

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan Kabi, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).

Każda fiolka z 1 ml koncentratu zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).

Każda fiolka z 4 ml koncentratu zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty żółty do żółtozielonego roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

pH: 2,0 – 2,6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Topotecan 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).

Topotecan 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

Sposób podawania

Topotecan 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).

Topotecan musi być rozcieńczony przed zastosowaniem (patrz punkt 6.6).

Rozcieńczony roztwór powinien być przejrzysty, bezbarwny do jasnożółtego, bez widocznych cząstek.

Dawkowanie

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

Przed rozpoczęciem pierwszego kursu 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 ≥ 9 g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $1,5 \text{ mg/m}^2$ pc./dobę podane w 30-minutowej infuzji dożylniej, codziennie, przez pięć kolejnych dni, co trzy tygodnie, licząc od pierwszego dnia kursu. 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 krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny ≥ 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 wybrano zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) trwającą siedem 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 $0,25 \text{ mg/m}^2$ pc./dobę do dawki $1,25 \text{ mg/m}^2$ pc./dobę (lub jeżeli zachodzi taka konieczność zmniejszyć kolejną dawkę do $1,0 \text{ mg/m}^2$ pc./dobę).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeżeli liczba płytek krwi zmniejsza się poniżej $25 \times 10^9/l$. W badaniach klinicznych podawanie topotekanu było przerywane w sytuacji, kiedy zmniejszono dawkę do $1,0 \text{ mg/m}^2$ pc. i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu występowania działań niepożądanych.

Rak szyjki macicy

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $0,75 \text{ mg/m}^2$ pc./dobę podane w 30-minutowej infuzji dożylniej, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się w infuzji dożylniej w dniu 1. w dawce 50 mg/m^2 pc./dobę, po podaniu topotekanu. Powyższy schemat leczenia powtarza się co 21 dni przez sześć kursów lub do wystąpienia postępu choroby.

Kolejne dawki

Nie należy ponownie podawać topotekanu do momentu, kiedy liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, a stężenie hemoglobiny ≥ 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 wybrano zmniejszenie dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$), trwającą siedem 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 $0,60 \text{ mg/m}^2$ pc./dobę podczas kolejnych kursów terapii (lub jeżeli zachodzi taka konieczność, zmniejszyć kolejną dawkę do $0,45 \text{ mg/m}^2$ pc./dobę).

Podobnie należy zmniejszyć dawki, jeśli liczba płytek krwi 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 należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka topotekanu w monoterapii raka jajnika lub drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 a 39 ml/min. wynosi 0,75 mg/m² pc./dobę przez pięć kolejnych dni.

Terapia skojarzona (rak szyjki macicy)

Podczas badań klinicznych, w których terapię topotekanem 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 topotekanem 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. Po zaprzestaniu podawania cisplatyny należy mieć na uwadze, że nie ma wystarczających danych, dotyczących kontynuacji monoterapii topotekanem 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

Topotekan jest przeciwwskazany u:

- pacjentów z ciężką nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- pacjentek karmiących piersią (patrz punkt 4.6),
- pacjentów z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestującym się wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych < 1,5 x 10⁹/l i (lub) liczbą płytek krwi < 100 x 10⁹/l.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologiczne objawy toksyczne

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

Mielosupresja

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

Neutropenia

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do zapalenia 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.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease – ILD), niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.8). Czynnikiem ryzyka są: wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przeszłości, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie leków pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów

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

Małopłytkowość

Leczenie topotekaniem w monoterapii i topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy to uwzględnić przepisując topotekan, np. gdy rozważa się rozpoczęcie leczenia u 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, zakażenie i posocznica (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia bardzo ważna jest systematyczna ocena ogólnego stanu pacjenta w celu potwierdzenia, czy nie pogorszył się on do stanu PS=3.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Doświadczenia dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wywołanymi marskością (stężenie bilirubiny w surowicy \geq 10 mg/dl) są niewystarczające. Nie zaleca się stosowania topotekanu w tej grupie pacjentów.

