

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

НУСАМТИН 4 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

### 2. Количествен и качествен състав

Всеки флакон от 4 mg съдържа 4 mg topotecan под формата на topotecan hydrochloride.

За пълния списък на помощните вещества, виж раздел 6.1

### 3. Лекарствена форма

Праха за концентрат за инфузионен разтвор.  
Topotecan е бял прах (виж. раздел 6.6).

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Topotecan е показан за лечение на:

- пациенти с метастатичен карцином на яйчника след неуспех на начална или последваща терапия.
  - пациенти с рецидив на дребноклетъчен белодробен карцином [SCLC], при които повторното лечение с началната терапия не се приема за подходящо.
- Виж раздел 5.1.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Употребата на topotecan трябва да бъде ограничена в специализираните отделения за приложение на цитотоксична химиотерапия и трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в химиотерапията (виж. раздел 6.6).

##### *Първоначална доза*

Препоръчаната доза topotecan е  $1,5 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност дневно под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 минути дневно за 5 последователни дни с интервал от 3 седмици между началото на всеки курс. Ако лечението се понася добре, то може да продължи, докато заболяването прогресира (виж 4.8 и 5.1).

Преди началото на първия курс с topotecan пациентите трябва да имат изходящо ниво на неутрофилите  $\geq 1,5 \times 10^9 / \text{l}$  и брой на тромбоцитите  $\geq 100 \times 10^9 / \text{l}$ .

При topotecan не се изисква рутинната премедикация за нехематологични нежелани реакции.

Преди употреба, topotecan трябва да се разтвори и допълнително да се разрежи (виж 6.6).

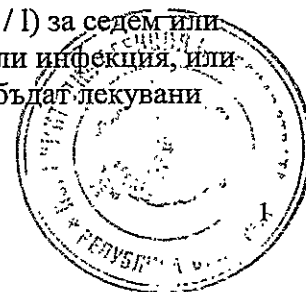
##### *Следващи дози*

Приложението на topotecan може да продължава само ако броят на неутрофилите е  $\geq 1 \times 10^9 / \text{l}$ , броят на тромбоцитите е  $\geq 100 \times 10^9 / \text{l}$  и нивото на хемоглобин е  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (след кръвопреливане при необходимост).

Пациенти с тежка неутропения (брой на неутрофилите  $< 0,5 \times 10^9 / \text{l}$ ) за седем или повече дни, или с тежка неутропения, свързана с висока температура или инфекция, или такива, чието лечение е било отложено заради неутропения, трябва да бъдат лекувани както следва:

*или*

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	
Разрешение за употреба № 14603/23.10.06	
705/17.10.06	<i>[Signature]</i>



да им бъде приложена намалена доза, т.е.  $1,25 \text{ mg/m}^2$  на ден (или последващо намаление до  $1,0 \text{ mg/m}^2$  на ден, ако е необходимо)

или

при следващите курсове за поддържане интензивността на дозата да им бъде приложена профилактика с фактор, стимулиращ левкопоезата (G-CSF), започваща на шестия ден от курса (денят след завършване приложението на topotecan). Ако неутропенията не се повлияе от приложението на G-CSF, дозите трябва да се намалят.

Дозите трябва да бъдат редуцирани по същия начин, ако броят на тромбоцитите падне под  $25 \times 10^9 / \text{l}$ . При клиничните изпитвания, когато дозата е била намалена до  $1,0 \text{ mg/m}^2$  и е било необходимо допълнително намаляване на дозата, за да се избегнат нежеланите реакции, лечението с topotecan е било преустановено.

#### **Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане**

Данните, на базата на които може да се препоръча доза при пациенти с креатининов клирънс  $< 20 \text{ ml/min}$ , са недостатъчни. Ограничените данни показват, че дозата трябва да бъде намалена при пациенти със средна степен на бъбречно увреждане. Препоръчаната доза при пациенти с креатининов клирънс между 20 и  $39 \text{ ml/min}$  е  $0,75 \text{ mg/m}^2$  на ден.

### **4.3. Противопоказания**

Topotecan е противопоказан при пациенти, които:

- имат анамнеза за тежка свръхчувствителност към topotecan или някоя от помощните вещества на продукта;
- са бременни или кърмят (виж 4.6);
- вече страдат от тежка форма на супресия на костномозъчната функция преди започване на първия курс, установено от броя на неутрофилите  $< 1,5 \times 10^9 / \text{l}$  и /или броя на тромбоцитите  $\leq 100 \times 10^9 / \text{l}$ .

