

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna fiolka zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).

1 ml zrekonstruowanego koncentratu zawiera 1 mg topotekanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek lub bryłka o barwie jasnożółtej do zielonkawej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Topotecan w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- pacjentek z przerzutowym rakiem jajnika, u których leczenie pierwszego lub kolejnego rzutu zakończyło się niepowodzeniem,
- pacjentów z nawrotem drobnokomórkowego raka płuca (DRP), u których ponowne zastosowanie chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie (patrz punkt 5.1).

Topotecan w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany do stosowania u pacjentek z rakiem szyjki macicy nawracającym po radioterapii oraz u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania klinicznego IVB. U pacjentek, które wcześniej otrzymały 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 wyłącznie w placówkach wyspecjalizowanych w prowadzeniu cytotoksycznej chemioterapii i należy podawać go tylko pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii (patrz punkt 6.6).

Przed zastosowaniem topotekanu musi zostać zrekonstruowany, a następnie rozcieńczony (patrz punkt 6.6).

#### Dawkowanie

W przypadku stosowania w skojarzeniu z cisplatyną należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dotyczącymi cisplatyny.

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

## *Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca*

### *Dawka początkowa*

Zalecana dawka topotekanu wynosi 1,5 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę w infuzji dożylniej podawanej przez 30 minut raz na dobę przez 5 kolejnych dni co 3 tygodnie, licząc od pierwszego dnia cyklu. Jeśli leczenie jest dobrze tolerowane, można je kontynuować do wystąpienia progresji choroby (patrz punkty 4.8 i 5.1).

### *Kolejne dawki*

Topotekanu nie należy ponownie podawać, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości  $\geq 1 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny (po przetoczeniu, jeśli to konieczne)  $\geq 9$  g/dl.

Standardowa praktyka w onkologii w zakresie postępowania w przypadku wystąpienia neutropenii polega albo na podawaniu topotekanu z innymi lekami (np. G-CSF), albo na zmniejszaniu dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby neutrofilów.

Jeśli wybrano opcję zmniejszenia dawki topotekanu u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) utrzymującą się przez 7 dni lub dłużej bądź u pacjentów z ciężką neutropenią, której towarzyszy zakażenie lub gorączka, bądź u pacjentów, u których leczenie odroczone z powodu neutropenii, wówczas dawkę topotekanu należy zmniejszyć o 0,25 mg/m<sup>2</sup>/dobę do dawki 1,25 mg/m<sup>2</sup>/dobę (lub, jeśli konieczne – o kolejne 0,25 mg/m<sup>2</sup>/dobę do dawki 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dobę).

Dawkę należy też zmniejszyć w podobny sposób, jeśli liczba płytek zmniejsza się poniżej  $25 \times 10^9/l$ . W badaniach klinicznych topotekan odstawiano, jeśli jego dawka została zmniejszona do 1,0 mg/m<sup>2</sup>, a konieczne było dalsze zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych.

## *Rak szyjki macicy*

### *Dawka początkowa*

Zalecana dawka topotekanu wynosi 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dobę w infuzji dożylniej trwającej 30 minut raz na dobę w 1., 2. i 3. dniu cyklu leczenia. Cisplatyna podawana jest w infuzji dożylniej w dniu 1. w dawce 50 mg/m<sup>2</sup>/dobę, po zakończeniu podawania topotekanu. Ten schemat powtarzany jest co 21 dni przez 6 cykli leczenia lub do wystąpienia progresji choroby.

### *Kolejne dawki*

Topotekanu nie należy ponownie podawać, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości co najmniej  $1,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek – wartości co najmniej  $100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny (po transfuzji, jeśli to konieczne) – wartości co najmniej 9 g/dl.

Standardowa praktyka w onkologii w zakresie postępowania w przypadku wystąpienia neutropenii polega albo na podawaniu topotekanu z innymi lekami (np. G-CSF), albo na zmniejszaniu dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby neutrofilów.

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki topotekanu u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) utrzymującą się przez 7 dni lub dłużej bądź u pacjentów z ciężką neutropenią, której towarzyszy zakażenie lub gorączka, bądź u pacjentów, u których leczenie odroczone z powodu neutropenii, wówczas dawkę topotekanu należy zmniejszyć o 20% do dawki 0,60 mg/m<sup>2</sup>/dobę w kolejnych cyklach leczenia (lub, jeśli konieczne, do dawki 0,45 mg/m<sup>2</sup>/dobę).

Dawkę należy też zmniejszyć w podobny sposób, jeśli liczba płytek zmniejszy się poniżej  $25 \times 10^9/l$ .

*Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek  
Monoterapia (rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca)*

Dostępne dane są niewystarczające, aby można było sformułować zalecenia dotyczące dawkowania topotekanu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 20 ml/min. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek dawkę topotekanu powinno się zmniejszyć. Zalecana dawka topotekanu stosowanego w monoterapii u pacjentek z rakiem jajnika i pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, u których klirens kreatyniny wynosi 20-39 ml/min, to 0,75 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 5 kolejnych dni.

