

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

HYCAMTIN 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
HYCAMTIN 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

HYCAMTIN 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Po rozpuszczeniu całej zawartości substancji czynnej w fiolce zgodnie z zaleceniami, uzyskuje się roztwór zawierający 1 mg substancji czynnej w 1 ml.

HYCAMTIN 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera 4 mg topotekanu (w postaci chlorowodoru).

Po rozpuszczeniu całej zawartości substancji czynnej w fiolce zgodnie z zaleceniami, uzyskuje się roztwór zawierający 1 mg substancji czynnej w 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Jasnożółty do zielonkawego proszek.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Topotekan stosowany w monoterapii jest wskazany:

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

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

W przypadku stosowania topotekanu w 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  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

#### Rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca

##### *Dawka początkowa*

Zalecaną dawką topotekanu jest  $1,5 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała na dobę podane w 30 minutowym wlewie dożylnym, 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 momentu, kiedy liczba granulocytów nie osiągnie wartości  $\geq 1 \times 10^9/l$ , liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/l$ , a stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano redukcję 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 infekcją, 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 zredukować dawki, jeżeli liczba płytek spada 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./dobę i konieczne było dalsze zmniejszanie dawki z powodu działań niepożądanych.

#### Rak szyjki macicy

##### *Dawka początkowa*

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

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych leków (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano redukcję dawki u pacjentek z ciężką neutropenią (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), trwającą siedem dni lub dłużej, albo ciężką neutropenią z towarzyszącą gorączką lub infekcją, bądź u pacjentek, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o 20 % do  $0,60 \text{ mg/m}^2$  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 zredukować dawki, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej  $25 \times 10^9/l$ .

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Monoterapia (rak jajnika i drobnokomórkowy rak płuca):

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min). Nie zaleca się stosowania topotekanu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

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 klirensem kreatyniny pomiędzy 20 a 39 ml/min wynosi 0,75 mg/m<sup>2</sup> 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/kontynuacji terapii. Po zaprzestaniu podawania cisplatyny należy mieć na uwadze, że nie ma wystarczających danych, dotyczących kontynuacji monoterapii topotekaniem u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W małej grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie 1,5 do 10 mg/dl) stosowano topotekan dożylnie, w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak nie ma wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dane dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wywołanymi marskością (stężenie bilirubiny w surowicy ≥ 10mg/dl) są niewystarczające. Topotekan nie jest zalecany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Topotekan przed użyciem musi być rozpuszczony, a następnie rozcieńczony (patrz punkt 6.6).

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestujące się liczbą granulocytów obojętnochłonnych < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) liczbą płytek krwi < 100 x 10<sup>9</sup>/l.

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

Hematologiczne objawy toksyczne są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą 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 zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis). W trakcie badań klinicznych topotekanu zgłaszano

zgonu z powodu zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii.

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (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 substancji pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na rozwój śródmiąższowej choroby płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie) a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekaniem.

Leczenie topotekaniem w monoterapii lub topotekaniem z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy o tym pamiętać przepisując produkt HYCAMTIN, 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) (ang. performance status – PS) 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 oceny, czy nie pogorszył się on do PS = 3.

Dane dotyczące 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  $\geq$  10mg/dl) są niewystarczające. Stosowanie topotekanu w tych grupach pacjentów nie jest zalecane (patrz punkt 4.2).

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 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak brak wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### HYCAMTIN zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Jeśli jednak do rozcieńczenia produktu leczniczego HYCAMTIN przed podaniem zastosuje się roztwór soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu w stosunku wagowo-objętościowym), otrzymana dawka sodu będzie wyższa.

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

Nie przeprowadzano badań dotyczących 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. Jednakże, podczas 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 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę przez 5 kolejnych dni) oraz cisplatyny (60 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>max</sub> (23 %, n = 11). Uważa się, że jest mało prawdopodobne, aby zjawisko to miało istotne znaczenie kliniczne.

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

##### Kobiety w wieku rozrodczym /Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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.

Podobnie jak w przypadku każdej chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych, pacjentom stosującym topotekan i ich partnerom należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

##### 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 wydzielany jest z mlekiem matki. W przypadku rozpoczęcia leczenia topotekaniem karmienie piersią należy przerwać.

##### 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 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wymagana jest jednak 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 bezpieczeństwa topotekanu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną w badaniach dotyczących leczenia raka szyjki macicy jest zgodny z profilem bezpieczeństwa tego leku, stosowanego w monoterapii. Ogólna toksyczność hematologiczna podczas leczenia skojarzonego z cisplatyną jest mniejsza niż podczas monoterapii topotekaniem, lecz większa, niż podczas stosowania samej cisplatyny.

Podczas stosowania terapii skojarzonej z cisplatyną stwierdzano dodatkowe działania niepożądane; jednak działania te obserwowano podczas monoterapii cisplatyną i nie wiążą się one 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i 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.

