МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-002912/20 020321
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Веротекан

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Веротекан

Международное непатентованное или группировочное наименование: топотекан

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Состав на один флакон

Активное вещество:

Топотекана гидрохлорид	4 мг
в пересчете на топотекан	

Вспомогательные вещества:

Винная кислота	20,0 мг
Маннитол (маннит)	48,0 мг

*Натрия гидроксид 0,1 М или 1 М раствор или *Хлористоводородная кислота 0,1 М или 1 М раствор.

*При необходимости для корректировки pH раствора препарата в технологическом процессе.

Описание

Пористая масса от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – алкалоид

Код АТХ: L01XX17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевое действие топотекана обусловлено ингибированием топоизомеразы-I, фермента, непосредственно участвующего в репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) путем релаксирования сверхспирализованной молекулы ДНК на участке, расположенном перед двигающейся репликационной вилкой. Топотекан подавляет активность топоизомеразы-I, стабилизируя ковалентный комплекс фермента и спирально-расщепленной ДНК, являющегося промежуточным звеном каталитического механизма. Ингибирование топоизомеразы-I приводит к разрыву односпиральной ДНК и остановке репликации ДНК.

Фармакокинетика

Распределение

Топотекан характеризуется большим объемом распределения (около 132 л), приблизительно в три раза превышающим общий объем жидкости в организме, и относительно коротким периодом полувыведения (2-3 часа). При сравнении фармакокинетических параметров не выявлено каких-либо изменений фармакокинетики в течение 5-дневного курса терапии. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивалась приблизительно пропорционально увеличивающейся дозе. Связывание топотекана с белками плазмы крови составляет 35 %, распределение между клетками крови и плазмой крови равномерное. Значения клиренса плазмы крови и объема распределения оказались несколько выше у мужчин, чем у женщин, однако эти различия соответствовали различиям в площади поверхности тела.

Метаболизм

Основной путь метаболизма топотекана – это обратимый pH-зависимый гидролиз лактонового кольца с образованием неактивной карбоксильной формы.

Метаболизму подвергается <10 % введенного топотекана. N-деметилированный метаболит топотекана, обладающий сходной или меньшей, чем топотекан, активностью, обнаруживается в моче, плазме крови и каловых массах. После внутривенного (в/в) введения среднее значение соотношения AUC метаболита топотекана и топотекана составляло менее 10 % и для общего топотекана, и для топотекана в форме лактона. В моче обнаруживается О-глюкуронид топотекана и N- деметилированный топотекан.

In vitro топотекан не подавляет активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A и CYP4A системы цитохрома P450, а также цитозольные ферменты дигидропиримидин-диоксидазу и ксантиноксидазу.

Выведение

После в/в введения кривая снижения концентрации топотекана в плазме крови носит биэкспоненциальный характер.

При многократном ежедневном в/в введении топотекан в организме накапливается в минимальных количествах или не накапливается вообще, данных об изменении фармакокинетики при многократном введении нет.

Клиренс топотекана после в/в введения в дозах от 0,5 мг/м^2 до 1,5 мг/м^2 (30-минутные ежедневные инфузии в течение 5 дней подряд) был высоким (64 л/ч, т.е. приблизительно 2/3 печеночного кровотока).

После 5-дневного курса терапии суммарное количество выведенного из организма топотекана и его метаболитов составляло от 71 % до 76 % в/в введенной дозы. Приблизительно 51 % выводится почками в виде топотекана, 2,5 % - в виде N-деметилированного метаболита, через кишечник выводится 18 % топотекана и 1,5 % N-деметилированного метаболита. В целом, в виде метаболита (N-деметилированного метаболита топотекана) через почки и кишечник выводится менее 7 % топотекана (от 4 % до 9 %). Концентрации О- глюкуронид топотекана и N-деметилированного О-глюкуронид топотекана в моче составляет ≤2 % введенной дозы.