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

W badaniach klinicznych nad stosowaniem topotekanu w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu raka szyjki macicy leczenie rozpoczynało wyłącznie u pacjentek, ze stężeniem kreatyniny w surowicy mniejszym niż lub równym 1,5 mg/dl. Jeśli w trakcie leczenia skojarzonego za pomocą topotekanu i cisplatyny stężenie kreatyniny w surowicy przekroczy 1,5 mg/dl, należy zapoznać się z treścią druków informacyjnych w celu uzyskania informacji dotyczącej zmniejszenia dawki cisplatyny i (lub) dalszego jej podawania.

W przypadku odstawienia cisplatyny należy mieć na uwadze fakt, iż dane dotyczące dalszego leczenia topotekaniem w monoterapii pacjentek z rakiem szyjki macicy są niewystarczające.

#### *Dzieci i młodzież*

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Topotecan Mylan u dzieci jest ograniczone, dlatego nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących jego stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu leczniczego Topotecan Mylan jest przeciwwskazane u:

- pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjentek karmiących piersią (patrz punkt 4.6),
- u pacjentów, u których przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia stwierdza się ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego, o czym świadczy wyjściowa liczba neutrofilów <  $1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek <  $100 \times 10^9/l$ .

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

Działanie toksyczne na układ krwiotwórczy zależy od dawki, w związku z czym należy regularnie oznaczać morfologię krwi obwodowej wraz z liczbą płytek (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak inne produkty lecznicze z grupy cytostatyków, topotekan może wywoływać ciężką mielosupresję.

U pacjentów leczonych topotekaniem opisywano przypadki mielosupresji prowadzącej do sepsy oraz zgonów z powodu sepsy (patrz punkt 4.8).

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może powodować neutropeniczne zapalenie jelita grubego. W badaniach klinicznych nad topotekaniem odnotowywano przypadki zgonów z powodu neutropenicznego zapalenia jelita grubego. U pacjentów z gorączką, neutropenią oraz charakterystycznym bólem brzucha należy brać pod uwagę możliwość neutropenicznego zapalenia jelita grubego.

Istnieją doniesienia o przypadkach śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem topotekanu, z których część zakończyła się zgonem (patrz punkt 4.8). Do czynników ryzyka należą śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie oraz stosowanie leków o działaniu toksycznym na płuca i (lub) czynników pobudzających wzrost kolonii.

Pacjentów należy obserwować, czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i/lub niedotlenienie), a w razie potwierdzenia nowego rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc topotekan należy odstawić.

Stosowanie topotekanu w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną często związane jest z istotną klinicznie małopłytkowością. Należy to uwzględnić przepisując produkt leczniczy Topotecan Mylan, np. gdy rozważa się rozpoczęcie leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z guza nowotworowego.

Zgodnie z przewidywaniami, u pacjentów w złym stanie ogólnym (PS > 1) stwierdza się mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie i zwiększą częstość powikłań, takich jak gorączka, zakażenie i sepsa (patrz punkt 4.8). Bardzo ważne jest przeprowadzanie dokładnej oceny stanu ogólnego pacjenta w momencie podawania produktu leczniczego, aby mieć pewność, że nie pogorszył się on do poziomu PS 3.

Doświadczenie ze stosowaniem topotekanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy  $\geq$  10 mg/dl) spowodowanym marskością wątroby jest niewystarczające. W tych grupach pacjentów stosowanie topotekanu nie jest zalecane.

U niewielkiej liczby pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy wynoszące 1,5-10,0 mg/dl) podawano dożylnie topotekan w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> przez pięć dni co trzy tygodnie. Stwierdzono wówczas zmniejszenie klirensu topotekanu. Dostępne dane są jednak niewystarczające, aby można było sformułować zalecenia dotyczące dawkowania topotekanu w tej grupie pacjentów.

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

Nie przeprowadzono badań nad interakcjami farmakokinetycznymi *in vivo* u ludzi.

Topotekan nie hamuje aktywności enzymów wchodzących w skład układu cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 5.2). W badaniu populacyjnym jednoczesne podawanie dożylnie granisetronu, ondansetronu, morfiny lub kortykosteroidów nie wydawało się wywierać istotnego wpływu na farmakokinetykę całkowitego topotekanu (postaci farmakologicznie czynnej i farmakologicznie nieczynnej).

W przypadku stosowania topotekanu w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami może być konieczne zmniejszenie dawek każdego z tych produktów leczniczych w celu poprawy tolerancji. W przypadku stosowania topotekanu w skojarzeniu z pochodnymi platyny występuje jednak wyraźna interakcja zależna od tego, czy pochodna platyny podawana jest w 1. czy 5. dniu podawania topotekanu. Jeśli cisplatyna lub karboplatyna podawana jest w pierwszym dniu podawania topotekanu, to w celu poprawy tolerancji konieczne jest podanie każdego z tych produktów leczniczych w mniejszej dawce w porównaniu do dawek każdego z nich, które można podawać, jeśli pochodna platyny podawana jest w piątym dniu podawania topotekanu.

