak wystarczających danych dotyczących kontynuacji monoterapii topotekanem u pacjentek z rakiem szyjki macicy po przerwaniu podawania cisplatyny.

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie można sformułować zaleceń dotyczących stosowania topotekanu u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Topotekan jest przeciwwskazany u osób:

- z ciężką nadwrażliwością na topotekan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie;
- karmiących piersią (patrz punkt 4.6)
- z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego cyklu, z liczbą neutrofilów  $< 1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczbą płytek krwi  $< 100 \times 10^9/l$ .

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

Działanie toksyczne na krew i układ krwiotwórczy zależy od dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2).

Tak, jak inne produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym, topotekan może powodować ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego. U pacjentów leczonych topotekanem notowano zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące do posocznicy i spowodowanych nią zgonów (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może spowodować zapalenie jelita grubego. W badaniach klinicznych topotekanu zgłaszano zgony na skutek zapalenia jelita w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość neutropenicznego zapalenia jelita grubego.

W związku ze stosowaniem topotekanu notowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Do czynników ryzyka należą śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, zwłóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące i stosowanie leków o działaniu toksycznym na płuca i (lub) czynników pobudzających wzrost kolonii makrofagów. Należy obserwować pacjentów, czy nie występują u nich objawy wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc (tj. kaszel, gorączka, duszność i (lub) hipoksja). W razie potwierdzenia nowego rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc podawanie topotekanu należy przerwać.

Leczenie topotekanem i topotekanem z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy to uwzględnić, 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 powikłań, takich jak gorączka, zakażenie i posocznica (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia ważna jest systematyczna ocena stanu ogólnego pacjenta w celu upewnienia się, że nie pogorszył się on do PS=3.

Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<20$  ml/min) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wywołanymi marskością (stężenie bilirubiny w surowicy krwi  $\geq 10$  mg/dl). Nie zaleca się stosowania topotekanu w tych grupach pacjentów.

Małej liczbie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy od 1,5 do 10 mg/dl) podawano topotekan w dawce  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  przez 5 dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów.

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

Nie przeprowadzano 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 wpływało znacząco na właściwości farmakokinetyczne całkowitego topotekanu (postaci czynnej i nieczynnej).

Podczas stosowania topotekanu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami może być konieczne zmniejszenie dawek poszczególnych produktów leczniczych w celu poprawienia tolerancji leczenia. Jednak podczas leczenia skojarzonego z preparatami platyny występuje zmienna interakcja zależna od tego, czy preparat platyny jest podawany w 1., czy w 5. dniu stosowania topotekanu. Jeśli cisplatynę lub karboplatinę podaje się w 1. dniu stosowania topotekanu, to w celu poprawy tolerancji należy podawać oba leki w dawkach mniejszych niż dawki, które można zastosować w przypadku podawania preparatu platyny w 5. dniu stosowania topotekanu.

Jeśli topotekan ( $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatynę ( $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  w 1. dobie) podawano 13 pacjentkom z rakiem jajnika, w 5. dobie leczenia stwierdzano nieznaczne zwiększenie wartości AUC (12%,  $n=9$ ) oraz  $C_{\max}$  (23%,  $n=11$ ). Uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało znaczenie kliniczne.

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

Tak jak w przypadku każdej chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych, należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, jeśli jedno z partnerów jest leczone topotekaniem.

W badaniach nieklinicznych wykazano, że topotekan ma działanie letalne na zarodek i płód oraz powoduje wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). Tak jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan może powodować uszkodzenie płodu, dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby podczas leczenia topotekaniem unikały zajścia w ciążę. Jeśli topotekan jest stosowany podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia topotekaniem, konieczne jest ostrzeżenie pacjentki o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

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

W badaniach toksycznego wpływu na rozród u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3). Jednak podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, topotekan ma działanie genotoksyczne i nie można wykluczyć jego wpływu na płodność, w tym na płodność osobników płci męskiej.

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

Nie badano wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli jednak u pacjenta utrzymuje się uczucie zmęczenia i osłabienie, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 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 objawów 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 tego leku 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 podawania topotekanu w skojarzeniu z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną; działania te nie wiążą się ze stosowaniem topotekanu. Należy zapoznać się z informacją o leku w celu poznania pełnej listy działań niepożądanych cisplatyny.