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenie
Często	Posocznica <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Gorączka neutropeniczna, neutropenia (patrz Zaburzenia żołądka i jelit), małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia
Często	Pancytopenia
Nieznana	Ciężkie krwawienie (związane z małopłytkowością)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka
Rzadko	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Jadłowstręt (który może być ciężki)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, wymioty i biegunka (wszystkie mogą być ciężkie), zaparcie, bóle brzucha <sup>2</sup> , zapalenie błon śluzowych
Częstość nieznana	Perforacja przewodu pokarmowego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Łysienie
Często	Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Gorączka, osłabienie, zmęczenie
Często	Złe samopoczucie
Bardzo rzadko	Wynaczynienie <sup>3</sup>
Częstość nieznana	Zapalenie błony śluzowej
<sup>1</sup> U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4).	
<sup>2</sup> Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4)	
<sup>3</sup> Wynaczynienie miało łagodny przebieg i nie wymagało zazwyczaj szczególnego leczenia.	

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

Częstość występowania hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych, uznanych za związane/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, 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). Średni czas do wystąpienia ciężkiej neutropenii wyniósł dziewięć dni, a średni czas 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  $< 25 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25 % pacjentów (8 % kursów), umiarkowaną (liczba płytek pomiędzy  $25,0$  a  $50,0 \times 10^9/l$ ) stwierdzono u 25 % pacjentów (15 % kursów). Średni czas do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wynosił 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 ( $Hb \leq 8,0$  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 śluzówek (14 %). Częstość występowania ciężkich (3 lub 4 stopień) nudności, wymiotów, biegunki i zapalenia śluzówek wyniosła odpowiednio 4, 3, 2, i 1 %.

Niewielki 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 3 % dla obydwu objawów.

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

Inne ciężkie objawy niepożądane 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.

### 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



Aleje Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

#### 4.9 Przedawkowanie

Donoszono o przypadkach przedawkowania u pacjentów leczonych topotekaniem w postaci dożyłnej (do 10-krotności zalecanej dawki) i topotekaniem w postaci kapsułek (do 5-krotności zalecanej dawki). Objawy obserwowane po przedawkowaniu odpowiadały znanym działaniom niepożądanym związanym z zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.8). Podstawowymi powikłaniami przedawkowania są zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie śluzówek. Ponadto, w razie przedawkowania topotekanu w postaci dożyłnej, obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Nie jest znane antidotum w razie przedawkowania topotekanu. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

##### Mechanizm działania

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

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

###### 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 wyniósł 19 tygodni w porównaniu do 15 tygodni (ryzyko względne 0,7 [0,6, 1,0]) odpowiednio dla topotekanu i paklitakselu. Średni okres przeżycia wyniósł 62 tygodnie dla topotekanu i 53 tygodnie dla paklitakselu (ryzyko względne 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 paklitaksem) wyniósł 16 %. Średni czas do wystąpienia reakcji w badaniach klinicznych wyniósł 7,6-11,6 tygodnia. 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 znaczącej toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.8).

Dodatkową retrospektywną analizą objęto 523 pacjentki, u których wystąpiła wznowa raka jajnika. Ogólnie, 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 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 plus BSC, 90 dni w grupie samej BSC), u których ponowne leczenie chemioterapią stosowaną dożylnie uznano za nieodpowiednie. W grupie pacjentów, u których stosowano topotekan doustnie plus 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 plus BSC w porównaniu do grupy BSC wynosił 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Średni czas przeżycia w grupie pacjentów leczonych doustnym topotekaniem plus BSC wyniósł 25,9 tygodnia (95 % CI: 18,3; 36,1), natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC - 13,9 tygodnia (95 % CI: 11,1; 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 plus BSC.

Przeprowadzono jedno badanie fazy II (badanie 065) i jedno badanie fazy III (badanie 396) oceniające skuteczność topotekanu podawanego doustnie w porównaniu do topotekanu podawanego dożylnie u pacjentów z nawrotem choroby  $\geq 90$  dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów 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 rakiem drobnokomórkowym płuca leczonych**

topotekaniem podawanym doustnie lub dożylnie.

	Badanie 065		Badanie 396	
	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Mediana czasu przeżycia (tygodnie)</b> (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)	
<b>Odsetek odpowiedzi (%)</b> (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)
<b>Różnica w odsetku odpowiedzi (95% CI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Mediana czasu do progresji (tygodnie)</b> (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, doxorubicyną 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. Średni czas do progresji był podobny w obu grupach (odpowiednio 13,3 tygodnia i 12,3 tygodnia). Średni czas przeżycia w obu grupach wyniósł odpowiednio 25 i 24,7 tygodnia. 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 wynosił 4,0 %.

#### Rak szyjki macicy

Podczas randomizowanego badania porównawczego III fazy, prowadzonego przez *Gynecologic 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**

<b>Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. Intent to treat - ITT)</b>		
	<b>Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., co 21 dni</b>	<b>Cisplatyna 50 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. + Topotekan 0,75 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3, co 21 dni</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Mediana (95 % CI)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Ryzyko względne (95 % CI)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank test; wartość p	0,033	
<b>Pacjentki nieleczone wcześniej cisplatyną i radioterapią</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan/Cisplatyna</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Mediana (95 % CI)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Ryzyko względne (95 % CI)	0,51 (0,31; 0,82)	
<b>Pacjentki leczone wcześniej cisplatyną i radioterapią</b>		
	<b>Cisplatyna</b>	<b>Topotekan/Cisplatyna</b>
<b>Przeżycie (miesiące)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Mediana (95 % CI)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Ryzyko względne (95 % CI)	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 względnego 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 względnego 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 leku w tej grupie pacjentów.