Kiedy topotekan (0,75 mg/m<sup>2</sup> przez 5 kolejnych dni) i cisplatyna (60 mg/m<sup>2</sup>/dobę w 1. dniu cyklu leczenia) podawane były 13 pacjentkom z rakiem jajnika, wówczas w 5. dniu cyklu leczenia stwierdzano nieznaczny wzrost AUC (12%, n = 9) i C<sub>max</sub> (23%, n = 11). Uważa się za mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

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

##### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Jak w przypadku każdej chemioterapii, konieczne jest zalecenie stosowania skutecznych metod antykoncepcji, jeśli którykolwiek z partnerów leczony jest topotekaniem.

### Kobiety w wieku rozrodczym

W badaniach nieklinicznych wykazano, że topotekan wywiera letalny wpływ na zarodek i płód oraz powoduje wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne produkty lecznicze z grupy cytostatyków, topotekan może powodować uszkodzenie płodu, dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zachodzenia w ciążę podczas leczenia topotekaniem.

### Ciąża

Pacjentki będące w ciąży, u których ma zostać zastosowany topotekan, oraz pacjentki, które w trakcie leczenia topotekaniem zajądą w ciążę, muszą zostać ostrzeżone o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

### Karmienie piersią

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

### Płodność

W badaniach nad toksycznym wpływem na rozród u szczurów nie stwierdzono wpływu topotekanu na płodność ani u samców, ani u samic (patrz punkt 5.3). Podobnie jak inne produkty lecznicze z grupy cytostatyków, topotekan wykazuje jednak 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 przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, jeśli utrzymuje się zmęczenie i osłabienie, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych określających wielkość dawki, prowadzonych z udziałem 523 pacjentek z nawrotem raka jajnika i 631 pacjentów z nawrotem drobnokomórkowego raka płuca działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkowanie topotekanu stosowanego w monoterapii okazały się działania toksyczne na układ krwiotwórczy. Działania toksyczne były przewidywalne i odwracalne. Nie stwierdzono kumulowania się działań toksycznych na układ krwiotwórczy ani działań toksycznych niehematologicznych.

Profil zdarzeń niepożądanych topotekanu stosowanego w skojarzeniu z cisplatiną w badaniach klinicznych z udziałem pacjentek z rakiem szyjki macicy jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w przypadku topotekanu stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna u pacjentów leczonych topotekaniem w skojarzeniu z cisplatiną jest mniejsza niż podczas monoterapii topotekaniem, lecz większa niż podczas stosowania cisplatyny w monoterapii.

Podczas stosowania topotekanu w skojarzeniu z cisplatiną stwierdzano dodatkowe zdarzenia niepożądane, jednak były to zdarzenia, które stwierdzane są podczas stosowania cisplatyny w monoterapii i nie są one związane z topotekaniem. Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi cisplatyny w celu poznania pełnej listy zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem cisplatyny.

Poniżej przedstawiono zebrane dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania topotekanu w monoterapii.

Poniżej wymieniono działania niepożądane w podziale na poszczególne układy i narządy oraz bezwzględną częstość występowania (wyliczoną na podstawie wszystkich zgłoszonych zdarzeń). Częstość występowania określono w następujący sposób: 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), w tym pojedyncze przypadki oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono 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 krwawienia (związane z małopłytkowością).

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

Rzadko: śródmiąższowa choroba płuc (niektóre przypadki zakończone zgonem).

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: nudności, wymioty i biegunka (każdy z tych trzech objawów może być ciężki), zaparcie, ból brzucha<sup>1</sup>, zapalenie błon śluzowych.

<sup>1</sup>) Opisywano przypadki neutropenicznego zapalenia jelita grubego, w tym przypadki zakończonego zgonem neutropenicznego zapalenia jelita grubego, jako powikłanie neutropenii wywołanej topotekanem (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: zakażenia.

Często: sepsa<sup>2</sup>.

<sup>2</sup>) U pacjentów leczonych topotekanem opisywano przypadki zgonów z powodu sepsy (patrz punkt 4.4).

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

Bardzo często: gorączka, osłabienie, zmęczenie.

Często: złe samopoczucie.

Bardzo rzadko: wynaczynienie<sup>3</sup>.

<sup>3</sup>) Przypadki wynaczynienia opisywano bardzo rzadko. Miały one łagodny przebieg i zazwyczaj nie wymagały swoistego leczenia.

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Często: reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka.

Rzadko: reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka.

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

Często: hiperbilirubinemia.

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

Częstość występowania wymienionych poniżej hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych uznanych za związane lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu.