При введении в комбинации с цисплатином (цисплатин в 1-й день, топотекан в дни 1-5) клиренс топотекана на 5-й день был ниже, чем в 1-й день (19,1 л/ч/м^2 и 21,3 л/ч/м^2 соответственно). В популяционных исследованиях одновременное введение гранисетрона, ондансетрона, морфина или глюкокортикостероидов не оказывало значимого эффекта на фармакокинетику топотекана.

Особые группы пациентов

В популяционном исследовании при в/в введении топотекана целый ряд факторов, включая возраст, массу тела и наличие асцита, не оказывал значимого влияния на клиренс.

Дети

Особенности фармакокинетики топотекана у детей изучали после 24-часовой инфузии топотекана в дозе от 2 мг/м^2 или 7,5 мг/м^2 или 72-часовой инфузии в дозе от

0,75 мг/м^2/сутки до 1,95 мг/м^2/сутки. В обоих исследованиях клиренс топотекана был равен клиренсу у взрослых пациентов, получавших препарат по аналогичным схемам.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина от 40 мл/мин до 60 мл/мин) клиренс введенного в/в топотекана был снижен приблизительно до 67 % от значения в контрольной группе. Объем распределения был несколько уменьшен и, таким образом, время полувыведения увеличено на 14 %. У пациентов с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина от 20 мл/мин до 39 мл/мин) клиренс топотекана из плазмы крови был снижен до 34 % от контрольного значения. Объем распределения также был уменьшен приблизительно на 25 %, что приводило к увеличению времени полувыведения с 1,9 часа до 4,9 часа.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени (сывороточный билирубин от 1,5 мг/дл до 10 мг/дл) клиренс топотекана в форме лактона из плазмы крови после в/в введения снижен приблизительно до 67 % от значения в контрольной группе. Время полувыведения топотекана увеличено приблизительно на 30 %, но явного увеличения объема распределения не наблюдалось. Клиренс топотекана у пациентов с нарушением функции печени снижался только на 10 % по сравнению с контролем.

Показания к применению

— Мелкоклеточный рак легкого

— Рак яичника

— Рецидивирующий или персистирующий рак шейки матки, не поддающийся хирургическому лечению и/или лучевой терапии (стадия IVB), в составе комбинированной терапии с цисплатином

Противопоказания

— Повышенная чувствительность в анамнезе к топотекану или другим компонентам, входящим в состав препарата

— Выраженное угнетение функции костного мозга, предшествующее первому курсу терапии, определяемое как исходное количество нейтрофилов менее 1,5x10^9/л и/или тромбоцитов – менее 100x10^9/л

— Беременность и период грудного вскармливания

— Детский возраст (отсутствие достаточного опыта)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Применение топотекана при беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Данные исследований на животных указывают, что топотекан может оказывать токсическое воздействие на плод и эмбрион при применении у беременных женщин. При исследовании применения топотекана у крыс и кроликов в дозах ниже клинических были выявлены эмбриотоксический, фетотоксический и тератогенный эффекты.

Применение в период грудного вскармливания

Применение топотекана при грудном вскармливании противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Не известно выделяется ли топотекан с молоком у человека, однако он выделяется в высоких концентрациях с молоком у крыс. Учитывая риск серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, кормящим женщинам следует рекомендовать отказаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом.

Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать избегать наступления беременности во время терапии топотеканом и срочно информировать врача при наступлении таковой.

Тест на беременность

Перед применением топотекана у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует провести обследование на наличие беременности.

Контрацепция

Женщины: следует использовать надежные методы конрацепции (при использовании которых вероятность наступления беременности составляет менее 1 %) во время терапии топотеканом и другими цитотоксическими препаратами.

Мужчины: мужчинам, получающим топотекан и спустя 3 месяца после его отмены, при половых контактах следует использовать презерватив в виду генотоксического действия препарата.