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Хематологичната токсичност е свързана с дозата, затова пълната кръвна картина, включително тромбоцитите, трябва да се проследяват редовно.

Подобно на останалите цитотоксични лекарствени продукти, тежка миелосупресия, водеща до сепсис е съобщавана при 5% от пациентите, лекувани с topotecan. Тежкият сепсис може да доведе до смърт (виж раздел 4.8).

Както се очаква, при пациенти в лошо общо състояние се наблюдават по-ниска степен на отговор и повече случаи на усложнения като висока температура, и инфекции и сепсис (виж раздел 4.8). Точната оценка на общото състояние по време на лечението е важна, за да е сигурно, че пациентите не са се влошили до стойност на общото състояние 3.

Няма опит в употребата на topotecan при пациенти с тежка форма на увреждане на бъбречните функции (креатининов клирънс  $< 20 \text{ ml/min}$ ) или тежка форма на увреждане на чернодробните функции (серумен билирубин  $\geq 10 \text{ mg/dl}$ ) поради цироза. Не се препоръчва прилагането на topotecan при тези групи пациенти.

Малка част от пациентите с чернодробно увреждане (стойности на серумния билирубин между  $1,5$  и  $10 \text{ mg/dl}$ ) понасяха добре доза от  $1,5 \text{ mg/m}^2$  в продължение на пет дни всеки три седмици, макар че е наблюдавано редуциране клирънса на topotecan. Няма достатъчно данни, на базата на които да се препоръча дозировка за тази група пациенти.

### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани *in vivo* изпитвания за фармакокинетични взаимодействия при хора.



Topotecan не инхибира P<sub>450</sub> ензимите при човека (виж 5.2). При едно изследване в популацията едновременно прилагане с granisetron, ondansetron, morfine или кортикостероиди не оказва значим ефект върху фармакокинетиката на общото количество topotecan (активна и неактивна форма).

За осигуряване на поносимост при комбиниране на topotecan с други химиотерапевтични агенти се налага намаляване дозата на всеки от лекарствените продукти. Трябва да се има предвид, че комбинирането с агенти, съдържащи платина, води до отчетливо взаимодействие, зависещо от това дали платина-съдържащия агент е приложен на 1-вия или на 5-тия ден от приема на topotecan. Ако на 1-вия ден от приема на topotecan е приложен cisplatin или carboplatin, за осигуряване на поносимост дозите на всяко от лекарствата трябва да бъдат намалени, в сравнение с дозите, които могат да се приложат, ако платина-съдържащия агент е приложен на 5-тия ден от приема на topotecan.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Topotecan е противопоказан при бременност. При предклинични изпитвания е установено, че topotecan води до ембрио-фетален леталитет и малформации. Жените трябва да бъдат посъветвани да предприемат мерки срещу забременяване по време на терапията с topotecan и да уведомят незабавно лекуващия лекар в случай че забременеят.

##### **Кърмене**

Topotecan е противопоказан при кърмене. Макар че, не е установено дали topotecan се екскретира в млякото, кърменето трябва да прекъсне в началото на терапията.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това при шофиране и работа с машини трябва да се внимава, ако се наблюдава продължителна умора и астения.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

##### **Въведение**

При проучвания за определяне на дозировката, включващи 523 пациента с рецидивиращ овариален карцином и 631 пациента с рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином, е установено, че лимитиращата дозата токсичност е хематологична. Токсичността е очаквана и обратима. Не се наблюдават факти, показващи кумулиране на хематологичната и нехематологичната токсичност.

Обединените данни за безопасността са представени по-долу.

Следните нежелани реакции, съобщавани по време на лечението, са изброени по органични системи и абсолютна честота (всички съобщени случаи). В зависимост от честотата на появата им те са: много чести (> 1/10); чести (> 1/100, <1/10); не чести (> 1/1000, <1/100); редки (> 1/10 000, <1/1000); много редки (<1/10 000), включително изолирани съобщения.

