

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Topotecan medac 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 (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, żółtawy roztwór.

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 chemioterapia pierwszego lub kolejnego rzutu okazała się nieskuteczna.
- pacjentów z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca (ang. small cell lung cancer-SCLC), 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 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

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).

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

Dawkowanie

Jeśli stosowana jest terapia skojarzona 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 przetoczeniu krwi, jeżeli jest to konieczne).

.....

Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca

Dawka początkowa

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

Kolejne dawki

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

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

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z gorączką lub infekcją, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o $0,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ do dawki $1,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ (lub, jeżeli to konieczne, zmniejszyć kolejną dawkę do $1,0 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$).

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

Rak szyjki macicy

Dawka początkowa

Zalecaną dawką topotekanu jest $0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, codziennie w dniach 1., 2. i 3. Cisplatynę podaje się we wlewie dożylnym w dniu 1. w dawce $50 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$, 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 $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$, a stężenie hemoglobiny $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po przetoczeniu krwi, jeżeli jest to konieczne).

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

Jeśli wybrano zmniejszenie dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż $0,5 \times 10^9/\text{l}$), trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z gorączką lub infekcją, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 20 % do $0,60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ w kolejnych cyklach terapii (lub, jeżeli to konieczne, zmniejszyć kolejną dawkę do $0,45 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$).

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

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Monoterapia (Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca)

Brak wystarczających danych, pozwalających na określenie zasad doboru dawki topotekanu u

spc (PL) Topotecan 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

National version: 08.02.2013

pacjentów z klirensiem kreatyniny < 20 ml/min. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek należy zmniejszyć dawkę topotekanu. Zalecana dawka topotekanu w monoterapii raka jajnika lub drobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z klirensiem kreatyniny 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 skojarzoną topotekaniem i cisplatyną stosowano u pacjentek z rakiem szyjki macicy, leczenie rozpoczynano jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło ≤ 1,5 mg/dl. Jeśli podczas terapii topotekaniem 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. Nie ma wystarczających danych, dotyczących kontynuacji monoterapii topotekaniem u pacjentek z rakiem szyjki macicy po przerwaniu podawania cisplatyny.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci jest ograniczone, dlatego nie jest możliwe podanie zaleceń odnośnie stosowania topotekanu u dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Topotekan jest przeciwwskazany u osób, które

- mają w wywiadzie ciężką nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- karmią piersią (patrz punkt 4.6)
- mają ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego już przed rozpoczęciem pierwszego kursu, potwierdzone 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 toksyczności są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.2).

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

Neutropenia wywołana zastosowaniem topotekanu może prowadzić do neutropenicznego zapalenia jelita grubego (ang. neutropenic colitis). W trakcie badań klinicznych topotekanu zgłaszano zgony z powodu neutropenicznego zapalenia jelita grubego. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia neutropenicznego zapalenia okrężnicy.

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease – ILD), niektóre z nich zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Czynniki ryzyka są: wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc w przeszłości, włóknienie płuc, rak płuca, ekspozycja narządów klatki piersiowej na promieniowanie jonizujące, stosowanie produktów leczniczych pneumotoksycznych i (lub) czynników pobudzających wzrost kolonii makrofagów. Należy obserwować pacjentów, czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie), a jeśli potwierdzi się nowe rozpoznanie śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać leczenie topotekaniem.

Leczenie topotekaniem w monoterapii i topotekaniem z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy o tym pamiętać przepisując topotekan, np. gdy rozważa się rozpoczęcie terapii 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, infekcje i posocznica (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia bardzo 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 ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wywołanym marskością (stężenie bilirubiny w surowicy ≥ 10 mg/dl). Topotekan nie jest zalecany w tych grupach pacjentów.

W małej grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano topotekan dożylnie, w dawce $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, przez pięć 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 P-450 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 aktywnej i nieaktywnej).