Niżej przedstawiono zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz bezwzględną częstością (wszystkie zgłoszone zdarzenia).

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| Częstości określono następująco:                                          |
| Bardzo często ( $\geq 1/10$ )                                             |
| Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )                                       |
| Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )                             |
| Rzadko ( $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$ )                                 |
| Bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ )                                           |
| Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |

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

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Bardzo często: gorączka neutropeniczna, neutropenia (patrz „Zaburzenia żołądka i jelit”), małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Rzadko: śródmiąższowa choroba płuc

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: nudności, wymioty i biegunka (wszystkie mogą być ciężkie), zaparcie, ból brzucha\* i zapalenie błon śluzowych

\* jako powikłanie neutropenii wywołanej przez topotekan notowano neutropeniczne zapalenie jelita grubego, w tym przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo często: łysienie

Często: świąd

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo często: jadłowstręt (może być ciężki)

### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Bardzo często: zakażenie

Często: posocznica

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Bardzo często: gorączka, osłabienie, zmęczenie

Często: złe samopoczucie

Bardzo rzadko: wynaczynienie\*

\* wynaczynienie notowano bardzo rzadko; reakcje były lekkie i na ogół nie wymagały szczególnego leczenia.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Często: reakcja nadwrażliwości, w tym wysypka

Rzadko: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Często: hiperbilirubinemia

Częstość zdarzeń niepożądanych wymienionych wyżej może być większa u pacjentów w złym stanie ogólnym (patrz punkt 4.4).

Częstości hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych wymienionych niżej określono na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych, uznanych za związane i (lub) prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu.

#### **Działania hematologiczne**

*Neutropenia:* Ciężką neutropenię (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ) podczas pierwszego cyklu terapii 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). Mediana czasu do wystąpienia ciężkiej neutropenii wynosiła 9 dni, a mediana czasu jej trwania 7 dni. Ciężka neutropenia trwała dłużej niż 7 dni w 11% wszystkich cykli leczenia. Wśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych (zarówno tych, u których wystąpiła ciężka neutropenia, jak i tych, u których ona nie wystąpiła) u 11% pacjentów (4% cykli) wystąpiła gorączka, a u 26% (9% cykli) wystąpiło zakażenie. Ponadto u 5% wszystkich leczonych pacjentów (1% cykli) rozwinęła się posocznica (patrz punkt 4.4).

*Małopłytkowość:* Ciężką małopłytkowość (liczba płytek mniejsza niż  $25 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25% pacjentów (8% cykli), umiarkowaną (liczba płytek 25 do  $50 \times 10^9/l$ ) u 25% pacjentów (15% cykli). Mediana czasu do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wyniosła 15 dni, a mediana czasu jej trwania 5 dni. Przetoczenia płytek zastosowano w 4% cykli. Niezbyt często zgłaszano znaczące następstwa małopłytkowości, w tym zgony z powodu krwawienia związanego z obecnością guza.

*Niedokrwistość:* Umiarkowaną do ciężkiej ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) obserwowano u 37% pacjentów (14% cykli). Masę erytrocytną otrzymało 52% pacjentów (21% cykli).

#### **Działania niehematologiczne**

Często zgłaszanymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności (52%), wymioty (32%) i biegunka (18%), zaparcie (9%) i zapalenie błon śluzowych (15%). Częstość ciężkich (3. lub 4. stopnia) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia błon śluzowych wyniosła odpowiednio 4, 3, 2, i 1%.

Lekkie bóle brzucha notowano u 4% pacjentów.

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

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

Innymi ciężkimi objawami niepożądanymi występującymi u pacjentów, opisywanymi jako związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem topotekanem, były anoreksja (12%), złe samopoczucie (3%) i hiperbilirubinemia (1%).

Rzadko opisywano reakcje nadwrażliwości obejmujące wysypkę, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych wysypkę opisywano u 4% pacjentów, a świąd u 1,5% pacjentów.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania topotekanu. Głównymi przewidywanymi powikłaniami przedawkowania mogą 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 przez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I przez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, stanowiącego etap pośredni w procesie katalitycznym. Następstwem hamowania topoizomerazy-I przez topotekan w komórce jest wywoływanie pęknięć pojedynczych nici DNA związanego z białkiem.