W małej grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10 mg/dl) stosowano topotekan dożylnie w dawce 1,5 mg/m² pc., podawanej przez pięć dni, co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie 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 po podaniu dożylnym, jednoczesne podawanie granisetronu, ondansetronu, morfiny lub kortykosteroidów nie wpływało znacząco na farmakokinetykę całkowitego topotekanu (postaci czynnej i zmetabolizowanej).

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

Podczas stosowania topotekanu (0,75 mg/m² pc./dobę przez 5 kolejnych dni) i cisplatyny (60 mg/m² 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_{max} (23%, n=11). Uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało istotne znaczenie kliniczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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.

Ciąża

Jeśli topotekan jest stosowany w okresie ciąży lub w przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia topotekaniem, pacjentka musi zostać poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

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

Płodność

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 nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli utrzymuje się osłabienie i zmęczenie.

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 z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatyną; działania te nie wiążą się ze stosowaniem 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznaną (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.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Często: pancytopenia.

Częstość nieznana: ciężkie krwawienie (związane z małopłytkowością).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: śródmiąższowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty i biegunka (z których wszystkie mogą być ciężkie), zaparcia, ból brzucha¹, zapalenie śluzówek.

¹Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie.

Często: świąd.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: jadłowstręt (który może być ciężki).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenie.

Często: posocznica².

²U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka, osłabienie, zmęczenie.

Często: złe samopoczucie.

Bardzo rzadko: wynaczynienie³.

³Wynaczynienie było zgłaszane bardzo rzadko, miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj specyficznego leczenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje nadwrażliwości, włącznie z wysypką.

Rzadko: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia.

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 i (lub) prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu.

Hematologiczne

Neutropenia: Ciężką neutropenię (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$) podczas pierwszego kursu obserwowano u 55% pacjentów, a trwającą \geq siedem dni u 20% pacjentów, ogółem u 77% pacjentów (39% kursów). Gorączka lub zakażenie towarzyszące ciężkiej neutropenii występowały u 16% pacjentów podczas pierwszego kursu, a ogólnie u 23% pacjentów (6% kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniósł dziewięć dni, a średni czas trwania siedem dni. Ciężką neutropenię trwającą więcej niż siedem dni obserwowano w 11% wszystkich kursów. Wśród wszystkich

pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych (uwzględniając tych z ciężką neutropenią, jak i tych, u których ona nie wystąpiła) u 11% (4% kursów) wystąpiła gorączka, a w 26% (9% kursów) wystąpiło zakażenie. Ponadto, u 5% wszystkich leczonych pacjentów (1% kursów) wystąpiła posocznica (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość: Ciężką małopłytkowość (liczba płytek krwi mniejsza niż $25 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25% pacjentów (8% kursów); umiarkowaną (liczba płytek krwi pomiędzy $25,0$ a $50,0 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25% pacjentów (15% kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wyniósł 15 dni, średni czas trwania pięć dni. Masa płytkowa podana była w 4% kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw związanych z małopłytkowością, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były niezbyt częste.

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

Niehematologiczne

Często występującymi, niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności (52%), wymioty (32%), biegunka (18%), zaparcie (9%) i zapalenie śluzówek (14%). Częstość występowania ciężkich (3 lub 4 stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia śluzówek wyniosła odpowiednio 4, 3, 2, i 1%.

Lekki 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 jadłowstręt (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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}; e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

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

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 widelkami 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; 1,0]) 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 cisplatyną lub cisplatyną 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 wystąpił nawrót choroby 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 kursów 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 (badanie 478) 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; 0,90). 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, w oparciu o skalę oceny objawów, uwidocznilo zgodną tendencję w zakresie zlagodzenia 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 ≥ 90 dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów w grupie bez podwójnie ślepej próby, w oparciu o skalę oceny objawów, w obydwu badaniach wykazano, że zarówno doustne jak i dożylnie 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)
Mediana czasu przeżycia (tygodnie) (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)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Odsetek odpowiedzi (%) (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)
Różnica w odsetku odpowiedzi (95 % CI)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Mediana czasu do progresji (tygodnie) (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)
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 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 odpowiedzi 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 rakiem drobnokomórkowym płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem wyniósł 4,0%.

