

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOPOTU 4 mg/4 mL konsantre infüzyon çözeltisi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakonda:

Topotekan hidroklorür.....4.346 mg (4 mg Topotekan'a eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarı için yeterli miktarda)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti

Berrak, sarı renkli çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TOPOTU monoterapisi aşağıdaki tedaviler için endikedir.

- Metastatik over kanserinde ilk basamak tedavisi veya izleyen kemoterapinin başarısız olduğu durumlarda.
- Nükseden küçük hücreli akciğer kanserinde ilk seçenek tedavinin tekrar uygulanmasının uygun bulunmadığı durumlarda (Bkz. Bölüm 5.1).

Topotekan, sisplatin ile kombine kullanımda radyoterapiyi takiben nüks eden servikal kanserli ve Evre IVB hastalığı olan hastalarda endikedir. Önceden sisplatin almış hastalarda, kombinasyon ile tedaviyi doğrulamak amacıyla tedavi uygulanmayan bir süre aralığı gereklidir (Bkz. Bölüm 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sisplatin ile kombine halde kullanıldığında, sisplatin kullanma talimatına danışılmalıdır.

Topotekanın ilk kürünün uygulanmasından önce, hastaların başlangıç nötrofil sayısı  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9/L$  ve hemoglobin seviyesi  $\geq 9$  g/dl (eğer gerekli ise transfüzyondan sonra) olmalıdır.

### *Over ve Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Başlangıç Dozu*

Topotekanın önerilen dozu, her kürün başlangıcı arasında 3 haftalık bir süre olacak şekilde 5 ardışık gün süresince 30 dakikada intravenöz infüzyon yolu ile uygulanan günlük  $1.5 \text{ mg/m}^2$  vücut yüzey alanı/gün'dür. Eğer iyi tolere edilirse, tedaviye hastalığın ilerlemesine kadar devam edebilir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1)

#### *Daha sonraki dozlar*

Topotekan nötrofil sayısı  $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ , trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$  ve hemoglobin seviyesi  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (eğer gerekli ise transfüzyondan sonra) olmadan tekrar uygulanmamalıdır.

Nötropeni'nin tedavisi için standart onkolojik uygulama ya diğer ilaçlar (örn. G-CSF) ile topotekan uygulaması ya da nötrofil düzeyinin sürdürülmesi için dozun azaltılmasıdır.

Eğer, yedi gün veya daha uzun süre boyunca ciddi nötropeni ( nötrofil sayısı  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ) yaşayan hastalar veya ateş veya enfeksiyonun eşlik ettiği ciddi nötropeni olan hastalar veya nötropeni nedeniyle tedavisi gecikmiş olan hastalar için doz azaltılması seçilmişse, doz  $0.25 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$  düşürülerek  $1.25 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$  (veya eğer gerekirse daha sonradan  $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ 'e düşürülmeli) yapılmalıdır.

Eğer trombosit sayısı  $25 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altına düşerse, dozlar benzer olarak azaltılmalıdır. Klinik çalışmalarda, eğer doz  $1.0 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülmüş ve advers etkileri kontrol etmek için dozun daha fazla azaltılması gerekiyorsa topotekan kesilmiştir.

### *Servikal Kanserde Başlangıç dozu*

Topotekanın önerilen dozu, 1., 2., ve 3. günlerde, günlük 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanan  $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ 'dür. Sisplatin, topotekan dozunu takiben, 1. Gün  $50 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ 'lük intravenöz infüzyon ile uygulanır. Bu tedavi planı, altı kür olarak veya hastalık ilerleyinceye kadar her 21 günde tekrarlanır.

#### *Daha sonraki dozlar*

Topotekan, nötrofil sayısı  $5 \times 10^9/\text{L}$ 'den büyük veya eşit, trombosit sayısı  $100 \times 10^9/\text{L}$ 'den büyük veya eşit ve hemoglobin seviyesi  $9 \text{ g/dl}$ 'den (eğer gerekli ise transfüzyondan sonra) büyük veya eşit olmadıkça tekrar uygulanmamalıdır.

Nötropeni'nin tedavisi için standart onkolojik uygulama ya diğer ilaçlar (örn. G-CSF) ile topotekan uygulaması ya da nötrofil düzeyinin sürdürülmesi için dozun azaltılmasıdır.

Eğer, yedi gün veya daha uzun süre boyunca ciddi nötropeni ( nötrofil sayısı  $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 'den az) yaşayan hastalar veya ateş veya enfeksiyonun eşlik ettiği ciddi nötropeni olan hastalar veya nötropeni nedeniyle tedavisi gecikmiş olan hastalar için doz azaltılması seçilmişse, doz daha sonraki kürler için %20 azaltılarak  $0.60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ 'e düşürülmelidir ( veya eğer gerekirse daha sonradan  $0.45 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ 'e düşürülmeli)

Eğer trombosit sayısı  $25 \times 10^9/\text{L}$ 'nin altına düşerse, dozlar benzer olarak azaltılmalıdır.