#### Hematologiczne

**Neutropenia:** Ciężką neutropenię (liczba neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) podczas pierwszego cyklu leczenia stwierdzano u 55% pacjentów, utrzymującą się co najmniej 7 dni u 20% pacjentów, a ogółem u 77% pacjentów (39% cykli leczenia). Ciężkiej neutropenii towarzyszyła gorączka lub zakażenie u 16% pacjentów podczas pierwszego cyklu leczenia, a ogółem 23% pacjentów (6% cykli leczenia). Mediana czasu do pojawienia się ciężkiej neutropenii wyniosła 9 dni, a mediana czasu jej utrzymywania się – 7 dni. Ciężka neutropenia utrzymywała się ponad 7 dni ogółem w przypadku 11% cykli leczenia.

Spśród wszystkich pacjentów leczonych w badaniach klinicznych (zarówno tych z ciężką neutropenią, jak i tych, u których nie doszło do rozwoju ciężkiej neutropenii) gorączka pojawiła się u 11% (4% cykli leczenia), a zakażenie – u 26% (9% cykli leczenia). Ponadto u 5% wszystkich leczonych pacjentów (1% cykli leczenia) doszło do rozwoju sepsy (patrz punkt 4.4).

**Małopłytkowość:** Ciężką małopłytkowość (liczba płytek  $< 25 \times 10^9/l$ ) stwierdzano u 25 % pacjentów (8% cykli leczenia), a umiarkowaną (liczba płytek od  $25 \times 10^9/l$  do  $50 \times 10^9/l$ ) u 25% pacjentów (15 % cykli leczenia). Mediana czasu do pojawienia się ciężkiej małopłytkowości wyniosła 15 dni, a mediana czasu jej utrzymywania się – 5 dni. Przetoczenia płytek wykonano w 4% cykli leczenia. Nieczęsto pojawiały się doniesienia o istotnych następstwach małopłytkowości, w tym o zgonach spowodowanych krwawieniem z guza nowotworowego.

**Niedokrwistość:** Umiarkowaną lub ciężką niedokrwistość ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) stwierdzano u 37% pacjentów (14% cykli leczenia). Przetoczenia krwinek czerwonych wykonano u 52% pacjentów (21% cykli leczenia).

#### Niehematologiczne

Często zgłaszanymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności (52%), wymioty (32%) i biegunka (18%), zaparcia (9%) i zapalenie błon śluzowych (14%). Częstość występowania ciężkich (3. lub 4. stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia błon śluzowych wynosiła odpowiednio 4%, 3%, 2% i 1%.

Łagodny ból brzucha zgłaszało 4% pacjentów.

Zmęczenie występowało u około 25% pacjentów, a osłabienie u 16% pacjentów podczas otrzymywania topotekanu. Częstość występowania ciężkiego (3. lub 4. stopień) zmęczenia i ciężkiego osłabienia wynosiła odpowiednio 3 i 3%.

Całkowite wyłysienie lub wyraźne łysienie stwierdzano u 30% pacjentów, a częściowe – u 15% pacjentów.

Do innych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów, które uznano za związane lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu, zaliczono jadłowstręt (12%), złe samopoczucie (3%) i hiperbilirubinemię (1%).

Rzadko występowały reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych wysypkę stwierdzano u 4% pacjentów, a świąd u 1,5% pacjentów.

## **4.9 Przedawkowanie**



Nie jest znana odtrutka, którą można by stosować w przypadku przedawkowania topotekanu. Główne powikłania przedawkowania, jakich należy się spodziewać, to zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie błon śluzowych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX17.

Działanie przeciwnowotworowe topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy-I, która jest enzymem uczestniczącym w replikacji DNA zmniejszającym naprężenia torsyjne przed poruszającymi się widełkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje topoizomerazę-I poprzez stabilizowanie kompleksu kowalencyjnego enzymu i rozplecionych nici DNA będącego pośrednim etapem reakcji katalitycznej. W komórkach, w wyniku hamowania topoizomerazy-I przez topotekan powstają pęknięcia pojedynczych nici DNA związanych z białkiem.

#### *Nawrotowy raka jajnika*

W badaniu porównującym topotekan (n = 112) z paklitakselem (n = 114) przeprowadzonym z udziałem pacjentek leczonych wcześniej z powodu raka jajnika chemioterapią opartą na pochodnych platyny stwierdzono odsetek odpowiedzi na leczenie wynoszący 20,5% (95% CI: 13-28%) w grupie leczonej topotekaniem i 14% (95% CI: 8-20%) w grupie leczonej paklitakselem, a mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 19 tygodni w grupie leczonej topotekaniem i 15 tygodni w grupie leczonej paklitakselem [współczynnik ryzyka 0,7 (95% CI: 0,6-1,0)]. Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 62 tygodnie w grupie leczonej topotekaniem i 53 tygodnie w grupie leczonej paklitakselem [współczynnik ryzyka 0,9 (95% CI: 0,6-1,3)].