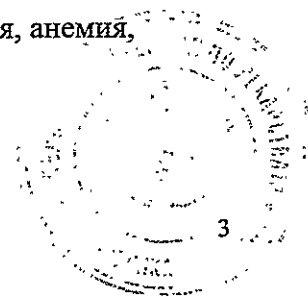
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

##### **Нарушения от страна на кръвната и лимфната система**

Много чести: фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, анемия, левкопения.

##### **Нарушения от страна на имунната система**

Чести: реакции на свръхчувствителност, включително обрив.



Редки: анафилактична реакция, ангиоедем, уртикария.

### **Нарушения на храненето и метаболизма**

Много чести: анорексия.

### **Гастроинтестинални нарушения**

Много чести: мукозит, гадене, повръщане, диария, запек, коремна болка

### **Жлъчно-чернодробни нарушения**

Чести: хипербилирубинемия.

### **Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан**

Много чести: алопеция.

Чести: сърбеж.

### **Общи нарушения и реакции на мястото на приложение**

Много чести: пирексия, астения, умора.

Чести: неразположение.

Много редки: екстравазация\*.

\*Случаи на екстравазация са съобщавани рядко. Реакциите са били леки и в общия случай не са изисквали специфично лечение.

Появата на случаи на посочените по-горе нежелани ефекти е вероятна с по-голяма честота при пациенти в лошо общо състояние (виж раздел 4.4).

Посочените по-долу честоти, свързани с хематологични и нехематологични нежелани ефекти, представляват съобщенията за нежеланите ефекти, приемани като свързани/вероятно свързани с лечението с topotecan.

### **Хематологични**

**Неутропения:** Установява се тежка форма (брой на неутрофилите  $< 0.5 \times 10^9/l$ ) по време на първия курс при 55 % от пациентите, с продължителност  $\geq 7$  дни - при 20 % от пациентите, или общо при 77 % от пациентите (39 % от всички проведени курсове). Във връзка с тежката форма на неутропения, висока температура или инфекция е наблюдавана при 16 % от пациентите по време на курс 1 и общо при 23 % от пациентите (6 % от всички курсове). Средното време за настъпване на тежка неутропения е 9 дни, а средната продължителност - 7 дни. Тежка неутропения за повече от 7 дни е наблюдавана при 13 11 % от всички проведени курсове.

От всички пациенти, лекувани при клиничните изпитвания (включително тези с тежка неутропения и тези, които не са я развили), при 11 % (4 % от курсовете) е наблюдавано повишаване на температурата и при 26 % (9 % от курсовете) е развита инфекция. Също така, 5 % от всички лекувани пациенти (1 % от курсовете) са развили сепсис (виж раздел 4.4).

**Тромбоцитопения:** Тежка форма (тромбоцити по-малко от  $10 \times 10^9/l$ ) при 25 % от пациентите (8 % от курсовете); средно тежка форма (тромбоцити между  $10,0$  и  $50,0 \times 10^9/l$ ) при 25 % от пациентите (15 % от курсовете).

Средното време за настъпване на тежката форма на тромбоцитопения е 15 дни, а средната продължителност - 5 дни. Трансфузия на тромбоцити е направена при 4 % от всички проведени курсове. Редки са случаите на значителни последици, свързани с тромбоцитопенията.

**Анемия:** Средна до тежка форма ( $Hb \leq 8,0$  g/dl) при 37 % от пациентите (14 % от курсовете). Трансфузия на еритроцитна маса е направена при 52 % от пациентите (21 % от курсовете).

## Нехематологични

Често съобщавани нехематологични реакции са гастроинтестинални като гадене (52 %), повръщане (44 %) и диария (18 %), запек (9 %) и мукозити (15 %). Случаите на тежка форма (степен 3 или 4) на гадене, повръщане, диария или мукозити са наблюдавани при съответно 4, 3, 2 и 1 %.

Лека абдоминална болка е докладвана от 4 % от пациентите.

Умора е наблюдавана при около 25 %, а астения при 16 % от пациентите, докато са приемали topotecan. Тежка форма (степен 3 или 4) на умора и астения е наблюдавана при съответно 3 и 3 %. Обща или изразена алоpecia е наблюдавана при 30 % от пациентите а частична алоpecia - при 15 % от пациентите.

Други реакции в тежка форма, отбелязани като свързани или възможно свързани с лечението с topotecan, са анорексия (12 %), неразположение (3 %) и хипербилирубинемия (1 %).