**Uygulama şekli:**

TOPOTU kullanımı sitotoksik kemoterapi uygulamasında uzmanlaşmış birimlerde yürütülmelidir ve kanser kemoterapi ajanlarının kullanımında deneyimli olan bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

TOPOTU kullanılmadan önce seyreltilmelidir (Bkz. Bölüm 6.6).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği**

*Monoterapi (Over ve Küçük hücreli akciğer kanserinde)*

Kreatin klirensi 20 ml/dakika'dan az olan hastalara tavsiyede bulunmak için yeterli veri mevcut değildir. Limitli veriler hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerektiğini göstermektedir. Kreatin klirensi 20 ile 39 ml/dakika arasında olan over ve küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda topotekanın tavsiye edilen monoterapi dozu, 5 ardışık gün süresince  $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ 'dür.

*Kombinasyon tedavisi (Servikal kanserde)*

Servikal kanserin tedavisi için sisplatin ile kombine topotekan ile yapılan klinik çalışmalarda, tedavi yalnızca serum kreatinin değeri  $1.5 \text{ mg/dl}$ 'ye eşit veya daha düşük olan hastalarda başlatılmıştır. Eğer, topotekan/sisplatin kombinasyon tedavisi sırasında serum kreatinin seviyesi  $1.5 \text{ mg/dl}$ 'yi aşarsa, sisplatin dozunun azaltılması/devam edilmesi için her türlü öneri için kullanma talimatına danışılması önerilmektedir. Eğer sisplatin kesilirse, servikal kanserli hastalarda topotekan monoterapisine devam edilmesine ilişkin veriler yetersizdir.

**Karaciğer Yetmezliği**

Ciddi bozulmuş karaciğer fonksiyonları (serum bilirubin  $\geq 10 \text{ mg/dl}$ ) olan hastalarda topotekan kullanımına dair deneyimler yetersizdir. Bu hasta gruplarında topotekan kullanımı önerilmemektedir.

Bozulmuş karaciğer fonksiyonları olan ( serum bilirubin değerleri  $10 \text{ mg/dl}$  ile  $1.5 \text{ mg/dl}$  aralığında) az sayıda hastaya her üç haftada beş gün boyunca  $1.5 \text{ mg/m}^2$  intravenöz topotekan verilmiştir. Topotekan klirensinde bir düşüş gözlemlenmiştir. Ancak, bu hasta grubu için bir doz tavsiyesinde bulunmak için mevcut veriler yetersizdir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Veriler sınırlı olduğu için çocuklarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

Mevcut veri bulunmamaktadır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

TOPOTU, topotekan veya bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir. TOPOTU hamilelerde, süt veren annelerde veya ciddi kemik iliği depresyonu olan kişilerde (nötrofil sayısı  $1.5 \times 10^9/l$ 'den az ve/veya trombosit sayısı  $100 \times 10^9/l$ ) kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik toksisite doza bağlıdır ve trombosit dahil kan hücresi sayımı düzenli olarak izlenmelidir ( Bkz. Bölüm 4.2)

Diğer sitotoksik ilaçlar gibi, topotekan ciddi miyelosüpresyona neden olabilir. Topotekan ile tedavi edilen hastalarda miyelosüpresyonun neden olduğu sepsis ve sepsise bağlı ölümcül olaylar rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8)

Topotekana bağlı nötropeni, nötropenik kolitlere neden olabilir. Topotekanla yapılan klinik çalışmalarda nötropenik kolitler'e bağlı ölümcül olaylar rapor edilmiştir. Hastalarda ateş nötropeni, karın ağrısına uygun paternin görüldüğü durumlarda nötropenik kolit ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

Topotekanın bazıları ölümcül olan interstisyel akciğer hastalığı (ILD) ile ilişkilendirilmiş raporları bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8). Altta yatan risk faktörleri, ILD hikayesi, pulmoner fibrozis, akciğer kanseri, toraksın radyasyona maruz kalması ve pnömotoksik ilaç ve/veya kolon stimüle faktör kullanımını içerir. Hastalar ILD'nin baş gösteren pulmoner semptomları (örn; öksürük, ateş, dispne ve/veya hipoksi) yönünden gözetim altında tutulmalıdırlar ve eğer ILD'nin yeni bir tanısı teyit edilmişse, topotekan kullanımından vazgeçilmelidir.

Topotekan monoterapisi ve topotekanın sisplatin ile kombinasyonunun her ikisi de klinik olarak ilişkili trombositopeni ile ilişkilidir. Bu durum TOPOTU reçete edilmeden önce örn. tümör kanaması açısından artmış risk altında bulunan hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Beklenildiği gibi, düşük performans durumu olan hastaların (PS >1) yanıt oranı daha düşüktür ve ateş, enfeksiyon ve sepsis gibi komplikasyonların insidansı artmıştır ( Bkz. Bölüm 4.8) Tedavi sırasındaki performans durumunun doğru değerlendirilmesi, hastaların performans durumunun 3'e ağırlaşmadığından emin olmak için önemlidir.

Ciddi bozulmuş renal fonksiyonları ( kreatinin klirensi < 20 ml/dakika) veya siroza bağlı olarak ciddi bozulmuş karaciğer fonksiyonları (serum bilirubin  $\geq$  10 mg/dl) olan hastalarda topotekan kullanımına dair deneyimler yetersizdir. Bu hasta gruplarında topotekan kullanımı önerilmemektedir.

Bozulmuş karaciğer fonksiyonları olan ( serum bilirubin değerleri 10 mg/dl ile 1.5 mg/dl aralığında) az sayıda hastaya her üç haftada beş gün boyunca 1.5 mg/m<sup>2</sup> intravenöz topotekan verilmiştir. Topotekan klirensinde bir düşüş gözlemlenmiştir. Ancak, bu hasta grubu için bir doz tavsiyesinde bulunmak için mevcut veriler yetersizdir.