Нарушение фертильности

При исследовании репродуктивной токсичности у крыс влияния на мужскую и женскую фертильность не выявлено. Однако топотекан обладает генотоксическим действием и нельзя исключить его влияния на фертильность, в том числе мужскую, аналогично другим цитотоксическим препаратам.

Способ применения и дозы

Препарат Веротекан, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, необходимо применять под наблюдением врача, имеющего опыт использования химиотерапии и в специализированных отделениях.

Препарат Веротекан, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, **следует восстановить и развести перед введением** (см. инструкцию по приготовлению раствора).

Перед проведением первого курса терапии препаратом необходимо наличие следующих исходных показателей: исходное количество нейтрофилов $\geq 1{,}5 \times 10^9$/л, исходное количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$/л, концентрация гемоглобина ≥9 г/дл (после гемотрансфузии, если таковая необходима).

Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста

Мелкоклеточный рак легкого, рак яичника

Терапию топотеканом проводят ежедневно в течение 5 последовательных дней в виде в/в инфузии продолжительностью 30 мин, с трехнедельным интервалом между началом каждого курса.

Рекомендовано проведение минимум 4 курсов терапии при условии отсутствия прогрессирования заболевания. В клинических исследованиях медиана времени ответа на терапию при раке яичника составляла 7,6-11,7 недель, при мелкоклеточном раке легкого - 6,1 недель. В клинических исследованиях при раке яичника у 18 % пациенток начальный ответ был получен при проведении пяти и более курсов терапии.

Начальная доза

Рекомендованная суточная доза топотекана составляет 1,5 мг/м^2 в течение 5 последовательных дней каждый 21 день.

Последующие дозы

Повторное введение препарата проводят только у пациентов со следующими показателями: количество нейтрофилов $\geq 1x10^9$/л, количество тромбоцитов $\geq 100x10^9$/л, концентрация гемоглобина ≥9 г/дл (после гемотрансфузии, если таковая необходима).

Согласно стандартам, принятым в онкологической практике, ведение пациентов с нейтропенией предполагает либо применение топотекана с другими препаратами (например, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ)), либо уменьшение дозы топотекана для поддержания приемлемого количества нейтрофилов.

При необходимости уменьшения дозы топотекана у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов менее $0,5x10^9$/л) в течение 7 дней или более, или с тяжелой нейтропенией, сопровождающейся лихорадкой или инфекцией, или в случае отсрочки лечения по причине нейтропении, дозу следует снизить на 0,25 мг/м^2 в сутки до 1,25 мг/м^2 в сутки (в дальнейшем – до 1,0 мг/м^2 в сутки при необходимости).

Аналогичным образом следует уменьшить дозу препарата при снижении количества тромбоцитов менее $25x10^9$/л.

В клинических исследованиях терапию топотеканом прекращали, если требовалось снизить дозу ниже 1,0 мг/м^2.

Рак шейки матки

Начальная доза

Рекомендуемая суточная доза топотекана составляет 0,75 мг/м^2 в виде 30-минутной в/в инфузии ежедневно в 1-й, 2-й и 3-й дни курса. В 1-й день терапии после введения топотекана проводят в/в инфузию цисплатина в дозе 50 мг/м^2. Данную схему терапии повторяют каждый 21 день; в течение/за 6 курсов либо до появления признаков прогрессирования заболевания.

Последующие дозы

Повторное введение препарата проводят только у пациенток со следующими показателями: количество нейтрофилов $\geq 1,5x\ 10^9$/л, количество тромбоцитов $\geq 100x10^9$/л, концентрация гемоглобина ≥9 г/дл (после гемотрасфузии, если таковая необходима).

Согласно стандартам, принятым в онкологической практике, ведение пациентов с нейтропенией предполагает либо применение топотекана с другими препаратами (например, Г-КСФ), либо уменьшение дозы топотекана для поддержания приемлемого количества нейтрофилов.