Podczas prowadzonego na zasadzie otwartej 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/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowym wlewie przez 5 dni, powtarzając taki schemat co 3 tygodnie przez okres do jednego roku, w zależności od stwierdzonej reakcji na leczenie. Do leczonych w ten sposób nowotworów zaliczono mięsaka Ewinga/prymitywny guz neurektodermalny (PNET), nerwiaka płodowego (neuroblastoma), kostniaka zarodkowego (osteoblastoma) i mięsaka mięśni poprzecznie prążkowanych (rhabdomyosarcoma). Działanie przeciwnowotworowe leku wykazano głównie u pacjentów z nerwiakiem płodowym. Toksyczności topotekanu u dzieci i młodzieży z nawrotowymi i opornymi na leczenie guzami litymi były podobne do tych, które wcześniej stwierdzano u osób 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 leku (MTD) wynosi 2,0 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podczas stosowaniu G-CSF i 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę bez stosowania G-CFS (patrz punkt 5.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Po dożylnym podaniu topotekanu w dawkach 0,5 do 1,5 mg/m<sup>2</sup> 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.

### Metabolizm

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 metabolit :związek macierzysty był < 10 % zarówno dla całkowitego topotekanu jak i laktonu. Zarówno metabolit O-glukuronidacji topotekanu jak i N-demetylowa pochodna topotekanu zostały wykryte w moczu.

### Eliminacja

Całkowity odzysk pochodnego materiału topotekanu po podaniu pięciu dobowych dawek topotekanu wynosił 71 do 76 % dawki podanej dożylnie. Około 51 % było wydalane 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 4-9 %) całkowitego materiału pochodnego topotekanu 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 dihydropirydyna czy oksydaza ksantynowa.

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### Zaburzenia czynności wątroby

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 do grupy kontrolnej. 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 do kontrolnej grupy pacjentów.

#### Zaburzenia czynności nerek

Wartość klirensu osoczowego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 41-60 ml/min) zmniejszała się do około 67 % w porównaniu do grupy kontrolnej. 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.

#### Wiek/masa ciała

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 do 2,4 mg/m<sup>2</sup> pc. u dzieci (w wieku od 2 do 12 lat; n = 18), młodzieży (w wieku od 12 do 16 lat; n = 9) oraz u młodych osób dorosłych (w wieku od 16 do 21 lat; n = 9) z opornymi na leczenie guzami litymi. W drugim badaniu stosowano dawki od 2,0 do 5,2 mg/m<sup>2</sup> pc. u dzieci (n = 8), młodzieży (n = 3) oraz u młodych osób dorosłych (n = 3) z białaczką. W żadnym z tych badań nie stwierdzono widocznych różnic w farmakokinetyce topotekanu u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych z guzami litymi lub białaczką, tym niemniej dane te są zbyt ograniczone, aby na ich podstawie formułować jednoznaczne wnioski.

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

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

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

Potencjalne działanie rakotwórcze topotekanu nie było badane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas winowy (E334)  
Mannitol (E421)  
Kwas solny (E507)  
Wodorotlenek sodu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nieznane.

### **6.3 Okres ważności**

*Fiolki*  
3 lata.

#### *Roztwory po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu*

Produkt leczniczy należy użyć bezpośrednio po rozpuszczeniu, ponieważ nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Jeżeli rozpuszczanie i rozcieńczanie przeprowadzane jest w jałowych warunkach (tj. pod wyciągiem z laminarnym przepływem powietrza) preparat należy użyć (zakończyć wlew) w ciągu 12 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej, lub

w ciągu 24 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 2-8°C, licząc od momentu pierwszego nakłucia fiolki.

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

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

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

##### HYCAMTIN 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka ze szkła typu I (flint), z szarym korkiem z gumy butylowej z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu flip-off, zawierająca 1 mg topotekanu.

HYCAMTIN 1 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę i 5 fiolek.

##### HYCAMTIN 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Fiolka ze szkła typu I (flint), z szarym korkiem z gumy butylowej z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu flip-off, zawierająca 4 mg topotekanu.

HYCAMTIN 4 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę i 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

##### HYCAMTIN 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Zawartość fiolki leku HYCAMTIN 1 mg należy rozpuścić w 1,1 ml wody do wstrzykiwań. Ponieważ fiolka zawiera 10 % nadmiar technologiczny, sporządzony przejrzysty roztwór barwy żółtej do żółtozielonej zawiera 1 mg topotekanu w 1 ml. Następnie odpowiednią ilość sporządzonego roztworu należy rozcieńczyć albo 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu, albo 5 % roztworem glukozy, aby otrzymać stężenie leku pomiędzy 25 a 50 mikrogramów/ml.