Odsetek odpowiedzi na leczenie we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących raka jajnika (n = 392, przy czym wszystkie pacjentki były wcześniej leczone cisplatyną albo cisplatyną w skojarzeniu z paklitakselem) wyniósł 16%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych wyniosła 7,6-11,6 tygodnia. U pacjentek opornych na leczenie lub u których doszło do nawrotu choroby w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia cisplatyną (n = 86) odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 10%.

Dane te powinno się oceniać w kontekście całościowego profilu bezpieczeństwa omawianego produktu leczniczego, szczególnie jeżeli chodzi o ważne działania toksyczne na układ krwiotwórczy (patrz punkt 4.8).

Dane dotyczące 523 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika poddano retrospektywnej analizie uzupełniającej. Łącznie stwierdzono 87 odpowiedzi całkowitych lub częściowych, przy czym 13 z nich stwierdzono w trakcie 5. i 6. cyklu leczenia, a 3 – w późniejszych cyklach. Spośród pacjentek, które zakończyły więcej niż 6 cykli leczenia, 91% ukończyło udział w badaniu zgodnie z planem lub było poddawane leczeniu do momentu wystąpienia progresji choroby, a jedynie 3% wycofano z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

#### *Nawrotowy drobnokomórkowy rak płuca*

W badaniu klinicznym III fazy (badanie nr 478) porównywano działanie doustnego topotekanu i stosowanego jednocześnie najlepszego leczenia objawowego (ang. Best Supportive Care, BSC) (n = 71) ze stosowaniem samego najlepszego leczenia objawowego (n = 70) u pacjentów, u których po leczeniu pierwszego rzutu doszło do nawrotu choroby [mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP, *time to progression*) od leczenia pierwszego rzutu: 84 dni w grupie, w której stosowano doustnie topotekan plus BSC, i 90 dni w grupie, w której stosowano wyłącznie + BSC]

i u których ponowne zastosowanie chemioterapii dożylniej uznano za niewłaściwe. W grupie, w której stosowano doustnie topotekan + BSC, stwierdzono statystycznie znamienne poprawę w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z grupą, w której stosowano wyłącznie BSC ( $p = 0,0104$ , test log-rank). Nieskorygowany współczynnik ryzyka dla stosowania topotekanu doustnie + BSC w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie BSC wyniósł 0,64 (95% CI: 0,45-0,90). Mediana czasu przeżycia w grupie, w której stosowano topotekan + BSC, wyniosła 25,9 tygodnia (95% CI: 18,3-31,6), a w grupie, w której stosowano wyłącznie BSC– 13,9 tygodnia (95% CI: 11,1-18,6) ( $p = 0,0104$ ).

Na podstawie objawów zgłaszanych samodzielnie przez pacjentów w ramach oceny przeprowadzonej bez zastosowania zaślepienia stwierdzono zgodną tendencję w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów w grupie, w której stosowano topotekan doustnie plus BSC.

Przeprowadzono jedno badanie II fazy (badanie nr 065) i jedno badanie III fazy (badanie nr 396) w celu porównania skuteczności topotekanu stosowanego doustnie i topotekanu stosowanego dożylnie u pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby  $\geq 90$  dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz tabela 1). W obu badaniach, oceniając bez zastosowania zaślepienia objawy zgłaszane samodzielnie przez pacjentów na skali oceny objawów, wykazano, że zarówno doustne, jak i dożylne stosowanie topotekanu wiąże się z uzyskiwaniem podobnego stopnia złagodzenia objawów u pacjentów z wrażliwym na chemioterapię drobnokomórkowym rakiem płuca.

**Tabela 1. Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia, odsetka odpowiedzi i czasu do wystąpienia progresji choroby u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca leczonych topotekaniem podawanym doustnie lub dożylnie.**

	Badanie nr 065		Badanie nr 396	
	Topotekan podawany doustnie (N = 52)	Topotekan podawany dożylnie (N = 54)	Topotekan podawany doustnie (N = 153)	Topotekan podawany dożylnie (N = 151)
<b>Mediana czasu przeżycia (tygodnie)</b> (95% CI)	<b>32,3</b> (26,3-40,9)	25,1 <b>(21,1-33,0)</b>	<b>33,0</b> <b>(29,1-42,4)</b>	<b>35,0</b> <b>(31,0-37,1)</b>
<b>Współczynnik ryzyka (95% CI)</b>	0,88 (0,59-1,31)		0,88 (0,7-1,11)	
<b>Odsetek odpowiedzi na leczenie (95% CI)</b>	23,1 (11,6-34,5)	14,8 <b>(5,3-24,3)</b>	18,3 <b>(12,2-24,4)</b>	<b>21,9</b> (15,3-28,5)
<b>Różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie (95% CI)</b>	8,3 (-6,6-23,1)		-3,6 (-12,6-5,5)	
<b>Mediana czasu wystąpienia progresji choroby (tygodnie)</b> (95% CI)	14,9 (8,3-21,3)	13,1 <b>(11,6-18,3)</b>	<b>11,9</b> (9,7-14,1)	14,6 <b>(13,3-18,9)</b>
<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 innym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, w którym porównywano stosowany dożylnie topotekan ze schematem CAV (cyklofosfamid, Adriamycyn (doksorubicyna) i winkrystyna) u pacjentów z nawrotem wrażliwego na chemioterapię drobnokomórkowego raka płuca, całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 24,3% w przypadku topotekanu i 18,3% w przypadku schematu CAV. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby była w obu grupach podobna (13,3 tygodnia w przypadku topotekanu i 12,3 tygodnia w przypadku schematu CAV). Mediana czasu przeżycia wyniosła 25,0 w przypadku topotekanu i 24,7 tygodnia w przypadku schematu CAV. Współczynnik