##### *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 z 14% (8%, 20%), a mediana czasu do progresji wyniosła 19 tygodni w porównaniu z 15 tygodniami (współczynnik ryzyka 0,7 [0,6, 1,0]) odpowiednio dla topotekanu i paklitakselu. Mediana okresu przeżycia wyniosła 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 cisplatyną lub cisplatyną z paklitakselem) wynosił 16%. Mediana czasu do wystąpienia reakcji w badaniach klinicznych wyniosła 7,6 do 11,6 tygodni. U pacjentek opornych na leczenie lub u których wystąpiła wznova w ciągu 3 miesięcy po leczeniu cisplatyną (n=186), odsetek odpowiedzi wyniósł 10%.

Dane te należy oceniać w kontekście ogólnego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego, a zwłaszcza toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.8).

Dodatkową retrospektywną analizą objęto 523 pacjentki, u których wystąpiła wznova 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, a tylko u 3% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych.

Badanie III fazy porównywało działanie doustnego topotekanu i stosowanego jednocześnie najlepszego leczenia objawowego (ang. Best Supportive Care, BSC) [n=71] z samym BSC [n=70] u pacjentów z nawrotem po leczeniu pierwszego rzutu [mediana czasu do progresji po leczeniu pierwszego rzutu: 84 dni w grupie doustnego topotekanu + BSC, 90 dni w grupie BSC] i u których ponowne zastosowanie chemioterapii podawanej dożylnie uznano za niewłaściwe. W grupie otrzymującej doustny topotekan plus BSC stwierdzono statystycznie znaczącą poprawę całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z grupą, u której stosowano samo BSC (logarytmiczny test rang  $p=0,0104$ ). Nieskorygowany wskaźnik ryzyka w grupie otrzymującej doustnie topotekan plus BSC wobec grupy samego BSC wynosił 0,64 (95% CI: 0,45-0,90). Mediana przeżycia pacjentów leczonych topotekaniem plus BSC wyniosła 25,9 tygodnia [95% CI: 18,3-31,6] w porównaniu z 13,9 tygodnia [95% CI: 11,1-18,6] w grupie samego BSC [ $p=0,0104$ ].

Samodzielne rejestrowanie objawów dokonywane przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, uwidocznilo zgodną tendencję w zakresie złagodzenia objawów u pacjentów otrzymujących topotekan doustnie plus BSC.

Przeprowadzono jedno badanie fazy II (badanie 065) i jedno badanie fazy III (badanie 396) w celu oceny skuteczności topotekanu podawanego doustnie w porównaniu z topotekaniem podawanym dożylnie pacjentom z nawrotem choroby  $\geq 90$  dniach od zakończenia jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, w obu 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 i czasu do progresji u pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca 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) (95% CI)</b>    | 32,3<br>(26,3; 40,9)        | 25,1<br>(21,1; 33,0)        | 33,0<br>(29,1; 42,4)        | 35,0<br>(31,0; 37,1)        |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)                          | 0,88 (0,59; 1,31)           |                             | 0,88 (0,7; 1,11)            |                             |
| <b>Odsetek odpowiedzi (%) (95% CI)</b>                | 23,1<br>(11,6; 34,5)        | 14,8<br>(5,3; 24,3)         | 18,3<br>(12,2; 24,4)        | 21,9<br>(15,3; 28,5)        |
| <b>Różnica w odsetku odpowiedzi (95% CI)</b>          | 8,3 (-6,6; 23,1)            |                             | -3,6 (-12,6; 5,5)           |                             |
| <b>Mediana czasu do progresji (tygodnie) (95% CI)</b> | 14,9<br>(8,3; 21,3)         | 13,1<br>(11,6; 18,3)        | 11,9<br>(9,7; 14,1)         | 14,6<br>(13,3; 18,9)        |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)                          | 0,90 (0,60; 1,35)           |                             | 1,21 (0,96; 1,53)           |                             |