##### HYCAMTIN 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Zawartość fiolki leku HYCAMTIN 4 mg należy rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań. Sporządzony przejrzysty roztwór barwy żółtej do żółtozielonej zawiera 1 mg topotekanu w 1 ml. Następnie odpowiednią ilość sporządzonego roztworu należy rozcieńczyć 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu lub 5 % roztworem glukozy, aby otrzymać stężenie leku między 25 a 50 mikrogramów/ml.

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

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

HYCAMTIN 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

EU/1/96/027/004  
EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

EU/1/96/027/001  
EU/1/96/027/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 1996  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2006

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

12/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.



## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HYCAMTIN 0,25 mg kapsułki twarde  
HYCAMTIN 1 mg kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

HYCAMTIN 0,25 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 0,25 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).

HYCAMTIN 1 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 1 mg topotekanu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

HYCAMTIN 0,25 mg kapsułki twarde

Kapsułki koloru matowobiałego do żółtawobiałego z nadrukowanym napisem „HYCAMTIN” i „0.25 mg”.

HYCAMTIN 1 mg kapsułki twarde

Kapsułki koloru matoworóżowego z nadrukowanym napisem „HYCAMTIN” i „1 mg”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

HYCAMTIN w postaci kapsułek stosowany w monoterapii wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii pierwszego rzutu uznano za nieodpowiednie (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

HYCAMTIN w postaci kapsułek może być przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii i leczenie musi być prowadzone pod nadzorem takiego lekarza.

#### Dawkowanie

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  $\geq 9$  g/dl (po transfuzji krwi, jeżeli jest to konieczne).

#### Dawka początkowa

Zalecaną dawką produktu leczniczego HYCAMTIN w postaci kapsułek jest  $2,3 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała na dobę podawane 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).

Kapsułki należy połykać w całości, nie wolno ich rozgryzać, rozgniatać ani dzielić.  
Kapsułki produktu leczniczego Hycamtin mogą być przyjmowane z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2).

#### *Kolejne dawki*

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

Standardowa praktyka onkologiczna w zakresie postępowania w przypadku neutropenii obejmuje albo dodatkowe podawanie innych produktów leczniczych (np. G-CSF), albo zmniejszenie dawki topotekanu w celu utrzymania odpowiedniej liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Jeśli wybrano redukcję 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 infekcją, bądź u pacjentów, u których opóźniono leczenie z powodu neutropenii, należy zmniejszyć dawkę o  $0,4 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ , tj. do  $1,9 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  (lub jeśli to konieczne zmniejszyć kolejne dawki do  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ ).

Podobnie należy zredukować dawki, jeżeli liczba płytek krwi spada poniżej  $25 \times 10^9/l$ . W badaniach klinicznych podawanie topotekanu było przerywane w sytuacji, kiedy konieczne było zmniejszenie dawki poniżej  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$ .

W przypadku pacjentów z biegunką stopnia 3. lub 4. należy zredukować dawkę o  $0,4 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  w czasie następnych kursów (patrz punkt 4.4). Pacjenci z biegunką stopnia 2. mogą wymagać wdrożenia tych samych zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.

Istotne jest wczesne zastosowanie leków przeciwbiegunkowych. W przypadku biegunki o ciężkim przebiegu może być konieczne podanie doustne bądź dożylnie elektrolitów i płynów oraz przerwanie leczenia topotekaniem (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Zalecana dawka doustna topotekanu w monoterapii u pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca, z klirensiem kreatyniny między 30 a 49 ml/min wynosi  $1,9 \text{ mg/m}^2$  na dobę przez pięć kolejnych dni. W razie dobrej tolerancji, w kolejnych cyklach dawkę można zwiększyć do  $2,3 \text{ mg/m}^2$  na dobę (patrz punkt 5.2).

Ograniczone dane od koreańskich pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 50 ml/min wskazują, że konieczne może być dalsze zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

Nie są dostępne wystarczające dane pozwalające określić zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 30 \text{ ml/min}$ .

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki produktu leczniczego Hycamtin w postaci kapsułek u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych aby określić zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Hycamtin w postaci kapsułek w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności u pacjentów w wieku powyżej 65 lat w porównaniu do młodszych dorosłych pacjentów. Jednakże w dwóch badaniach, w których stosowano topotekan

zarówno doustnie, jak i dożylnie, stwierdzono zwiększenie częstości występowania biegunki związanej ze stosowaniem leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat otrzymujących topotekan doustnie w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### 4.3 Przeciwwskazania

- Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego kursu, manifestujące się liczbą granulocytów obojętnochłonnych  $< 1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczbą płytek krwi  $< 100 \times 10^9/l$ .

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologiczne objawy toksyczne są zależne od wielkości dawki. Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi włącznie z liczbą 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 zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii (ang. neutropenic colitis). W trakcie badań klinicznych topotekanu zgłaszano zgony z powodu zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii. U pacjentów, u których stwierdzono gorączkę, neutropenię oraz charakterystyczny ból brzucha należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy w przebiegu neutropenii.