Bu tıbbi ürün her bir flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

*In vivo* insan farmakokinetik geçimlilik çalışması yürütülmemiştir.

Topotekan insan sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmez (Bkz. Bölüm 5.2). İntravenöz popülasyon çalışmalarında, granisetron, ondasetron, morfin veya kortikosteroidlerin ortak

uygulamalarında total topotekan (aktif ve inaktif form) uygulamasının farmakokinetiğinde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Topotekanın diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyonunda, tolere edilebilirliği geliştirmek için her bir tıbbi ürünün dozunun azaltılması gerekebilir. Bununla birlikte, platin ajanlar ile birlikte kullanımında, günde 1 veya 5 doz topotekan dozunun verilir verilmeyeğine bağlı olarak sekans-ilişkili bir etkileşim olduğu katidir. Eğer platin ajanı ile birlikte günde 1 topotekan dozu verilirse, günde 5 kez verilen topotekan dozlarına nazaran her iki ilacın daha düşük dozlarının verilmesi gerekmektedir.

Over kanseri olan 13 hastaya topotekan (5 ardışık gün boyunca 0.75 mg/m<sup>2</sup>/gün ) veya sisplatin (1. Gün 60 mg/m<sup>2</sup>/gün) uygulandığında, 5. Günde AUC'de (%12, n=9) ve C<sub>max</sub>'da (%23, n=11) hafif bir artış not edilmiştir. Bu artışın klinik olarak ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Mevcut veri bulunmamaktadır.

### **Pediyatrik popülasyon**

Mevcut veri bulunmamaktadır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi D'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

TOPOTU'nun gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TOPOTU gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Tüm sitotoksik kemoterapi ajanlarında olduğu gibi, topotekan ile tedavi edilen her partnere etkili doğum kontrol methodları tavsiye edilmelidir.

### **Gebelik dönemi**

Klinik öncesi çalışmalarda topotekanın fetotoksik ve embriyotoksik olduğu, malformasyonlara neden olduğu görülmüştür. Diğer sitotoksik ilaçlar gibi, hamile kadınlara verildiğinde fetal hasarlara neden olabilirler. Bu nedenle hamilelik süresince kontrendikedir. Topotekan ile tedavi esnasında kadınlar hamile kalmamaları konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer hamilelik gerçekleşiyse acilen doktorun bu durumdan haberdar edilmesi gerekmektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Emzirme süresince topotekanın kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Topotekanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmese de, tedavinin başlangıcında emzirme kesilmelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Sıçanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında erkek ya da dişi fertilitesi üzerinde bir etki gözlemlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Ancak, diğer sitotoksik tıbbi ürünlerde olduğu gibi topotekan genotoksiktir ve erkek fertilitesi dahil fertilité üzerinde etkileri vardır, hariç tutulamaz.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, devam eden yorgunluk ve asteni durumu varsa araç ve makine kullanımından kaçınılmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Tekrarlayan over kanseri olan 523 hastanın ve tekrarlayan küçük hücreli akciğer kanseri olan 631 hastanın dahil edildiği doz bulma çalışmalarında, topotekan monoterapisinin doz sınırlayıcı toksisitesi hematolojik olarak bulunmuştur. Toksikite öngörülebilir ve geri dönüşlüdür. Hematolojik veya hematolojik olmayan kümülatif toksisiteye dair bir belirti görülmemiştir.

Servikal kanser klinik çalışmalarında sisplatin ile kombine halde verilen topotekanın advers olay profili, topotekan monoterapisi ile görülen profil ile birbirini tutmaktadır. Tüm hematolojik toksisite, sisplatin ile kombine topotekan ile tedavi edilen hastalarda, topotekan monoterapisi ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha düşük ancak yalnızca sisplatin ile tedavi edilen hastalara göre yüksektir.

Topotekan sisplatin ile kombine halde verildiğinde ilave advers olaylar görülmüştür ancak bu olaylar sisplatin monoterapisi sırasında da görülmüştür ve topotekana atfedilemez. Sisplatin kullanımına bağlı advers olayların tam listesi için sisplatin kullanma talimatına danışılmalıdır.

Topotekan monoterapisi için bütünleştirilmiş güvenlik verileri aşağıda sunulmaktadır.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve görülme sıklıklarına (raporlanan tüm olaylar) göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın  $\geq 1/10$

Yaygın  $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$

Yaygın olmayan  $\geq 1/1000$  ve  $< 1/100$

Seyrek  $\geq 1/10000$  ve  $< 1/1000$

Çok seyrek  $\geq 1/10000$

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre sunulmaktadır.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Febril nötropeni, nötropeni (Bkz. Gastrointestinal hastalıklar), trombositopeni, anemi, lökopeni

Yaygın: Pansitopeni

Bilinmiyor: Ciddi kanamalar (trombositopeniyle alakalı)

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı (bazı vakalar ölümcül olmuştur)

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare (tümü ciddi olabilen), konstipasyon karın ağrısı<sup>1</sup>, stomatit

<sup>1</sup>Topotekanla bağlantılı nötropenin bir komplikasyonu olan, ölümcül olan nötropenik kolitler de dahil nötropenik kolit rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4)

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok Yaygın: Alopesi  
Yaygın : Kaşıntı

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Anoreksi (ciddi olabilen)

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Enfeksiyon  
Yaygın: Sepsis<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Topotekan ile tedavi edilen hastalarda sepsise bağlı ölümler rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4)

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Ateş, asteni, yorgunluk  
Yaygın: Keyifsizlik  
Çok seyrek: Ekstravazasyon<sup>3</sup>

<sup>3</sup>Ekstravazasyon çok seyrek olarak raporlanmıştır. Hafif reaksiyonlar görülmüş ve genellikle spesifik tedavi gerektirmemiştir.