ryzyka dla przeżycia w przypadku dożylnego stosowania topotekanu w porównaniu ze stosowaniem schematu CAV wyniósł 1,04 (95% CI: 0,78-1,40).

Odsetek odpowiedzi na topotekan określony na podstawie wszystkich badań nad drobnokomórkowym rakiem płuca (n = 480) w przypadku pacjentów z nawrotem choroby wrażliwej na chemioterapię pierwszego rzutu wyniósł 20,2%. Mediana czasu przeżycia wyniosła 30,3 tygodnia (95% CI: 27,6-33,4).

W populacji pacjentów z opornym na leczenie niedrobnokomórkowym rakiem płuca (pacjentów nieodpowiadających na leczenie pierwszego rzutu) odsetek odpowiedzi na topotekan wyniósł 4,0%.

#### *Rak szyjki macicy*

W randomizowanym, porównawczym badaniu klinicznym III fazy przeprowadzonym przez Gynaecological Oncology Group (badanie GOG-0179) porównywano topotekan stosowany w skojarzeniu z cisplatyną (n = 147) z cisplatyną stosowaną w monoterapii (n = 146) w leczeniu histopatologicznie potwierdzonego, utrzymującego się, nawrotowego lub będącego w stopniu zaawansowania klinicznego IVB raka szyjki macicy, którego leczenie chirurgiczne z zamiarem wyleczenia i (lub) radioterapię uznano za niewłaściwe. Po korekcie analiz dokonanych w trakcie badania okazało się, że stosowanie topotekanu z cisplatyną istotnie statystycznie poprawia przeżycie całkowite w porównaniu ze stosowaniem cisplatyny w monoterapii (p = 0,033, test log-rank).

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

<b>Populacja zgodna z zamiarem leczenia (populacja ITT)</b>		
	<b>Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu cyklu leczenia co 21 dni</b>	<b>Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu cyklu leczenia + topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> w 1., 2. i 3. dniu cyklu leczenia co 21 dni</b>
<b>Czas przeżycia (miesiące)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediana (95% CI)	<b>6,5 (5,8-8,8)</b>	9,4 (7,9-11,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,76 (0,59-0,98)	
p w teście log-rank	0,033	
<b>Pacjentki niepoddawane wcześniej chemioterapii za pomocą cisplatyny i radioterapii</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan + cisplatyna</b>
<b>Czas przeżycia (miesiące)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediana (95% CI)	8,8 (6,4-11,5)	15,7 (11,9-17,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,51 (0,31-0,82)	
<b>Pacjentki poddawane wcześniej chemioterapii za pomocą cisplatyny i radioterapii</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan + cisplatyna</b>
<b>Czas przeżycia (miesiące)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediana (95% CI)	5,9 (4,7-8,8)	7,9 (5,5-10,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,59-1,21)	

U pacjentek (n = 39) z nawrotem choroby w ciągu pierwszych 180 dni po zakończeniu chemioterapii za pomocą cisplatyny i radioterapii mediana czasu przeżycia w grupie leczonej topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 4,6 miesiąca (95% CI: 2,6-6,1), a w grupie leczonej cisplatyną w monoterapii 4,5 miesiąca (95% CI: 2,9-9,6) przy współczynniku ryzyka wynoszącym 1,15 (0,59-2,23). U pacjentek (n = 102) z nawrotem choroby po upływie 180 dni mediana czasu przeżycia w grupie leczonej topotekaniem w skojarzeniu z cisplatyną wyniosła 9,9 miesiąca (95% CI: 7,0-12,6),

a w grupie leczonej cisplatyną w monoterapii 6,3 miesiąca (95% CI: 4,9-9,5) ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,75 (0,49-1,16).

### *Dzieci i młodzież*

Topotekan oceniano też u dzieci i młodzieży, jednak dostępne dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są ograniczone.

W badaniu otwartym z udziałem dzieci i młodzieży (n = 108, zakres wieku od wieku niemowlęcego do 16 lat) z nawrotowymi lub postępującymi nowotworami litymi, topotekan podawano w dawce początkowej 2,0 mg/m<sup>2</sup> w 30-minutowej infuzji dożylniej przez 5 dni co 3 tygodnie przez okres do jednego roku w zależności od odpowiedzi na leczenie. Nowotwory leczone w tym badaniu obejmowały mięsaka Ewinga / prymitywny guz neuroektodermalny, nerwiaka płodowego, kostniaka zarodkowego i mięsaka z mięśni poprzecznie prążkowanych.