Podczas stosowania topotekanu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease – ILD), niekiedy kończące się 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 substancji pneumotoksycznych i (lub) czynników wzrostu kolonii. Należy obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na rozwój śródmiąższowej choroby płuc (np. kaszel, gorączka, duszność i (lub) niedotlenienie) a w przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie topotekaniem.

Leczenie topotekaniem w monoterapii lub topotekaniem z cisplatyną jest często związane z wystąpieniem istotnej klinicznie małopłytkowości. Należy o tym pamiętać przepisując produkt HYCAMTIN, 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) (ang. performance status – PS) 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 oceny, czy nie pogorszył się on do PS = 3.

Topotekan jest częściowo eliminowany przez nerki i zaburzenia czynności nerek mogą powodować zwiększenie ekspozycji na topotekan. Nie określono zaleceń dotyczących stosowania topotekanu doustnie u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min.. Stosowanie topotekanu nie jest zalecane u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

W małej grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy w zakresie od 1,5 do 10,0 mg/dl) stosowano topotekan dożylnie, w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, przez pięć dni co trzy tygodnie. Obserwowano zmniejszenie klirensu topotekanu, jednak nie ma wystarczających danych, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania dla tej grupy pacjentów. Dane dotyczące stosowania topotekanu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w

surowicy > 10 mg/dl) są niewystarczające. Stosowanie topotekanu u tych pacjentów nie jest zalecane (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania topotekanu doustnie zgłaszano występowanie biegunki, w tym przypadki biegunki o ciężkim przebiegu, wymagającej hospitalizacji. Biegunka związana z doustnym stosowaniem topotekanu może wystąpić w tym samym czasie co neutropenia wywołana stosowaniem leku i jej następstwa. Istotne jest poinformowanie pacjenta przed rozpoczęciem podawania leku o tych działaniach niepożądanych oraz wczesne wdrożenie leczenia po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki. Biegunka wywołana leczeniem przeciwnowotworowym (ang. cancer treatment-induced diarrhoea CTID) związana jest z istotną zachorowalnością i może być stanem zagrożenia życia. W przypadku wystąpienia biegunki podczas leczenia topotekaniem doustnie zaleca się, aby lekarz zastosował intensywne postępowanie w celu opanowania biegunki. Kliniczne wytyczne opisujące intensywne postępowanie w celu opanowania CTID obejmują specjalne zalecenia dotyczące informowania pacjentów, rozpoznawania wczesnych objawów ostrzegawczych, stosowania leków przeciwbiegunkowych i antybiotyków, zmian w zakresie przyjmowanych płynów i diety oraz potrzeby hospitalizacji (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W następujących sytuacjach klinicznych należy rozważyć stosowanie topotekanu dożylnie: niekontrolowane wymioty, zaburzenia połykania, niekontrolowana biegunka, stany kliniczne oraz stosowanie leków, które mogą zaburzyć motorykę przewodu pokarmowego i wchłanianie leku.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących 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).

Topotekan jest substratem zarówno dla ABCB1 (P-glikoproteina) jak i ABCG2 (BCRP). Podczas jednoczesnego stosowania topotekanu doustnie oraz inhibitorów ABCB1 i ABCG2 stwierdzono zwiększoną ekspozycję na topotekan.

Jednoczesne stosowanie topotekanu doustnie oraz cyklosporyny A (inhibitor ABCB1, ABCC1 [MRP-1], i CYP3A4) powodowało zwiększenie AUC topotekanu o około 2 do 2,5-razy w porównaniu z grupą kontrolną.

Podczas jednoczesnego stosowania topotekanu doustnie oraz substancji będącej inhibitorem ABCB1 lub ABCG2 należy uważnie obserwować pacjenta, czy nie występują działania niepożądane (patrz punkt 5.2).

W trakcie skojarzonej chemioterapii z użyciem topotekanu i innych leków, może być konieczne zmniejszenie dawki każdego produktu leczniczego w celu poprawienia tolerancji leczenia. Jednakże, podczas 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. Aktualnie doświadczenie dotyczące skojarzonego stosowania topotekanu i innej chemioterapii jest ograniczone.

Farmakokinetyka topotekanu zasadniczo nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego stosowania z ranitydyną.

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

### Kobiety w wieku rozrodczym /Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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 topotekanem.

Podobnie jak w przypadku każdej chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych, pacjentom stosującym topotekan i ich partnerom należy zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

### Ciąża

Jeśli topotekan jest stosowany w czasie ciąży lub w przypadku zajścia w ciążę w czasie leczenia topotekanem, 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 wydzielany jest z mlekiem matki. W przypadku rozpoczęcia leczenia topotekanem karmienie piersią należy przerwać.

### 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 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wymagana jest jednak ostrożność w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli utrzymuje się osłabienie i zmęczenie.

## **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z nawrotowym rakiem drobнокomórkowym 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.