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Döküntü dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları  
Seyrek: Anaflaktik reaksiyon, anjiyoödem, ürtiker

#### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Hiperbilirubinemi

Yukarıda listelenmiş olan advers olayların insidansı, düşük performans durumu olan hastalarda daha yüksek sıklıkta meydana gelme potansiyeline sahiptir (Bkz. Bölüm 4.4.)

Aşağıda listelenmiş olan hematolojik ve hematolojik olmayan advers olaylar ile ilişkili sıklıklar, topotekan tedavisi ile ilişkili/ muhtemelen ilişkili olarak düşünülen advers olay raporlarını temsil etmektedir.

#### Hematolojik

*Nötropeni:* Tüm hastaların (Kürlerin %39'u) %77'sinde ve 1. kür sırasında hastaların %55'inde, bu hastaların %20'sinde 7 gün ve daha uzun sürecek şekilde ciddi ( nütrofil sayısı  $< 0.5 \times 10^9/l$ ) nötropeni görülmüştür. Ciddi nötropeni ile ilişkili olarak, 1. Kür sırasında hastaların %16'sında ve tüm hastaların %23'ünde (kürlerin %6'sı) ateş veya enfeksiyon meydana gelmiştir. Ciddi nötropenin ortalama başlangıç zamanı dokuz gün olmuştur ve ortalama yedi gün sürmüştür. Tüm kürlerin %11'inde ciddi nötropeni yedi günden daha uzun sürmüştür. Klinik çalışmalarda tedavi edilen bütün hastalar arasında (ciddi nötropeni geliştiren ve geliştirmeyen hasta gruplarının her ikisi de dahil olacak şekilde) %11 (kürlerin %4'ü) ateş, %26 (kürlerin %9'u) enfeksiyon gelişmiştir. Ek olarak, tedavi edilen tüm hastaların %5'inde (kürlerin %1'i) sepsis gelişmiştir. (Bkz. Bölüm 4.4)

*Trombositopeni:* Hastaların (kürlerin %8'i) %25'inde ciddi seviyede (trombosit seviyesi  $25 \times 10^9/l$ 'nin altında); Hastaların (kürlerin %15'i) %25'inde orta seviyede (trombosit seviyesi 25.0 ile  $50.0 \times 10^9/l$  arasında) görülmüştür. Ciddi trombositopeninin ortalama başlangıç zamanı tedavinin 15. günü olmuştur ve ortalama 5 gün sürmüştür. Kürlerin %4'ünde trombosit transfüzyonu yapılmıştır. Tümör kanamalarına bağlı ölümcül olaylar dahil trombositopeni ile ilişkili ciddi sekel nadiren raporlanmıştır.

*Anemi:* Hastaların (Kürlerin %14'ünde) %37'sinde orta-ciddi seviyede ( $Hb \leq 8.0$  g/dl) görülmüştür. Hastaların %52'sine (kürlerin %21'i) kırmızı kan hücresi transfüzyonu yapılmıştır.

#### Hematolojik Olmayan

Çoğunlukla raporlanan hematolojik olmayan etkiler bulantı (%52), kusma (%32), diyare (%18), konstipasyon (%9) ve stomatit (%14) gibi gastrointestinal etkiler olmuştur. Ciddi (3. veya 4. seviye) bulantı, kusma, diyare ve stomatit insidansı sırasıyla %4, %3, %2 ve %1'dir.

Hastaların %4'ü arasında hafif karın ağrısı raporlanmıştır.

Topotekan alırken hastaların %16'sında asteni ve yaklaşık %25'inde yorgunluk gözlemlenmiştir. Ciddi (3. veya 4. seviye) yorgunluk ve asteni insidansı sırasıyla %3 ve %3'tür.

Hastaların %30'unda tam veya belirgin alopesi ve %15'inde kısmi alopesi gözlemlenmiştir.

Hastalarda topotekan tedavisi ile ilişkili veya muhtemelen ilişkili olarak kayıt edilen diğer ciddi olaylar anoreksi (%12), keyifsizlik (%3) ve hiperbilirubinemi (%1)'dir.

Kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyonlar dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren raporlanmıştır. Klinik çalışmalarda, hastaların %4'ünde kızarıklık ve %1.5'inde kaşıntı raporlanmıştır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İntravenöz topotekan (tavsiye edilen dozun 10 katına kadar) ve topotekan kapsülleri (tavsiye edilen dozun 5 katına kadar) ile tedavi edilen hastalarda doz aşımı raporlanmıştır. Doz aşımı karşısında gözlemlenen belirti ve semptomlar topotekan ile ilişkili bilinen advers olaylarla birbirini tutmaktadır (Bkz. Bölüm 4.8). Doz aşımının beklenen ilk komplikasyonları kemik iliği süpresyonu ve stomatittir. Ek olarak, intravenöz topotekan doz aşımında yükselmiş karaciğer enzimleri raporlanmıştır.