W trakcie skojarzonej chemioterapii z użyciem topotekanu i innych leków, może być konieczne zmniejszenie dawki każdego produktu leczniczego w celu poprawienia tolerancji leczenia. Jednak w trakcie leczenia skojarzonego z preparatami platyny występuje zmienna interakcja uzależniona od tego, czy preparat 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 leków w porównaniu do dawek, które można zastosować w przypadku podawania preparatu platyny w dniu 5. stosowania topotekanu.

Podczas stosowania topotekanu ($0,75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny ($60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ w dniu pierwszym) w grupie 13 pacjentek z rakiem jajnika, w piątym 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 znaczenie kliniczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Kobiety w wieku rozrodczym

W badaniach nieklinicznych wykazano, że topotekan ma działanie letalne na zarodek i płód oraz powoduje 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 czasie 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 w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy topotekan przenika do mleka kobiecego. W przypadku rozpoczęcia leczenia topotekaniem karmienie piersią należy przerwać.

Płodność

W badaniach toksycznego wpływu na rozród u szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność 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 osobników płci męskiej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wymagana jest jednak ostrożność w razie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli utrzymuje się zmęczenie i osłabienie.

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 cisplatiną w badaniach dotyczących leczenia raka szyjki macicy jest zgodny z profilem działań niepożądanych tego leku, stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna podczas leczenia skojarzonego topotekaniem z cisplatiną jest mniejsza, niż podczas monoterapii topotekaniem, lecz większa niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania terapii skojarzonej z cisplatiną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane, które jednak obserwowano podczas monoterapii cisplatiną; działania te nie wiążą się ze stosowaniem topotekanu. Pełna lista działań niepożądanych cisplatyny znajduje się w informacji o leku, 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 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 ($< 1/10\ 000$), włącznie z pojedynczymi przypadkami; 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.

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, bóle brzucha¹, zapalenie błon śluzowych

¹Neutropeniczne zapalenie jelita grubego, 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: anoreksja (która może być ciężka)

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, w tym wysypka

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/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 infekcja towarzysząca ciężkiej neutropenii występowała u 16 % pacjentów podczas pierwszego kursu, a ogólnie u 23 % pacjentów (6 % kursów). Mediana czasu do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniosła dziewięć dni, a mediana czasu trwania siedem dni. Ciężką neutropenię trwającą powyżej siedmiu dni obserwowano w 11 % wszystkich kursów. Wśród wszystkich osób leczonych w ramach badań klinicznych (uwzględniając te z ciężką neutropenią, jak i te, u których ona nie wystąpiła) u 11 % (4 % kursów) wystąpiła gorączka, a w 26 % (9 % kursów) wystąpiła infekcja. Ponadto u 5 % wszystkich pacjentów (1 % kursów) wystąpiła posocznica (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość: Ciężką małopłytkowość (liczba płytek mniej niż $25 \times 10^9/l$) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy $25,0$ a $50,0 \times 10^9/l$) stwierdzono

spc (PL) Topotecan 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

National version: 08.02.2013

u 25 % pacjentów (15 % kursów). Mediana czasu do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wynosiła 15 dni, mediana czasu 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 ($Hb \leq 8,0$ g/dl) obserwowano u 37 % pacjentów (14 % kursów). Masę erytrocytarną otrzymało 52 % pacjentów (21 % kursów).

Niehematologiczne:

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

Lekki ból brzucha odnotowano u 4 % pacjentów.

Zmęczenie obserwowano u około 25 % pacjentów, zaś 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 objawy niepożądane, które wystąpiły u pacjentów, opisywane jako związane lub prawdopodobnie związane z leczeniem topotekaniem, to anoreksja (12 %), złe samopoczucie (3 %) i hiperbilirubinemia (1 %).