Częstość występowania hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych wymienionych poniżej określono na podstawie zdarzeń niepożądanych, uznanych za związane/prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu doustnie.

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

( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i 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.

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	Zakażenie
Często	Posocznica <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Gorączka neutropeniczna, neutropenia (patrz „Zaburzenia żołądka i jelit”), małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia
Często	Pancytopenia
Częstość nieznana	Ciężkie krwawienie (związane z małopłytkowością)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka
Rzadko	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Jadłowstręt (który może być ciężki)
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc (w niektórych przypadkach zakończona zgonem)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, wymioty i biegunka (wszystkie mogą być ciężkie), co może prowadzić do odwodnienia (patrz punkt 4.2 i 4.4)
Często	Bóle brzucha <sup>2</sup> , zaparcie, zapalenie błon śluzowych, niestrawność
Częstość nieznana	Perforacja przewodu pokarmowego
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	Łysienie
Często	Świąd
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Zmęczenie
Często	Oslabienie, gorączka, złe samopoczucie
Częstość nieznana	Zapalenie błony śluzowej
<sup>1</sup> U pacjentów leczonych topotekaniem zgłaszano przypadki zgonów z powodu posocznicy (patrz punkt 4.4).	
<sup>2</sup> Zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii, w tym przypadki zakończone zgonem, zgłaszano jako powikłanie neutropenii wywołanej zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.4)	

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

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania przedstawiono na podstawie zintegrowanej bazy danych uzyskanych od 682 pacjentów z nawrotowym rakiem płuca, u których podano 2536 kursów monoterapii topotekaniem doustnie (275 pacjentów z nawrotowym rakiem drobnokomórkowym płuca i 407 pacjentów z nawrotowym rakiem niedrobnokomórkowym płuca).

## Hematologiczne

### Neutropenia

Ciężka neutropenia (stopień 4 - liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) wystąpiła u 32 % pacjentów w 13 % kursów. Mediana czasu do wystąpienia ciężkiej neutropenii wynosiła 12 dni, a mediana czasu trwania 7 dni. W 34 % kursów, w których wystąpiła ciężka neutropenia, trwała ona  $> 7$  dni. W kursie 1. częstość wnosila 20 %, by w 4. kursie osiągnąć częstość 8 %. Zakażenie,

posocznica i neutropenia z gorączką wystąpiły u 17 %, 2 %, i 4 % pacjentów odpowiednio. Zgon z powodu posocznicy nastąpił u 1 % pacjentów. Zgłaszano przypadki pancytopenii. Hematologiczne czynniki wzrostu zastosowano u 19 % pacjentów w 8 % kursów.

#### Małopłytkowość

Ciężka małopłytkowość (stopień 4 - liczba płytek krwi  $< 10 \times 10^9/l$ ) wystąpiła u 6 % pacjentów w 2 % kursów. Mediana czasu do wystąpienia ciężkiej małopłytkowości wynosiła 15 dni, a mediana czasu trwania 2,5 dnia. W 18 % kursów, w których wystąpiła ciężka małopłytkowość, trwała ona  $>7$  dni. Umiarkowana małopłytkowość (stopień 3 - liczba płytek krwi pomiędzy  $10,0$  i  $50,0 \times 10^9/l$ ) wystąpiła u 29 % pacjentów w 14 % kursów. Przetoczenie masy płytkowej wykonano u 10 % pacjentów w 4 % kursów. Zgłoszenia dotyczące znaczących następstw małopłytkowości, w tym zgonów z powodu krwawienia związanego z obecnością guza, były rzadkie.

#### Niedokrwistość

Umiarkowana do ciężkiej niedokrwistość (stopień 3 i 4 -  $Hb \leq 8,0$  g/dl) wystąpiła u 25 % pacjentów (12 % kursów). Mediana czasu do wystąpienia umiarkowanej do ciężkiej niedokrwistości wynosiła 12 dni, a mediana czasu trwania 7 dni. W 46 % kursów, w których wystąpiła umiarkowana do ciężkiej niedokrwistość, trwała ona  $>7$  dni. Przetoczenie masy erytrocytarnej wykonano u 30 % pacjentów (13 % kursów). Erytropoetynę zastosowano u 10 % pacjentów w 8 % kursów.

#### Niehematologiczne

Najczęściej zgłaszanymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi, były nudności (37 %), biegunka (29 %), zmęczenie (26 %), wymioty (24 %), łysienie (21 %) i anoreksja (18 %). Uwzględniono wszystkie przypadki niezależnie od związku przyczynowo skutkowego. Ciężkie przypadki (Stopień 3/4) zgłaszane jako związane / prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu występowały z częstością: biegunka 5 % (patrz punkt 4.4), zmęczenie 4 %, wymioty 3 %, nudności 3 % i anoreksja 2 %.

Całkowita częstość biegunki związanej ze stosowaniem leku wynosiła 22 %, w tym 4 % w stopniu 3 i 0,4 % w stopniu 4. Biegunka związana ze stosowaniem leku występowała częściej u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (28 %) w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (19 %).