Topotekan doz aşımı için bilinen bir antidot yoktur. Hasta klinik bulgular ışığında veya uygun olduğunda ulusal zehir merkezi tavsiyelerine göre tedavi edilmelidir.



## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar  
ATC kodu: L01XX17

TOPOTU topoizomeraz I-inhibitör aktivitesi olan anti-tümör bir ilaçtır. Topoizomeraz I, DNA'da reversibl tek sarmal kırılımlarını indükleyerek DNA'nın eksenini etrafındaki gerilimi ortadan kaldırır. Topotekan, topoizomeraz I-DNA kompleksine bağlanır ve tek sarmal kırılımlarını engeller. Topotekanın sitotoksitesininin, DNA sentezi esnasında topotekan, topoizomeraz I ve DNA tarafından oluşturulan tersiyer kompleks ile replikasyon enzimleri etkiletiğinde meydana gelen çift sarmal DNA hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir

#### *Nüksetmiş Over Kanseri*

Önceden platin bazlı kemoterapi ile over kanseri tedavisi görmüş hastalarda topotekan ve paklitakselin karşılaştırmalı bir çalışmasında (sırasıyla n=112 ve 114), sırasıyla topotekan ve paklitaksel için yanıt oranı (% 95 CI), %20.5 (%13, %28)'e karşın 14% (8%, 20%) ve progresyona kadar geçen ortalama zaman 19 haftaya karşın 15 hafta (risk oranı 0.7 [0.6, 1.0]) bulunmuştur. Ortalama tüm sağkalım topotekan için 62 hafta ve paklitaksel için 53 hafta (risk oranı 0.9 [0.6, 1.3]) bulunmuştur.

Tüm ovaryum karsinomu programında (n=392, hepsi önceden cisplatin veya cisplatin ve paklitaksel ile tedavi edilmiş) yanıt oranı 16% bulunmuştur. Klinik denemelerde yanıt için ortalama zaman 7.6-11.6 haftadır. Cisplatin tedavisinden sonraki 3 ay içinde tedaviye yanıtız veya hastalığı nüksetmiş hastalarda(n=186) yanıt oranı %10 olmuştur.

Bu veriler tıbbi ürünün tüm güvenlik profili bağlamında özellikle önemli hematolojik toksisite açısından değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Nüksetmiş over kanseri olan 523 hastadan elde edilmiş veriler üzerinden destekleyici bir retrospektif analiz yürütülmüştür. Tümüyle, 13 tanesi siklus 5 ve 6 sırasında gerçekleşen, 3 tanesi daha sonra gerçekleşen toplamda 87 tam veya kısmi yanıt gözlemlenmiştir. 6 siklustan daha çok tedavi uygulanan hastaların %91'i çalışmayı planlandığı gibi tamamlamış veya advers olaylar nedeniyle ilacın kesildiği %3 haricinde hastalık ilerleyinceye kadar tedavi edilmiştir.

#### *Nüksetmiş Küçük Hücreli Akciğer Kanseri*

Bir faz III çalışmasında (çalışma 478) birinci basamak tedaviyi takiben nüksetmiş ( birinci basamak tedavide ortalama progresyona kadar geçen zaman [TTP]: oral topotekan ve En İyi Destek Tedavi (EİDT) için 84 gün EİDT için 90 gün) ve intravenöz kemoterapi uygun görülmemiş hastalarda oral topotekan ve EİDT (n=71) ile tek başına EİDT (n=70) karşılaştırılmıştır.

Oral topotekan ve EİDT grubu yalnız EİDT uygulanan gruba kıyasla tüm sağkalımda istatistiksel olarak önemli gelişme göstermiştir (Log-rank p=0.0104). Oral topotekan ve EİDT grubunun yalnız EİDT grubuna düzeltilmemiş risk oranı 0.64 bulunmuştur (%95 CI: 0.45, 0.90). Ortalama sağkalımı 13.9 hafta (%95 C.I. 11.1, 18.6) olan yalnız EİDT alan hastalara

kıyasla Topotekan+EİDT ile tedavi edilen hastaların sağ kalımı 25.9 hafta bulunmuştur (%95 C.I. 18.3, 31.6) (p=0.0104).

Körlemesiz yapılan değerlendirmeler kullanılarak hastaların kendi semptom raporları, oral topotekan + EİDT'nin lehine tutarlı bir eğilim göstermiştir.

Bir faz II çalışması (çalışma 065) ve bir faz III çalışması (çalışma 396) kemoterapinin bir önceki rejiminin tamamlanmasından 90 veya daha fazla gün sonra nüksetmiş hastalarda oral topotekan ve intravenöz topotekanın etkinliğini değerlendirmek için yürütülmüştür (Bkz Tablo 1).

Her iki çalışmada da, körlemesiz semptom ölçek değerlendirmesi üzerine hastaların kendi raporlarında oral ve intravenöz topotekan nüksetmiş hassas küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda benzer semptom palyasyonu (hafifletmesi) ile ilişkilendirilmiştir.