N = całkowita liczba leczonych pacjentów

CI = przedział ufności

W innym randomizowanym badaniu III fazy, w który porównywano skuteczność topotekanu podawanego dożylnie z cyklofosfamidem, produktem Adriamycin (doksorubicyną) i winkrystyną (CAV) u pacjentów z nawrotowym, wrażliwym na chemioterapię drobnokomórkowym rakiem płuca, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 24,3% w grupie topotekanu w porównaniu z 18,3% w grupie CAV. Mediana czasu do progresji była podobna w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodnia i 12,3 tygodnia). Mediana czasu przeżycia w obu grupach wyniosła odpowiednio 25,0 i 24,7 tygodnia. Współczynnik ryzyka dla przeżycia pacjentów po podaniu dożylnym topotekanu względem CAV wyniósł 1,04 (95% CI: 0,78-1,40).

Łączny odsetek odpowiedzi na leczenie topotekanem 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 rakiem drobnokomórkowym płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu) odsetek odpowiedzi na leczenie topotekanem wynosił 4,0%.

#### *Rak szyjki macicy*

W randomizowanym badaniu porównawczym III fazy, prowadzonym przez Gynaecological Oncology Group (GOG 0179), porównywano wyniki terapii skojarzonej topotekanem 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 topotekanem z cisplatyną w sposób istotny statystycznie poprawia ogólne przeżycie w porównaniu z monoterapią cisplatyną (test log-rank, p=0,033).

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

| Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat – ITT) |                                                     |                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | Cisplatyna<br>50 mg/m <sup>2</sup> pc. d.1<br>q21 d | Cisplatyna<br>50 mg/m <sup>2</sup> pc. d. 1 +<br>Topotekan<br>0,75 mg/m <sup>2</sup> pc.<br>dx3 q21 d |
| Przeżycie (miesiące)                                                           | (n=146)                                             | (n=147)                                                                                               |
| Mediana (95% CI)                                                               | 6.5 (5.9- 9.9)                                      | 9.4 (7.0- 11.0)                                                                                       |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)                                                   | 0.76 (0.50- 0.99)                                   |                                                                                                       |
| Log-rank test: wartość p                                                       | 0.022                                               |                                                                                                       |
| Pacjentki nieleczone wcześniej cisplatyną                                      |                                                     |                                                                                                       |
|                                                                                | Cisplatyna                                          | Topotekan/Cisplatyna                                                                                  |
| Przeżycie (miesiące)                                                           | (n=46)                                              | (n=44)                                                                                                |
| Mediana (95% CI)                                                               | 9.9 (6.4- 11.5)                                     | 15.7 (11.0- 17.7)                                                                                     |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)                                                   | 0.51 (0.21- 0.92)                                   |                                                                                                       |
| Pacjentki leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią                          |                                                     |                                                                                                       |
|                                                                                | Cisplatyna                                          | Topotekan/Cisplatyna                                                                                  |
| Przeżycie (miesiące)                                                           | (n=72)                                              | (n=60)                                                                                                |
| Mediana (95% CI)                                                               | 5.0 (4.7- 9.9)                                      | 7.0 (5.5- 10.0)                                                                                       |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)                                                   | 0.95 (0.50- 1.21)                                   |                                                                                                       |

U pacjentek z nawrotem w ciągu 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) ze 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) ze współczynnikiem ryzyka 0,75 (0,49; 1,16).

### *Dzieci i młodzież*

Topotekan oceniano również w populacji dzieci i młodzieży, jednak ilość dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania jest ograniczona.