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Przeciwnowotworowe działanie topotekanu polega na hamowaniu topoizomerazy-I – enzymu uczestniczącego w replikacji DNA poprzez zmniejszanie napięcia torsyjnego przed poruszającymi się widelkami replikacyjnymi. Topotekan hamuje działanie topoizomerazy-I poprzez stabilizowanie kowalencyjnego kompleksu enzymu i rozdzielonych nici DNA, będącego etapem pośrednim w procesie katalitycznym. Nastęstwem 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 paklitaxel 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 mediana czasu do progresji wyniosła 19 tygodni w porównaniu do 15 tygodni (ryzyko względne 0,7 [0,6, 1,0])

spc (PL) Topotecan 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

National version: 08.02.2013

odpowiednio dla topotekanu i paklitakselu. Mediana czasu 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 paklitaksemem) wyniósł 16 %. Mediana czasu do wystąpienia reakcji w badaniach klinicznych wyniosła 7,6 - 11,6 tygodni. U pacjentek opornych na leczenie, lub u których wystąpiła wznowa w ciągu 3 miesięcy po leczeniu cisplatyną (n = 186), odsetek odpowiedzi wyniósł 10 %.

Dane te należy oceniać w kontekście 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. kursu, 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 objawów niepożądanych.

Nawrotowy drobnokomórkowy rak 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 całkowitego 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). Mediana czasu przeżycia w grupie pacjentów leczonych topotekaniem + BSC wyniósł 25,9 tygodni (95 % CI, 18,3 i 36,1), natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC - 13,9 tygodni (95 % CI, 11,1 i 18,6) (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 + 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 bez zaślepienia, w oparciu o skalę oceny objawów, w obydwu badaniach wykazano, że zarówno doustne jak i dożylne stosowanie topotekanu związane było z podobnym zmniejszeniem nasilenia objawów u pacjentów z wrażliwym na topotekan rakiem drobnokomórkowym płuca.

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

	Badanie 065		Badanie 396	
	Topotekan podawany doustnie (N = 52)	Topotekan podawany dożylnie (N = 54)	Topotekan podawany doustnie (N = 153)	Topotekan podawany dożylnie (N = 151)
Mediana czasu przeżycia (tygodnie)	32,3	25,1	33,0	35,0

(95 % CI)	(26,3; 40,9)	(21,1; 33,0)	(29,1; 42,4)	(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 Adriamycyn (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 do 18,3 % w grupie CAV. Mediana czasu do progresji była podobna w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodnia i 12,3 tygodni). Mediana czasu przeżycia w obu grupach wyniosła 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 drobnokomórkowym rakiem płuca, wrażliwym na chemioterapię pierwszego rzutu (n = 480) wyniósł 20,2 %. Mediana czasu przeżycia wyniosła 30,3 tygodnia (95 % CI, 27,6 i 33,4).

W populacji pacjentów z opornym na leczenie drobnokomórkowym rakiem płuca (tych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu), odsetek odpowiedzi na leczenie topotekaniem wynosił 4,0 %.

Rak szyjki macicy

Podczas randomizowanego badania porównawczego III fazy, prowadzonego przez *Gynaecological Oncology Group* (GOG 0179), porównywano wyniki terapii skojarzonej topotekaniem z cisplatiną (n = 147) z samą cisplatiną (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 cisplatiną w sposób istotny statystycznie poprawia ogólne przeżycie, w porównaniu z monoterapią cisplatiną (test log-rank, p = 0,033).

Tabela 2. Wyniki badania GOG-0179

Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat - ITT)		
	Cisplatylna 50 mg/m² d. 1 q21 d.	Cisplatylna 50 mg/m² d. 1 + Topotekan 0,75 mg/m² dx3 q21
Przeżycie (miesiące)	(n = 146)	(n = 147)
Mediana (95 % CI)	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 nie leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią		
	Cisplatyna	Topotekan/Cisplatyna
Przeżycie (miesiące)	(n = 46)	(n = 44)
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)	
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, jednak ilość dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania jest ograniczona.

Podczas prowadzonego 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-minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzanej 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 leku wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym. Działania toksyczne topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u osób dorosłych. W badaniu tym 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 leku (MTD) wynosi 2,0 mg/m² pc./dobę podczas stosowania G-CSF i 1,4 mg/m² pc./dobę bez stosowania G-CFS (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach 0,5 do 1,5 mg/m² pc. w 30 minutowym wlewie, codziennie przez pięć dni, topotekan wykazywał wysoki klirens osoczowy 62 l/h (SD 22), odpowiadający w przybliżeniu 2/3 przepływu wątrobowego. Topotekan wykazywał również dużą objętość dystrybucji, około 132 l (SD 57) i stosunkowo krótki okres półtrwania 2 - 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.