**Tablo 1. Oral Topotekan veya intravenöz Topotekan tedavisi gören Küçük Hücreli Akciğer Kanseri hastalarında Sağkalım, yanıt oranı, progresyona kadar geçen zaman özeti**

	Çalışma 065		Çalışma 396	
	Oral topotekan	İntravenöz topotekan	Oral topoteka n	İntravenöz topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Ortalama sağkalım (hafta)</b>	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)
Risk oranı (%95 CI)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
<b>Yanıt oranı (%)</b>	23.1	14.8	18.3	21.9
(%95 CI)	(11.6, 34.5)	(5.3, 24.3)	(12.2, 24.4)	(15.3, 28.5)
<b>Yanıt oranında farklılık (%95 CI)</b>	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
<b>Progresyona kadar geçen ortalama zaman (hafta)</b>	14.9	13.1	11.9	14.6
(%95 CI)	(8.3, 21.3)	(11.6, 18.3)	(9.7, 14.1)	(13.3, 18.9)
Risk oranı (%95 CI)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N= tedavi gören hastaların toplam sayısı

CI= Güven aralığı

Nüksetmiş hassas küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında yapılan bir başka randomize Faz III çalışmasında, IV topotekan ; siklofosamid, Adriamisin(doksorubisin) ve vinkristin(CAV) ile kıyaslanmıştır. Tam yanıt oranı topotekan için % 24.3 iken, CAV grubunda % 18.3 bulunmuştur. Ortalama progresyona ulaşma süresi iki grupta da benzer görülmüştür (sırasıyla 13.3 hafta ve 12.3 hafta). IV topotekanın CAV'ye göre risk oranı 1.04 bulunmuştur (%95 CI 0.78-1.40).

Kombine küçük hücreli akciğer kanseri programında (n=480) birinci basamak tedaviye duyarlı nüksetmiş hastalıklı hastalarda topotekana yanıt oranı %20.2 bulunmuştur. Ortalama sağkalım 30.3 haftadır (%95 CI: 27.6, 33.4). Refrakter küçük hücreli akciğer kanseri hasta popülasyonunda (birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen ) topotekana yanıt oranı % 4.0 bulunmuştur.

### *Servikal Kanser*

Jinekolojik Onkoloji Grubu(GOG) tarafından yürütülen randomize karşılaştırmalı Faz III çalışmasında, histolojik olarak doğrulanmış cerrahi ve/veya radyasyon ile iyileştirici tedavi uygun görülmeyen tekrarlayıcı, inatçı veya Evre IVB servikal kanser tedavisi için topotekan ve sisplatin (n=147) ile sadece sisplatin (n=146) karşılaştırılmıştır. Ara (İnterim) analiz için ayarlandıktan sonra tüm sağkalımda topotekan ve cisplatin tedavisinin; cisplatin monoterapisine göre istatistiksel olarak önemli faydaya sahip olduğu bulunmuştur (Log-rank p=0.033).

**Tablo 2. Çalışma GOG-0179 çalışma sonuçları**

<b>Tedaviye niyetlenen popülasyon</b>		
	<b>Sisplatin</b>	<b>Sisplatin</b>
	<b>50 mg/m<sup>2</sup></b> <b>1. Gün, 21 gün aralıklarla</b>	<b>50 mg/m<sup>2</sup> 1. gün</b> <b>+ Topotekan</b> <b>0.75 mg/m<sup>2</sup> 3 gün,</b> <b>21 gün aralıkla</b>
<b>Sağkalım (ay)</b>	<b>(n= 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Ortalama (95 % C.I.)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Risk oranı (95 % C.I.)	0.76 (0.59-0.98)	
Log rank p-değeri	0.033	
<b>Daha önce Sisplatin kemoradyoterapisi almayan hastalar</b>		
	<b>Sisplatin</b>	<b>Topotekan/Sisplatin</b>
<b>Sağkalım (ay)</b>	<b>(n= 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Ortalama (95 % C.I.)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Risk oranı (95 % C.I.)	0.51 (0.31, 0.82)	
<b>Daha önce Sisplatin kemoradyoterapisi alan hastalar</b>		
	<b>Sisplatin</b>	<b>Topotekan/Sisplatin</b>
<b>Sağkalım (ay)</b>	<b>(n= 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Ortalama (95 % C.I.)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Risk oranı (95 % C.I.)	0.85 (0.59, 1.21)	

Cisplatin ile kemoterapiden sonraki 180 gün içinde hastalığı nükseden hastalarda (n=39) ; 1.15(0.59, 2.23) lük risk oranı ile topotekan ve cisplatin kolunda ortalama sağkalım 4.6 ayken (95% C.I.: 2.6, 6.1) cisplatin kolunda 4.5 ay bulunmuştur (95%C.I.: 2.9, 9.6). 180 günden sonra nükseden hastalardaki (n= 102); 0.75(0.49, 1.16) risk oranıyla topotekan ve cisplatin kolunda ortalama sağ kalım 9.9 ay iken (95% C.I.: 7, 12.6) cisplatin kolu için 6.3 bulunmuştur (95% C.I.: 4.5, 9.5).

### **Pediyatrik popülasyon**

Topotekan pediyatrik popülasyonda da değerlendirilmiştir; fakat etkililik ve güvenlilik ile ilgili sadece sınırlı veri bulunmaktadır.