Podczas otwartego badania z udziałem dzieci (n=108, zakres wieku: od niemowlęstwa do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi nowotworami o charakterze litych guzów, topotekan w dawce początkowej 2,0 mg/m<sup>2</sup> pc. podawano w 30-minutowej infuzji przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od uzyskanej reakcji na leczenie. Do leczonych w ten sposób nowotworów zaliczono mięsaka Ewinga/prymitywny guz neurektodermalny, nerwiaka płodowego (neuroblastoma), kostniaka zarodkowego (osteoblastoma) i mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (rhabdomyosarcoma). Działanie przeciwnowotworowe leku wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym. Toksyczność topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi była podobna do stwierdzanej wcześniej u osób dorosłych. W badaniu tym 46 pacjentów (43%) otrzymywało G-CSF w czasie 192 cykli leczenia (42,1%), 65 pacjentom (60%) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 cykli leczenia (30,5 %), zaś 50 pacjentom (46%) przetaczano koncentrat płytkowy w czasie 159 cykli leczenia (34,9%). Na podstawie danych dotyczących ograniczającej wielkość dawki toksyczności w postaci mielosupresji, ocenianej podczas farmakokinetycznego badania u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi, ustalono, że maksymalna tolerowana dawka leku (MTD) wynosi 2,0 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę po zastosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę bez stosowania G-CFS (patrz punkt 5.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Topotekan podawany dożylnie w dawkach od 0,5 do 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowej infuzji codziennie przez 5 dni wykazywał duży klirens osoczowy, który wynosił 62 l/godzinę (SD 22) i odpowiadał około 2/3 przepływu wątrobowego. Topotekan wykazywał również dużą objętość dystrybucji, około 132 l (SD 57) i względnie krótki okres półtrwania (2-3 godziny). Porównanie parametrów farmakokinetycznych nie wykazało żadnych zmian w farmakokinetyce podczas podawania topotekanu przez 5 dni. Pole pod krzywą zwiększało się w przybliżeniu proporcjonalnie do zwiększania dawki. Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych kumulacja topotekanu jest niewielka lub nie następuje. Nie stwierdzono również zmiany farmakokinetyki topotekanu po podaniu wielokrotnym. Badania niekliniczne wskazują, że wiązanie topotekanu z białkami osocza jest małe (35%), a dystrybucja między komórkami krwi i osoczem jest prawie jednorodna.

Eliminację topotekanu badano tylko częściowo u ludzi. Główną drogą eliminacji jest hydroliza pierścienia laktonowego do pochodnej karboksylowej o otwartym pierścieniu.

Metabolizm stanowi <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. Średnia wartość stosunku AUC dla metabolitu do AUC dla związku macierzystego była mniejsza niż 10% zarówno dla całkowitego topotekanu, jak i laktonu. W moczu wykryto obecność O-glukuronidu i pochodnej N-demetylowej topotekanu.

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 jego N-demetylowa pochodna. Wydalenie całkowitego topotekanu z kałem wynosiło 18%, zaś 1,7% stanowiła pochodna N-demetylowa topotekanu. Ogólnie, N-demetylowa pochodna topotekanu stanowiła średnio mniej niż 7% (zakres 4-9%) całkowitego materiału lekopochodnego wykrywanego w moczu i kale. O-glukuronid topotekanu i N-demetylo-O-glukuronid topotekanu w moczu stanowiły mniej niż 2,0%.

Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby człowieka wykazały powstawanie niewielkiej ilości pochodnej N-demetylowej topotekanu. *In vitro* topotekan nie hamuje ludzkich izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A lub CYP4A cytochromu P450, ani ludzkich enzymów cytoplazmatycznych dihydropyrimidyny lub oksydazy ksantynowej.

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

Klirens osoczowy u osób z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10,0 mg/dl) był zmniejszony do około 67% wartości w porównaniu z grupą kontrolną. Okres półtrwania topotekanu wydłużał się o około 30 %, ale nie obserwowano wyraźnych zmian w objętości dystrybucji. U osób z zaburzeniami czynności wątroby osoczowy klirens całkowitego topotekanu (aktywnej i nieaktywnej postaci) był zmniejszony tylko o około 10% w porównaniu z grupą kontrolną.

Klirens osoczowy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) zmniejszał się do około 67% w porównaniu z grupą kontrolną. Objętość dystrybucji była nieznacznie zmniejszona, a okres półtrwania wydłużał się tylko o 14%. U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek osoczowy klirens topotekanu był zmniejszony do 34 % wartości w grupie kontrolnej. Średni okres półtrwania wydłużał się z 1,9 do 4,9 godziny.

W badaniu populacyjnym szereg takich czynników, jak wiek, masa ciała i wodobrzusze nie miały istotnego wpływu na klirens całkowitego topotekanu (w postaci aktywnej i nieaktywnej).