Eliminacja 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 metabolit : związek macierzysty 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. Wydalanie 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 4-9 %) całkowitego materiału lekopochodnego wykrywanego w moczu i kale. O-glukuronid topotekanu i N-demetyl-O-glukuronid topotekanu w moczu stanowiły mniej niż 2,0 %.

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

Wartości klirensu osoczowego u osób z zaburzeniem czynności wątroby (stężenia bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10,0 mg/dl) były zmniejszone do około 67 % wartości w porównaniu z grupą kontrolną. Okres półtrwania topotekanu był zwiększony o około 30 %, ale nie obserwowano zmian w objętości dystrybucji. Osoczowy klirens całkowitego topotekanu (aktywnej i nieaktywnej postaci) u osób z zaburzeniem czynności wątroby był zmniejszony tylko o około 10 % w porównaniu z kontrolną grupą pacjentów.

Wartość klirensu osoczowego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) zmniejszała się do około 67 % w porównaniu z grupą kontrolną. Objętość dystrybucji była nieznacznie zmniejszona, a okres półtrwania zwiększał się o 14 %. U osób z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek osoczowy klirens topotekanu był zmniejszony do 34 % wartości w grupie kontrolnej. 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 aktywnej i nieaktywnej).

Dzieci i młodzież

Podczas dwóch badań oceniano właściwości farmakokinetyczne topotekanu podawanego w 30-minutowym wlewie 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, lecz dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie formułować jednoznaczne wnioski.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach toksycznego wpływu na rozród topotecanu 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 topotecanu nie było badane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

Kwas solny do ustalenia pH

Wodorotlenek sodu do ustalenia pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Fiolki

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania

Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano w okresie do 48 godzin, w warunkach przechowywania 2 °C – 8 °C lub w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwarcia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

Okres ważności gotowego do użycia roztworu do infuzji

Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano w okresie do 96 godzin w temperaturze 2 °C – 8 °C i do 48 godzin w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed jego użyciem odpowiada użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie może być dłuższy niż 24 godziny, w temperaturze 2 °C – 8 °C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 mg/ml produktu Topotecan medac jest pakowane w 2R (2 ml) bezbarwne fiolki ze szkła typu I,

spc (PL) Topotecan 1 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

National version: 08.02.2013

z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanym fluoropolimerem z aluminiowym zamknięciem typu flip-off.

1 mg/ml produktu Topotecan medac jest dostępny w opakowaniach kartonowych zawierających 1 fiolkę i 5 fiolek.

2 mg/2 ml produktu Topotecan medac jest pakowane w 6R-krótkie (6 ml) bezbarwne fiolki ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanym fluoropolimerem z aluminiowym zamknięciem typu flip-off.

2 mg/2 ml produktu Topotecan medac jest dostępne w opakowaniach kartonowych zawierających 1 fiolkę i 5 fiolek.

4 mg/4 ml produktu Topotecan medac jest pakowane w 6R (6 ml) bezbarwne fiolki ze szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanym fluoropolimerem z aluminiowym zamknięciem typu flip-off.

4 mg/4 ml produktu Topotecan medac jest dostępne w opakowaniach kartonowych zawierających 1 fiolkę i 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wymagane jest dalsze rozcieńczenie odpowiedniej ilości koncentratu 0,9 % roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych lub 5 % roztworem glukozy do infuzji dożylnych, aby otrzymać końcowe stężenie leku pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml.

Należy zastosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego użytkowania przeciwnowotworowych produktów leczniczych, mianowicie:

- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z produktem leczniczym podczas jego rozpuszczania powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawice.
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawice, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Fehlandtstr. 3

20354 Hamburg

Niemcy

Tel.: +49 4103 8006-0

Faks: +49 4103 8006-100

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18922

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

2011-11-18

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

2013-02-08