Tekrarlayıcı veya ilerleyici solid tümörlü çocukların dahil edildiği açık etiketli bir çalışmada (n=108, yaş aralığı: bebeklikten 16 yaşa kadar), her 3 haftada 5 gün tekrarlanan 30 dakikalık infüzyonla verilecek şekilde tedavinin cevabına bağlı olarak bir yaşına kadar devam eden 2.0 mg/m<sup>2</sup> başlangıç dozuyla topotekan uygulanmıştır. Tümör tiplerine Ewing sarkomu/primitif nöroektodermal tümör, nöroblastoma, osteoblastoma ve rabdomiyosarkoma dahil edilmiştir. Antitümör aktivite öncelikle nöroblastomalı hastalarda gösterilmiştir. Topotekanın refrakter ve tekrarlayıcı solid tümörlü hastalardaki toksisitesi tarih boyunca yetişkinlerde görülenlerle benzer bulunmuştur. Bu çalışmada 192 (% 42.1) tedavi kürü üzerinden kırk altı (%43) hasta G-CSF almış; 139 ve 159 tedavi kürü üzerinden sırasıyla 65 (%60) hasta Paketlenmiş Kırmızı Kan Hücresi Transfüzyonu ve 50 hasta (%46) platelet almıştır. Miyelosupresyonun doz sınırlayıcı toksisitesine dayanarak, pediyatrik hastalarda refrakter solid tümörlü çocuk hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmada maksimum tolere edilebilir doz (MTD) G-CSF ile 2.0 mg/m<sup>2</sup>/gün; G-CSF siz 1.4 mg/m<sup>2</sup>/gün olarak belirlenmiştir. (Bkz Bölüm 5.2).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

IV formları için uygulanabilir değildir.

#### Dağılım:

Topotekanın farmakokinetiği 5 gün süresince günlük 30 dakikalık bir infüzyon halinde 0.5 - 1.5 mg/m<sup>2</sup> dozlarında intravenöz uygulamasını takiben saptanmıştır. Topotekan, karaciğer kan akışının yaklaşık 2/3'üne karşılık gelen, 62 L/saat'lik (SS 22) yüksek bir plazma klirensi göstermiştir. Topotekan yaklaşık 132 L'lik (SS 57) yüksek bir dağılım hacmi ve 23 saatlik nispeten kısa bir yarı ömür göstermiştir. Farmakokinetik parametrelerin kıyaslanmasıyla, 5 günlük dozlama süresince farmakokinetikte bir değişiklik gösterilmemiştir. Eğri altındaki alan (AUC) doz artışına göre yaklaşık oranda artar. Tekrarlayan günlük dozlar ile topotekan birikimi çok az olmuştur ya da olmamıştır ve çoklu dozlardan sonra farmakokinetikte değişiklik olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Preklinik çalışmalar, topotekanın plazma proteinlerine bağlanmasının düşük (%35) ve plazma ile kan hücreleri arasındaki dağılımın oldukça homojen olduğunu göstermiştir.

#### Biyotransformasyon:

Topotekanın eliminasyonu yalnızca erkeklerde kısmen araştırılmıştır.

Topotekan klirensinde majör yol, açık halkalı karboksilat formunun lakton halkasına hidrolizi ile olur.

Metabolizma topotekan eliminasyonunun %10'undan azı için açıklanır. Hücre bazlı bir analizde ana bileşikten daha az veya ana bileşiğe benzer aktivitesi olduğu gösterilmiş olan, N-desmetil metaboliti, feçeste, plazmada ve idrarda bulunmuştur. Ortalama metabolit: ana ilaç AUC oranı, total topotekan ve topotekan laktonun her ikisi de %10'dan daha azdır. Topotekanın O-glukuronid ve N-desmetil metabolitleri idrarda tespit edilmiştir.

İnsan karaciğer mikrozomlarını kullanan *in vitro* veriler, küçük miktarlarda N-demetile topotekan oluşumunu göstermiştir. *In vitro* olarak, topotekan ne insan sitokrom P450 enzimlerini CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, veya CYP4A ne de sitosolik enzimler dihidroprimidine dehidrojenaz veya ksantin oksidazı inhibe etmez.

#### Eliminasyon:

Topotekanın 5 günlük dozlarını takiben tıbbi ürünle ilişkili maddelerin toplam atılımı uygulanan iv dozun %71-76'sı oranında bulunmuştur. Yaklaşık %51'i total topotekan olarak ve %3'ü N-desmetiltopotekan olarak idrarla atılmıştır. Total topotekanın fekal eliminasyonu %18 iken, N-desmetiltopotekanın fekal eliminasyonu %1.7 bulunmuştur. Genel olarak, N-desmetil metaboliti, idrar ve feçeste hesaplanan toplam tıbbi ürün ile ilişkili maddelerin %7'sinden daha az (ortalama %49) bir ortalama katkıda bulunmuştur. İdrarda topotekan-O-glukuronid ve N-desmetil topotekan-O-glukuronid 2.0% den daha az görülmüştür.

Cisplatinle kombinasyon halinde verildiğinde (cisplatin 1 gün, topotekan 1-5 gün),topotekan klirensi 1. güne kıyasla 5. günde düşmüştür (21.3 L/h/m<sup>2</sup> 'ye kıyasla 19.1 L/h/m<sup>2</sup> [n=9]) (bkz bölüm 4.5).