Рядко са били съобщавани реакции на свръхчувствителност, включващи обрив, уртикария, ангиоедем и анафилактични реакции. При 4 % от пациентите по време на клиничните изпитвания се съобщава за обрив, а при 1,5 % от пациентите - за сърбеж.

## 4.9. Предозиране

Няма известен антидот при предозиране с topotecan. Основните усложнения при предозиране се очаква да са подтискане на костномозъчната функция и мукозити.

## 5. Фармакологични свойства

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичен и имуномодулиращ агент.

АТС код: L01X X17.

Антитуморната активност на topotecan включва инхибирането на топоизомераза-I, ензим, участващ непосредствено в репликацията на ДНК, тъй като той освобождава торзионалното напрежение по протежение на движещото репликацията разклонение. Topotecan инхибира топоизомераза-I чрез стабилизиране на ковалентния комплекс на ензима с разклонената ДНК верига, който е посредник на каталитичния механизъм. Последствие на клетъчно ниво от инхибирането на топоизомераза-I от topotecan е индукцията на протеин-свързани ДНК едноврещни разкъсвания.

### *Рецидивиращ карцином на яйчника*

В сравнително проучване с topotecan и paclitaxel при пациенти с предшествашо лечение на овариален карцином с химиотерапия на основата на platinum (n=112 и 114, респективно), честотата на повлияване (95% CI) е 20,5% (13; 28) в сравнение с 14% (8; 20) и средното време за прогрес е 19 седмици сравнено с 15 седмици (съотношение на риска 0,7 [0,6; 1,0]) съответно за topotecan и paclitaxel. Средната обща преживяемост е 62 седмици при topotecan и 53 седмици за paclitaxel (съотношение на риска 0,97 [0,6; 1,3]).

Честотата на повлияване за цялата програма за овариален карцином (n=392, всички предварително лекувани с cisplatin или cisplatin и paclitaxel) е 16%. Средното време за отговор към лечението при клиничните изпитвания е 7,6 - 11,7 седмици. При трудно излечими пациенти или пациенти с повтаряне на заболяването три месеца след терапията с cisplatin (n=186), честотата на повлияване е 10%.

Тези данни трябва да се оценяват в контекста на цялостния профил на безопасност на лекарствения продукт, особено по отношение на значимата хематологична токсичност (виж 4.8).



Извършен е допълнителен ретроспективен анализ на данните от 523 пациента с рецидивирал карцином на яйчника. Наблюдават се общо 87 случая на пълно и частично повлияване, като 13 от тях са през цикъл 5 и цикъл 6 и 3 случая – по-късно. При пациентите, преминали повече от 6 цикъла на лечение, 91% приключват изпитването съгласно плана или са лекувани, докато заболяването прогресира, а само 3% прекратяват участието си поради нежелани реакции.

### *Рецидивиращ дребноклетъчен белодробен карцином*

Изпитване във фаза III сравнява topotecan, приет перорално, плюс активен контрол на симптомите [ASC] [n=71] със самостоятелен активен контрол на симптомите [n=70] при пациенти с рецидив след лечение от първа линия [средно време до прогресия [TTP] от терапия от първа линия: 84 дни за перорално приет topotecan + активен контрол на симптомите, 90 дни за активен контрол на симптомите] и при които повторно лечение с i.v химиотерапия е прието за неподходящо. Средната преживяемост за пациенти, лекувани с topotecan + активен контрол на симптомите е била 25.9 седмици [95 % С.І. 18.3, 31.6], в сравнение с 13.9 седмици [95 % С.І. 11.1, 18.6] при пациентите само на активен контрол на симптомите [p=0.0104].

В друго изпитване във фаза III е сравнена ефикасността при перорално [n=153] и интравенозно [n=151] приложение на topotecan при чувствителни на лечението пациенти [средно TTP съответно 176 дни спрямо 190 дни]. Общата честота на повлияване е 18.3 % при перорално приложение и 21.9 % при интравенозно приложение на topotecan. Средната преживяемост е 33.0 седмици [95 % С.І. 29.1, 42.4] в групата с перорален прием и 35.0 седмици [95 % С.І. 31.0, 37.4] в групата с интравенозно приложение. Пероралното и интравенозното приложение на topotecan води до сходно облекчаване на симптомите при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином.