Aktywność przeciwnowotworową wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym. Działania toksyczne topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie nowotworami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u pacjentów dorosłych. W tym badaniu 46 (43%) pacjentów otrzymywało G-CSF przez 192 (42,1%) cykli leczenia, 65 (60%) otrzymywało przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych przez 139 cykli leczenia, a 50 (46%) pacjentów otrzymywało przetoczenia płytek krwi przez 159 cykli leczenia. W badaniu farmakokinetyki u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi (patrz punkt 5.2), na podstawie danych dotyczących działania toksycznego ograniczającego dawkowanie topotekanu, którym jest mielosupresja, ustalono, że maksymalna tolerowana dawka (MTD) topotekanu wynosi 2,0 mg/m<sup>2</sup>/dobę, jeśli stosowany jest G-CSF, i 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dobę, jeżeli nie jest stosowany G-CSF.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach od 0,5 do 1,5 mg/m<sup>2</sup> w 30-minutowej infuzji dożylniej codziennie przez pięć dni, topotekan wykazywał wysoki klirens osoczowy wynoszący 62 l/h (SD 22) odpowiadający w przybliżeniu 2/3 przepływu wątrobowego. Topotekan charakteryzuje się też wysoką objętością dystrybucji wynoszącą około 132 l (SD 57) oraz względnie krótkim okresem półtrwania wynoszącym 2-3 h. Porównanie parametrów farmakokinetycznych nie wskazywało na zachodzenie jakichkolwiek zmian w farmakokinetyce podczas 5-dniowego okresu podawania topotekanu. Pole powierzchni pod krzywą rosło w przybliżeniu proporcjonalnie do wzrostu dawki. Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych kumulacja topotekanu jest niewielka lub nie następuje; nie stwierdza się też żadnych zmian farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym. W badaniach nieklinicznych wykazano, że topotekan wiąże się z białkami osocza w małym stopniu (35%), a dystrybucja pomiędzy krwinkami a osoczem jest prawie równomierna.

Eliminacja topotekanu została tylko częściowo przebadana u ludzi. Głównym sposobem eliminacji topotekanu jest hydroliza pierścienia laktonowego do pochodnej karboksylowej o otwartym pierścieniu.

Metabolizm stanowi mniej niż 10% eliminacji topotekanu. W moczu, osoczu i kale stwierdzono obecność metabolitu *N*-demetylowego, który w badaniach na komórkach charakteryzuje się podobną lub mniejszą aktywnością w porównaniu do związku macierzystego. Zarówno dla topotekanu całkowitego, jak i laktonu topotekanu średni stosunek AUC metabolitu do AUC związku macierzystego wynosił mniej niż 10%. W moczu wykryto metabolit *O*-glukuronidacji topotekanu jak i *N*-demetylową pochodną topotekanu.

Całkowity odzysk materiału pochodnego produktu leczniczego po podaniu pięciu dobowych dawek topotekanu wyniósł 71-76% podanej dożylnie dawki. Około 51% podanej dawki uległo wydaleniu z moczem w postaci topotekanu całkowitego, a 3% – w postaci *N*-demetylotopotekanu. Eliminacja topotekanu całkowitego z kałem wyniosła 18%, a *N*-demetylotopotekanu – 1,7%. Ogólnie *N*-demetylowa pochodna topotekanu stanowiła średnio mniej niż 7% (zakres: 4-9%) całości materiału

poходnego produktu leczniczego wykrywanego w moczu i kale. *O*-glukuronid topotekanu i *O*-glukuronid *N*-demetylotopotekanu w moczu stanowiły mniej niż 2,0%.

Dane z badań *in vitro* na mikrosomach wątroby człowieka wskazują na powstawanie niewielkich ilości pochodnej *N*-demetylowej topotekanu. W warunkach *in vitro* topotekan nie hamuje aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2A6, CYP2c8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A i CYP4A układu cytochromu P450 u ludzi ani też nie hamuje aktywności ludzkich enzymów cytozolowych – oksydazy dihydropiryminy ani oksydazy ksantynowej.

Podczas podawania w skojarzeniu z cisplatiną (cisplatina w 1. dniu, a topotekan od 1. do 5. dnia cyklu leczenia) klirens topotekanu w 5. dniu cyklu leczenia był niższy w dniu 1. dniu cyklu leczenia [19,1 l/h/m<sup>2</sup> w porównaniu do 21,3 l/h/m<sup>2</sup> (n = 9)] (patrz punkt 4.5).

Klirens osoczowy u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy od 1,5 do 10,0 mg/dl) był zmniejszony do około 67% wartości w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów. Okres półtrwania topotekanu był większy o około 30%, choć nie stwierdzono żadnych wyraźnych zmian objętości dystrybucji. Klirens osoczowy całkowitego topotekanu (zarówno jego postaci czynnej, jak i nieczynnej) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby był mniejszy tylko o 10% w porównaniu do wartości w grupie kontrolnej pacjentów.