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 rakiem 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 (test log-rank, $p = 0,033$).

Tabela 2. Wyniki badania GOG-0179

Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat - ITT)

	Cisplatyna 50 mg/m² d. 1 q21 d.	Cisplatyna 50 mg/m² d. 1 + Topotekan 0,75 mg/m² dx3 q21
Przeżycie (miesiące)	(n = 146)	(n = 147)
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	
Pacjentki nieleczone wcześniej cisplatyną i radioterapią		
	Cisplatyna	Topotekan + Cisplatyna
Przeżycie (miesiące)	(n = 46)	(n = 44)
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)	
Pacjentki leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią		
	Cisplatyna	Topotekan + Cisplatyna
Przeżycie (miesiące)	(n = 72)	(n = 69)
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 otwartego badania u dzieci ($n = 108$, zakres wiekowy: od niemowlęstwa do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi nowotworami o charakterze litych guzów, podawano topotekan w dawce początkowej 2,0 mg/m² pc. w 30-minutowej infuzji 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 czterdziestu sześciu pacjentów (43%) otrzymywało G-CSF w czasie 192 kursów terapii (42,1%), u sześćdziesięciu pięciu pacjentów (60%) przetaczano masę erytrocytarną w czasie 139 kursów terapii (30,5%), zaś u pięćdziesięciu pacjentów (46%) przetaczano koncentrat płytkowy w czasie 159 kursów 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 2,0 mg/m² pc./dobę podczas stosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m² pc./dobę bez stosowania G-CSF (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach 0,5 do 1,5 mg/m² pc. w 30-minutowej infuzji, codziennie przez 5 dni, topotekan wykazywał duży klirens osoczowy 62 l/godz. (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 2-3 godziny. 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.

Wydalenie 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 izoenzymów 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/godz./m² pc. w porównaniu do 21,3 l/godz./m² pc. [n = 9]) (patrz punkt 4.5).

Wartości klirensu osoczowego 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 (czynnej i zmetabolizowanej postaci) u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby był zmniejszony tylko o około 10% w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów.

Wartość klirensu osoczowego u pacjentów z zaburzeniami 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 umiarkowanymi zaburzeniami 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 zmetabolizowanej).

Dzieci i młodzież

Podczas dwóch badań oceniano właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego w 30-minutowej infuzji przez 5 dni. W jednym z tych badań stosowano dawki od 1,4 mg/m² pc. do 2,4 mg/m² 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 2,0 mg/m² pc. do 5,2 mg/m² 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

Kwas winowy
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
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

Nieotwarta fiolka
2 lata.

Stabilność fizykochemiczna produktu leczniczego została wykazana przez 10 dni w temperaturze od 2°C do 8°C oraz w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, to za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik. Okres przechowywania nie powinien być zwykle dłuższy niż 24 godziny, w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie roztworu wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 2 ml z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zawierająca 1 ml koncentratu, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej, powlekanym fluoropolimerem (*Flurotec*) z zamknięciem typu *flip-off*.

Fiolka o pojemności 6 ml z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zawierająca 4 ml koncentratu, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej, powlekanym fluoropolimerem (*Flurotec*) z zamknięciem typu *flip-off*.

Topotecan Kabi jest dostępny w tekturowych pudełkach zawierających fiołki: 1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 1 x 4 ml i 5 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

Ogólne środki ostrożności

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 rozcieńczania 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 śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach.
- W razie przypadkowego kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

Instrukcja rozcieńczania

Koncentrat jest przezroczysty o barwie żółtej do żółtozielonej i zawiera 1 mg topotekanu w 1 ml.

Następnie odpowiednią ilość koncentratu należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztworem glukozy do wstrzykiwań, aby otrzymać końcowe stężenie topotekanu pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml.

Rozcieńczony roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, bez widocznych cząstek stałych.

Usuwanie pozostałości

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

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