#### *Dzieci i młodzież*

Właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego przez 5 dni w 30-minutowej infuzji oceniano w dwóch badaniach. 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 młodych dorosłych (w wieku od 16 do 21 lat; n=9) z opornymi na leczenie guzami litymi. W drugim badaniu stosowano dawki od 2,0 mg/m<sup>2</sup> pc. do 5,2 mg/m<sup>2</sup> pc. u dzieci (n=8), młodzieży (n=3) i młodych dorosłych (n=3) z białaczką. W żadnym z tych badań nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce topotekanu u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z guzami litymi lub białaczką, ale dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie formułować jednoznaczne wnioski.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Na skutek mechanizmu działania topotekan jest genotoksyczny *in vitro* w stosunku do komórek ssaków (komórki chłoniaka mysiego i ludzkie limfocyty) i *in vivo* w stosunku do komórek szpiku kostnego u myszy. Wykazano również, że topotekan podawany szczurom i królikom ma działanie letalne na zarodki i płody.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej topotekan nie wpływał na płodność samców i samic szczura. Jednak u samic obserwowano jajczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego topotekanu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas winowy

Kwas solny rozcieńczony

Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

## **6.3 Okres ważności**

*Fiolki przed otwarciem*

30 miesięcy

*Stabilność po otwarciu i rozcieńczeniu*

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po otwarciu i rozcieńczeniu przez 28 dni, jeśli produkt leczniczy jest rozcieńczony do stężenia 0,01-0,05 mg/ml 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu i przechowywany temperaturze od 2°C do 8°C i w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I zamknięte gumowym korkiem powlekanym fluoropolimerem, z aluminiowym uszczelnieniem, umieszczone w plastikowym pojemniku (onco-Safe), w tekturowym pudełku.

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I zamknięte gumowym korkiem powlekanym fluoropolimerem, z aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml

1 x 3 ml, 5 x 3 ml, 10 x 3 ml

1 x 4 ml, 5 x 4 ml, 10 x 4 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ocena przed zastosowaniem

Tak jak wszystkie produkty lecznicze do podawania pozajelitowego, produkt Topotecan-Ebewe należy przed zastosowaniem obejrzeć, czy nie zawiera cząstek i czy nie uległ przebarwieniu.

Nie stosować produktu Topotecan Ebewe w razie zaobserwowania oznak zepsucia.

Sposób rozcieńczenia

Koncentrat musi być rozcieńczony przed podaniem.

Rozcieńczyć odpowiednią objętość koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji 0,9% roztworem chlorku sodowego do infuzji dożylnych albo 5% roztworem glukozy do infuzji dożylnych, do uzyskania końcowego stężenia od 10 do 50 mikrogramów/ml (0,01 mg/ml, 0,025 mg/ml i 0,05 mg/ml).

Potrzebną ilość roztworu można pobrać bezpośrednio z fiolki.

Do uzyskania żądanej dawki dla danego pacjenta może być konieczne zastosowanie więcej niż jednej fiolki. Zależnie od żądanej dawki wyrażonej w mg należy w sposób jałowy pobrać z odpowiedniej ilości fiolek skalowaną strzykawką taką objętość koncentratu, która zawiera 1 mg/ml topotekanu. Przykładowo, dawka 2,7 mg topotekanu wymaga zastosowania 2,7 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Potrzebną objętość koncentratu należy dodać do worka lub butelki infuzyjnej pojemności 100 ml, zawierających albo 5% roztwór glukozy, albo 0,9% roztwór chlorku sodu.

Jeśli konieczne jest podanie dawki topotekanu większej niż 5 mg, należy zastosować większą objętość płynu infuzyjnego, aby nie przekraczać stężenia topotekanu 0,05 mg/ml.

Wymieszać płyn w worku lub butelce przez ręczne obracanie.

#### Ogólne środki ostrożności

Należy zastosować standardowe procedury dotyczące właściwego użytkowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

- Personel powinien być przeszkolony w rozcieńczaniu produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rozcieńczania powinien nosić odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary i rękawice ochronne.
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawice ochronne, należy umieścić w torbach na odpady wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Płynne odpady mogą być spłukane dużą ilością wody.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach, Austria

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

Pozwolenie nr:

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

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