Klirens osoczowy u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) zmniejszał się do około 67% w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów. Objętość dystrybucji była nieznacznie mniejsza, w związku z czym okres półtrwania był większy tylko o 14%. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek klirens osoczowy topotekanu był zmniejszony do 34% wartości stwierdzanej u pacjentów z grupy kontrolnej. Średni okres półtrwania zwiększył się z 1,9 h do 4,9 h.

W badaniu populacyjnym czynniki, takie jak wiek, masa ciała i obecność wodobrzusza nie wywierały istotnego wpływu na klirens całkowitego topotekanu (postaci farmakologicznie czynnej i farmakologicznie nieczynnej).

#### *Dzieci i młodzież*

Właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego w 30-minutowej infuzji przez 5 dni oceniano w dwóch badaniach. W jednym badaniu stosowano zakres dawek od 1,4 mg/m<sup>2</sup> do 2,4 mg/m<sup>2</sup> u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat; n = 18), młodzieży (w wieku od 12 do 16 lat; n = 9) i młodych dorosłych (w wieku od 16 do 21 lat; n = 9) z opornymi na leczenie guzami litymi. W drugim badaniu stosowano zakres dawek od 2,0 mg/m<sup>2</sup> do 5,2 mg/m<sup>2</sup> u dzieci (n = 8), młodzieży (n = 3) i młodych dorosłych (n = 3) z białaczką. W obu badaniach nie stwierdzono wyraźnych różnic w farmakokinetyce topotekanu pomiędzy dziećmi, młodzieżą a młodymi dorosłymi z guzami litymi czy białaczką, lecz dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie wyciągnąć jednoznaczne wnioski.

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

W wyniku swojego mechanizmu działania, topotekan jest genotoksyczny w stosunku do komórek ssaków (komórek mysiego chłoniaika i ludzkich limfocytów) *in vitro* oraz w stosunku do komórek mysiego szpiku kostnego *in vivo*. Wykazano też, że topotekan wywiera letalny wpływ na zarodek i płód, kiedy był podawany szczurom i królikom.

W badaniach nad toksycznym wpływem topotekanu na rozród u szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców i samic, choć u samic obserwowano jajczkowanie mnogie i niewielkie zwiększenie strat przedimplantacyjnych.

Potencjalnego działania rakotwórczego topotekanu nie badano.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas winowy  
Mannitol  
Kwas solny  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań zgodności farmaceutycznej, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

*Fiolki*  
1 rok.

*Zrekonstruowane i rozcieńczone roztwory*

Produkt należy zużyć natychmiast po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, gdyż nie zawiera on żadnego przeciwbakteryjnego środka konserwującego.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną zrekonstruowanego, a następnie rozcieńczonego roztworu przez 24 godziny, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania ponosi użytkownik i przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że produkt został zrekonstruowany i rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

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

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rekonstrukcji i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Topotecan Mylan, 4 mg znajduje się w fiolkach o pojemności 5 ml ze szkła typu I, zamkniętych korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”.

Topotecan Mylan, 4 mg dostępny jest w kartonikach zawierających po 1 fiolece lub po 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zawartość fiołki produktu leczniczego Topotecan Mylan, 4 mg należy zrekonstruować za pomocą 4 ml wody do wstrzykiwań. Powstały roztwór jest przezroczysty, ma barwę od żółtej do żółtozielonej i zawiera 1 mg topotekanu w 1 ml. Konieczne jest dalsze rozcieńczenie odpowiedniej objętości

zrekonstruowanego roztworu za pomocą albo 0,9% roztworu chlorku sodu do infuzji dożylniej (w/v), albo 5% roztworu glukozy do infuzji dożylniej (w/v) w celu uzyskania końcowego stężenia topotekanu w zakresie do 25 µg/ml do 50 µg/ml.

Należy postępować zgodnie ze standardowymi procedurami odpowiedniego obchodzenia się z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i ich usuwania:

- Personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowego rekonstruowania produktu leczniczego.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone ze styczności z tym produktem leczniczym.
- Personel mający styczność z tym produktem leczniczym podczas rekonstruacji powinien być ubrany w odzież ochronną, w tym maskę, okulary ochronne i rękawice.
- Pozostałości produktu leczniczego, jak również wszelkie materiały wykorzystane przy jego rekonstruacji, rozcieńczeniu lub podaniu muszą zostać zniszczone zgodnie z obowiązującymi w danym szpitalu standardowymi procedurami postępowania z cytostatykami, z uwzględnieniem obowiązujących przepisów regulujących usuwanie odpadów niebezpiecznych.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
- W razie przypadkowego kontaktu produktu leczniczego ze skórą lub oczami skórę lub oczy należy natychmiast spłukać obficie ilością wody.

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

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

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

20695

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/10/2012

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

Kwiecień 2015