Całkowite wyłysienie związane / prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu obserwowano u 9 % pacjentów, a częściowe wyłysienie związane / prawdopodobnie związane ze stosowaniem topotekanu u 11 % pacjentów.

Interwencje terapeutyczne związane z wystąpieniem niehematologicznych działań niepożądanych obejmowały podawanie leków przeciwwymiotnych, które zastosowano u 47 % pacjentów w 38 % kursów oraz leków przeciwbiegunkowych, które zastosowano u 15 % pacjentów w 6 % kursów. Antagonista receptorów 5 HT3 był zastosowany u 30 % pacjentów w 24 % kursów. Loperamid był zastosowany u 13 % pacjentów w 5 % kursów. Mediana czasu do wystąpienia biegunki Stopnia 2. lub większego wynosiła 9 dni.

#### 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

Aleje Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## 4.9 Przedawkowanie

Donoszono o przypadkach przedawkowania u pacjentów leczonych topotekaniem w postaci kapsułek (do 5-krotności zalecanej dawki) i topotekaniem w postaci dożylniej (do 10-krotności zalecanej dawki). Objawy obserwowane po przedawkowaniu odpowiadały znanym działaniom niepożądanym związanym z zastosowaniem topotekanu (patrz punkt 4.8). Podstawowymi powikłaniami przedawkowania są zahamowanie czynności szpiku kostnego i zapalenie śluzówek. Ponadto, w razie przedawkowania topotekanu w postaci dożylniej, obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Nie jest znane antidotum w razie przedawkowania topotekanu. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum zatruc, o ile możliwe jest uzyskanie takich zaleceń.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

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.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### 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 plus BSC, 90 dni w grupie samej BSC), u których ponowne leczenie chemioterapią stosowaną dożylnie uznano za nieodpowiednie. W grupie pacjentów, u których stosowano topotekan doustnie plus 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 plus BSC w porównaniu do grupy BSC wynosił 0,64 (95 % CI: 0,45; 0,90). Średni czas przeżycia w grupie pacjentów leczonych doustnym topotekaniem plus BSC wynosił 25,9 tygodnia (95 % CI: 18,3; 31,6), natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano jedynie BSC - 13,9 tygodnia (95 % CI: 11,1; 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 plus BSC.

Przeprowadzono jedno badanie fazy II (badanie 065) i jedno badanie fazy III (badanie 396) oceniające skuteczność topotekanu podawanego doustnie w porównaniu do topotekanu podawanego dożylnie u pacjentów z nawrotem choroby  $\geq 90$  dni po zakończeniu jednego wcześniejszego schematu chemioterapii (patrz Tabela 1). Na podstawie samodzielnego rejestrowania objawów dokonywanego przez pacjentów, 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 rakiem drobnokomórkowym płuca leczonych topotekaniem podawanym doustnie lub dożylnie.**

	Badanie 065		Badanie 396	
	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie	Topotekan podawany doustnie	Topotekan podawany dożylnie
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Mediana czasu przeżycia (tygodnie)</b> (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)	
<b>Odsetek odpowiedzi (%)</b> (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)
<b>Różnica w odsetku odpowiedzi (95% CI)</b>	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
<b>Mediana czasu do progresji (tygodnie)</b> (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.

### Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania topotekanu doustnie u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dystrybucja

Farmakokinetykę topotekanu po podaniu doustnym oceniano u pacjentów z rakiem, podczas stosowania dawek 1,2 do 3,1 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę i 4 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę, podawanych codziennie przez 5 dni. Biodostępność topotekanu (całkowitego i w postaci laktonu) u ludzi wynosi około 40 %. Maksymalne stężenia w osoczu topotekanu całkowitego (tj. zarówno w postaci laktonu, jak i pochodnej karboksylowej) oraz topotekanu w postaci laktonu (cząsteczka aktywna) występują po około 2,0 godzinach i 1,5 godziny odpowiednio, i zmniejszają się dwuwykładniczo, ze średnim okresem półtrwania około 3,0 do 6,0 godzin. Całkowita ekspozycja (AUC) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do 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.

### Metabolizm

Głównym mechanizmem eliminacji topotekanu jest hydroliza pierścienia laktonowego do pochodnej karboksylowej o otwartym pierścieniu. Poza hydrolizą topotekan jest usuwany głównie przez nerki i w niewielkiej części metabolizowany do N-demetylowej pochodnej (SB-209780), której obecność stwierdzono w osoczu, w moczu i w kale.

## Eliminacja

Całkowity odzysk lekopochodnego materiału po podaniu pięciu dobowych dawek topotekanu wynosił 49 % do 72 % (średnio 57%) dawki podanej doustnie. Około 20 % było wydalane w moczu jako całkowity topotekan a 2 % jako N-demetylowa pochodna topotekanu. Wydalanie całkowitego topotekanu z kałem wynosiło 33 %, natomiast 1,5 % stanowiła pochodna N-demetylowa topotekanu. Ogólnie, N-demetylowa pochodna topotekanu stanowiła średnio mniej niż 6 % (zakres 4-8 %) całkowitego materiału lekopochodnego wykrywanego w moczu i kale. W moczu wykryto O-glukuronidy topotekanu i N-demetylowej pochodnej topotekanu. Średni stosunek osoczowego AUC metabolitu i topotekanu był mniejszy niż 10% zarówno dla topotekanu całkowitego, jak i laktonu.