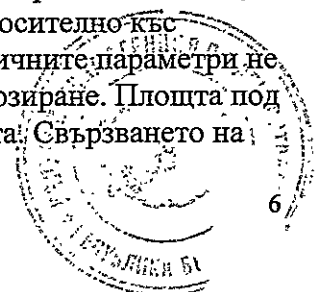
В друго рандомизирано изпитване във фаза III, сравняващо I.V. topotecan с cyclophosphamide, Adriamycin (doxorubicin) и vincristine (CAV) при пациенти с рецидивиращ, чувствителен на лечение, дребноклетъчен белодробен карцином, общото ниво на отговор е 24.3% за групата на topotecan, сравнено с 18.3% за групата на CAV. Средното време до прогресия е сходно в двете групи (13.3 седмици и съответно 12.3 седмици). Средната преживяемост за двете групи е съответно 25.0 и 24.7 седмици. Съотношението на риска за преживяване за I.V. topotecan спрямо CAV е 1.04 (95% CI 0.78 – 1.40).

Честотата на повлияване към topotecan в комбинираната програма за лечение на дребноклетъчен белодробен карцином [n = 480] при пациенти с рецидив на болестта, чувствителни на начална терапия, е 20.2 %. Средната преживяемост е 30.3 седмици (95 % CI: 27.6, 33.4).

В популация от пациенти с рефракторен дребноклетъчен белодробен карцином (такива, които не отговарят на лечение от първа линия) честотата на повлияване към topotecan е 4.0%.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

След интравенозно приложение на topotecan в дози 0,5 до 1,5 mg/m<sup>2</sup> под формата на 30 минутна дневна инфузия за пет дни, topotecan показва висок плазмен клирънс от 62 l/h (SD22), съответстващ на около 2/3 от преминаващата през черния дроб кръв. Също така, topotecan има голям обем на разпределение - около 132 l (SD 57) и относително къс плазмен полуживот от два до три часа. Сравнението на фармакокинетичните параметри не показва никакви промени във фармакокинетиката през петте дни на дозиране. Площта под кривата се увеличава почти пропорционално на увеличението на дозата. Свързането на



topotecan с плазмените протеини е ниско (35%) и разпределението между кръвните клетки и плазмата е сравнително хомогенно.

В проучване на популацията определени фактори, включващи възраст, тегло и асцит, не оказват значим ефект върху клирънса на общото количество topotecan (активна и неактивна форма).

При човека елиминирането на topotecan е изследвано само частично. Главният път на елиминиране на topotecan е чрез хидролиза на лактонния пръстен до образуване на карбоксилат с отворен пръстен.

Метаболизмът представлява <10% от елиминирането на topotecan. N-десметил метаболитът, показал сходна или по-слаба активност от основното вещество в клетъчни проби, е открит в урината, плазмата и фецеса. Средното AUC отношение метаболит:основно вещество е по-малко от 10 %, както за общия topotecan, така и за topotecan лактона. В урината са открити метаболит на topotecan от O-глюкуронидирането и N-десметил topotecan.

Общото елиминиране на вещества, свързани с лекарствения продукт, след 5-дневно приложение на topotecan е 71 до 76 % от интравенозно приложената доза. Приблизително 51% е екскретиран като общ topotecan, а 3 % е екскретиран под формата на N-десметил topotecan в урината. Елиминирането на topotecan с фецеса е 18 %, докато елиминиране на N-десметил topotecan с фецеса е 1.7%. Като цяло, N-десметил метаболитът представлява средно по-малко от 7 % (в рамките на 4-9 %) от общото количество вещества, свързани с лекарствения продукт, които се екскретират с урината и фецеса. Topotecan-O-глюкуронид и N-десметил topotecan-O-глюкуронид в урината са по-малко от 2.0 %.

Данни от проучване *in vitro* с използване на човешки чернодробни микрозоми показват образуването на малко количество N-demethylated topotecan. При човека, както и при животински видове, значителна част от дозата (общо около 20-60%) се екскретира в урината като topotecan или форма с отворен пръстен. *In vivo* topotecan не инхибира човешките P<sub>450</sub> ензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A или CYP4A, нито инхибира цитозолните ензими дихидропиримидин или ксантан оксидаза.