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Karaciğer yetmezliği ( serum bilirubini 1.5 ve 10 mg/dl arasında) olan hastalarda plazma klirensi kontrol grubu hastalarına kıyasla yaklaşık 67% azalmıştır. Topotekan yarı ömrü yaklaşık 30% artmıştır fakat dağılım hacminde net bir değişim gözlenmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda toplam topotekanın (aktif ve inaktif form) plazma klirensi kontrol grubundaki hastalara kıyasla yaklaşık 10% azalmıştır.

Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 41-60 ml/dakika) olan hastalarda plazma klirensi, kontrol grubundaki hastalara kıyasla yaklaşık % 67 azalmıştır. Dağılım hacmi hafifçe azalmış ve dolayısıyla yarı ömür sadece % 14 artmıştır. Orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda topotekan plazma klirensi kontrol grubundaki hastaların değerlerinin %34'üne düşmüştür. Ortalama yarı ömür 1.9 saatten 4.9 saate çıkmıştır.

IV topotekan ile yapılan ve yaş, kilo v.b. faktörleri içeren bir popülasyon çalışmasına göre klirenste anlamlı etki yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon**

5 gün boyunca 30 dakika infüzyonla verilen topotekanın farmakokinetiği 2 çalışmada değerlendirilmiştir. Bir çalışma, yanıtızsız solid tümörü olan çocuklarda (2'den 12 yaşına kadar, n=18), adölesanlarda (12'den 16 yaşına kadar, n=9) ve genç yetişkinlerde(16'dan 21 yaşına kadar, n=9) 1.4 mg/m<sup>2</sup> ile 2.4 mg/m<sup>2</sup> doz aralığını içermektedir. İkinci çalışma lösemisi olan çocuklarda(n=8), adölesanlarda (n=3), ve genç yetişkinlerde (n=3) 2.0 mg/m<sup>2</sup> ile 5.2 mg/m<sup>2</sup> doz aralığını içermektedir. Bu çalışmalarda solid tümör veya lösemisi olan çocuklar,

adölesanlar, ve genç yetişkinler arasında topotekanin farmakokinetiğinde görünür bir farklılık yoktur, fakat veriler kesin sonuçlar çizmek için çok sınırlıdır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Etki mekanizmasından dolayı, topotekan *in vitro* olarak memeli hücreleri (fare lenfoma hücreleri ve insan lenfositleri) ve *in vivo* olarak fare kemik iliği hücreleri üzerinde genotoksiktir. Ayrıca, topotekanın sıçan ve tavşanlara verildiğinde embriyo-fetal letaliteye (öldürücülük) neden olduğu gösterilmiştir.

Sıçanlarda topotekan ile yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında dişi veya erkek fertilitesi üzerinde bir etki görülmemiştir. Ancak, dişilerde süperovülasyon ve hafifçe artmış preimplantasyon kaybı gözlemlenmiştir.

Topotekanın karsinogenez potansiyeli araştırılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Tartarik asit tozu  
Sodyum hidroksit  
Hidroklorik asit  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinmemektedir.

### **6.3. Raf ömrü**

*Açılmamış flakonlar:*  
24 ay

*Seyreltilmiş çözelti:*

Ürün % 5 Dekstroz ve % 0.9 Sodyum Klorür çözeltileriyle seyreltildikten sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kimyasal ve fiziksel olarak 30 gün süreyle stabildir. Mikrobiyolojik açıdan, ürün seyreltildikten sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdan önce geçerli saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğu altındadır ve çözelti kontrol edilmiş ve valide edilmiş aseptik şartlarda tutulmadıkça, bu süre 2-8°C'de 24 saati geçmemelidir.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altında ışıktan uzak bir yerde orijinal ambalajında saklandığı takdirde ambalaj üzerinde belirtilen tarihe kadar stabildir.

Seyreltilen tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutuda, teflon kaplı kauçuk tıpa ve alüminyum flip off lacivert renkli kapak ile kapatılmış 6 mL amber renkli Tip I cam flakon, 1 veya 5 adet.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Parenteral ürünler uygulama öncesinde yabancı madde ya da renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmelidir. TOPOTU, sarı renkli bir çözeltilidir. Çözelti içinde yabancı maddelerin görülmesi halinde uygulanmamalıdır. TOPOTU’nun gerekli miktarı, % 0.9 (9 mg/ml) sodyum klorür çözeltisi ya da % 5 (50 mg/ml) dekstroz çözeltisi kullanılarak uygulamadan önce seyreltilir ve final konsantrasyon 25 ila 50 mikrogram/mL olacak şekilde seyreltildikten sonra hastaya uygulanmalıdır.

Antikanser ilaçlarının uygun bir şekilde hazırlanması ve imha edilmesi için;

- İlaçların hazırlanması için personellerin yetiştirilmesi,
- Hamile olan personellerin bu ilaçla çalışmanın dışında bırakılması,
- İlacı hazırlayan personelin koruyucu kıyafet giymesi (maske, eldiven, gözlük)
- Uygulama veya imha için gerekli tüm malzemelerin hazır bulunması
- Kazara deri veya gözlerle temas halinde acilen bol miktarda suyla tedavi edilmesi gerekmektedir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Onko İlaç San. Ve Tic. A.Ş.  
Koşuyolu Cad. No: 34  
34718 Kadıköy / İSTANBUL  
Tel: 0 216 544 90 00  
Faks: 0 216 545 59 99

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/599

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

Ruhsat tarihi: 18.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**