*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 dihidropiryminy czy oksydaza ksantynowa.

Podczas jednoczesnego stosowania elacidaru (GF120918), inhibitora ABCB1 (P-gp) i ABCG2 (BCRP) w dawkach od 100 do 1000 mg i topotekanu doustnie,  $AUC_{0-\infty}$  topotekanu w postaci laktonu i topotekanu całkowitego było zwiększone około 2,5 razy (patrz wskazówki w punkcie 4.5).

Doustne podawanie cyklosporyny A (15 mg/kg), będącej inhibitorem cząsteczek transportujących ABCB1 (P-gp) i ABCC1 (MRP-1) oraz metabolizującego enzymu CYP3A4, w ciągu 4 godzin po doustnym podaniu topotekanu powodowało zwiększenie znormalizowanego w stosunku do dawki  $AUC_{0-24h}$  topotekanu w postaci laktonu i topotekanu całkowitego około 2,0 i 2,5 razy odpowiednio (patrz punkt 4.5).

Stopień ekspozycji był podobny po posiłku z dużą zawartością tłuszczów i na czczo, ale czas  $t_{max}$  był wydłużony z 1,5 do 3 godzin (topotekan w postaci laktonu) i z 3 do 4 godzin (topotekan całkowity).

## Szczególne grupy pacjentów

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki topotekanu podawanego doustnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Zaburzenia czynności nerek

Wyniki analizy typu cross-study wskazują, że ekspozycja na topotekan w postaci laktonu, aktywnej postaci topotekanu powstającej po jego podaniu, jest zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wartości średniej geometrycznej znormalizowanego względem dawki  $AUC_{(0-\infty)}$  topotekanu w postaci laktonu wynosiły 9,4, 11,1 i 12,0 ng\*h/ml odpowiednio u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 80 ml/min, od 50 do 80 ml/min i od 30 do 49 ml/min. W tej analizie klirens kreatyniny został oznaczony metodą Cockcrofta-Gaulta. Podobne wyniki uzyskano obliczając wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ml/min) wykorzystując wzór MDRD skorygowany względem masy ciała. Pacjenci z klirensiem kreatyniny > 60 ml/min zostali włączeni do badań skuteczności i bezpieczeństwa topotekanu. Z tego względu zastosowanie standardowej dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek uznaje się za uzasadnione (patrz punkt 4.2).

U koreańskich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ekspozycja była zazwyczaj większa niż u pacjentów niepochodzących z Azji, z tym samym stopniem zaburzeń czynności nerek. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niejasne. Wartości średniej geometrycznej znormalizowanego względem dawki  $AUC_{(0-\infty)}$  topotekanu w postaci laktonu u pacjentów koreańskich wynosiły 7,9, 12,9 i 19,7 ng\*h/ml odpowiednio u pacjentów z klirensiem kreatyniny większym niż 80 ml/min, od 50 do 80 ml/min i od 30 do 49 ml/min (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie ma danych uzyskanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek pochodzenia azjatyckiego innych niż Koreańscy.

### Płeć

W analizie typu cross-study danych uzyskanych od 217 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazano, że płeć nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę produktu leczniczego HYCAMTIN w postaci kapsułek.

### **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**

#### HYCAMTIN 0,25 mg kapsułki twarde

##### Zawartość kapsułki

Uwodorniony olej roślinny  
Glicerolu monostearnian

##### Kapsułka

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)

##### Opaska uszczelniająca

Żelatyna

##### Czarny tusz

Żelaza tlenek czarny (E172)  
Szelak  
Etanol bezwodny – szczegółowe informacje patrz ulotka  
Glikol propylenowy  
Alkohol izopropylowy  
Butanol  
Stężony roztwór amoniaku  
Potasu wodorotlenek

#### HYCAMTIN 1 mg kapsułki twarde

##### Zawartość kapsułki

Uwodorniony olej roślinny  
Glicerolu monostearnian

##### Kapsułka

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### Opaska uszczelniająca

Żelatyna

### Czarny tusz

Żelaza tlenek czarny (E172)

Szelak

Etanol bezwodny – szczegółowe informacje patrz ulotka

Glikol propylenowy

Alkohol izopropylowy

Butanol

Stężony roztwór amoniaku

Potasu wodorotlenek

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Białe blistry z polichlorku winylu / polichlorotrifluoroetyleny zamknięte folią z aluminium / politeraftalanu etyleny (PET) / papieru. Blistry zamknięte są folią zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Każdy blister zawiera 10 kapsułek.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Kapsułek produktu leczniczego HYCAMTIN nie należy otwierać ani rozgniatać.

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

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

HYCAMTIN 0,25 mg kapsułki twarde

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg kapsułki twarde

EU/1/96/027/007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2006

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

12/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.