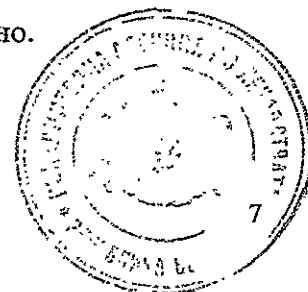
Плазменият клирънс при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин  $\geq 1,5 \leq 10$  mg/dl) намалява до около 67% в сравнение с контролната група пациенти. Полуживотът на topotecan е удължен с около 30%, но не е наблюдавана промяна в обема на разпределение. Плазменият клирънс на цялото количество topotecan (активна и неактивна форма) при пациенти с чернодробно увреждане намалява само с около 10% в сравнение с контролната група пациенти.

Плазменият клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 41-60 ml/min) намалява до около 67% в сравнение с контролната група пациенти. Обемът на разпределение е леко намален и така полуживотът на лекарството се удължава само с 14%. При пациенти със средна степен на бъбречно увреждане плазменият клирънс на topotecan намалява до 34% от стойността при пациентите от контролната група. Средният полуживот се удължава от 1,9 часа до 4,9 часа.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

В резултат на механизма си на действие topotecan е генотоксичен към клетките на бозайници (лимфомни клетки на мишки и човешки лимфоцити) *in vitro* и към костномозъчни клетки *in vivo*. Също така, прилаган на плъхове и зайци, topotecan води до ембрионален леталитет.

Потенциалното карциногенно действие на topotecan не е изследвано.



## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Tartaric acid (E334)  
Mannitol (E421)  
Hydrochloric acid (E507)  
Sodium Hydroxide

### **6.2. Физикохимични несъвместимости**

Не са известни

### **6.3. Срок на годност**

*Флакони*  
36 месеца

*Разтворени и разредени разтвори*

Лекарството трябва да се приложи веднага след разтваряне, тъй като не съдържа антибактериален консервант. Ако разтварянето и разреждането са извършени при стриктни асептични условия (напр. филтриран приток на въздух), лекарството трябва да се приложи (завършена инфузия) в рамките на 12 часа при дневна температура или 24 часа, ако е съхранявано при температура от +2° до +8°C след първото прилагане.

### **6.4. Специални условия за съхранение**

При продължително съхранение преди разтварянето лекарството трябва да бъде защитено от светлина, като се съхранява в картонената опаковка.

### **6.5. Данни за опаковката**

НУСАМТИН от 4 mg се предлага под формата на флакон от 5 ml, тип I, твърдо стъкло, с 20 mm сива каучукова запушалка и 20 mm алуминиева запушалка с пластмасова капачка.

Флаконите с НУСАМТИН 4 mg са опаковани в картонени кутии по 1 брой и по 5 броя.

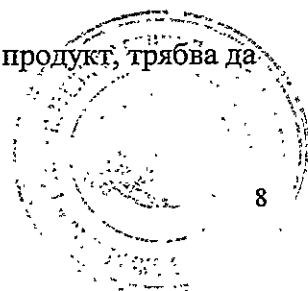
Не всички видове опаковки могат да бъдат маркетирани.

### **6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него**

НУСАМТИН 4 mg флакон трябва да се разтвори с 4 ml вода за инжекции. Приготвеният разтвор е бледо жълт на цвят и съдържа 1mg/ml topotecan. Необходимо е следващо разреждане до подходящото количество разтвор с 0,9% w/v натриев хлорид за интравенозна инфузия или с 5% w/v глюкоза за интравенозна инфузия до получаване на крайна концентрация между 25 и 50 mcg/ml.

Трябва да се прилагат процедурите за подходящо съхранение и изхвърляне на противораковите лекарства, именно:

- Персоналът трябва да бъде обучен за приготвяне на лекарството.
- Бременни жени от персонала трябва да бъдат изключени от работа с този лекарствен продукт.
- По време на разтварянето персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи защитни дрехи, включително маска, защитни очила и ръкавици.





- Всички средства за приложение или почистване, включително ръкавиците, да бъдат поставени в торби за отпадъци с висок риск за изгаряне при висока температура. Остатъците от разтвора могат да бъдат измити с големи количества вода.

- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

SmithKline Beecham plc,  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex,  
TW8 9GS, UK

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

Регистрационен № 9900123

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

В България - 26.04.1999 г.

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

Май 2006 г.