При необходимости уменьшения дозы топотекана у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов менее $0,5x10^9$/л) в течение 7 или более дней, или с тяжелой нейтропенией, сопровождающейся лихорадкой или инфекцией, или в случае отсрочки лечения по причине нейтропении, дозу для последующих курсов следует снизить на 20 % до 0,6 мг/м^2 в сутки (в дальнейшем – до 0,45 мг/м^2 в сутки).

Аналогичным образом следует уменьшить дозу препарата при уменьшении количества тромбоцитов менее $25x10^9$/л.

Особые группы пациентов

Дети

Применение препарата у детей младше 18 лет противопоказано, имеющийся опыт применения препарата у детей недостаточен.

Пациенты пожилого возраста

Различий в эффективности препарата у пациентов в возрасте старше и моложе 65 лет не отмечено.

Пациенты с нарушением функции почек

Монотерапия

Рекомендуемые суточные дозы для пациентов с клиренсом креатинина:

≥40 мл/мин – коррекция режима дозирования не требуется;

от 20 до 39 мл/мин – 0,75 мг/м^2 в день в течение 5 дней подряд;

<20 мл/мин – недостаточно данных для рекомендаций.

Рекомендации по режиму дозирования у пациентов с клиренсом креатинина от 20 до 39 мл/мин основаны на исследованиях у пациентов с распространенным опухолевым процессом.

Комбинированная терапия

Начинать терапию топотеканом в комбинации с цисплатином для лечения рака шейки матки рекомендуется только у пациенток с концентрацией креатинина в плазме крови не более 1,5 мг/дл. В случае увеличения концентрации креатинина в плазме крови более 1,5 мг/дл на фоне терапии, необходимо следовать указаниям по уменьшению дозы или полной отмене терапии в соответствие с инструкцией по медицинскому применению цисплатина. Нет достаточных данных по продолжению монотерапии топотеканом после отмены комбинированной терапии цисплатином.

Пациенты с нарушением функции печени

Монотерапия

У пациентов с нарушением функции печени (сывороточная концентрация билирубина от 1,5 до 10 мг/дл) коррекция дозы не требуется.

Недостаточно опыта применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (сывороточная концентрация билирубина ≥10 мг/дл) вследствие цирроза печени. Препарат не рекомендуется к применению у данной группы пациентов.

У пациентов с нарушением функции печени отмечена переносимость терапии препаратом в дозе 1,5 мг/м^2 в течение 5 дней каждые 3 недели, с небольшим уменьшением клиренса топотекана.

Комбинированная терапия

При применении препарата с другими цитотоксическими средствами может возникать необходимость в коррекции его дозы.

Инструкция по приготовлению раствора

Перед применение препарат следует восстановить и развести.

Содержимое флакона растворить в 4 мл стерильной воды для инъекций для получения восстановленного раствора с концентрацией 1 мг/мл. Восстановленный раствор необходимо разбавить 0,9 % раствором натрия хлорида (растовор для инфузий) или 5 % раствором декстрозы (раствор для инфузий) до концентрации 25-50 мкг/мл приготовленного раствора.

При работе с препаратом необходимо следовать рутинным правилам работы с противоопухолевыми препаратами и их утилизации:

- необходимо обучение персонала работе с препаратом;
- медицинскому персоналу следует исключить контакт с препаратом во время беременности;
- при восстановлении лиофилизата необходимо пользоваться защитной одеждой, маской, очками и перчатками;
- все предметы, использованные при работе с препаратом, включая перчатки, следует утилизировать в контейнеры для отходов высокого риска для последующей температурной обработки; жидкие отходы следует смывать большим количеством воды;
- при случайном контакте с кожными покровами или при попадании в глаза необходимо незамедлительно обильно промыть их водой.

В связи с тем, что препарат не содержит антибактериальных консервантов, восстановленный и разведенный растворы следует использовать непосредственно после приготовления.

Побочное действие

В клинических исследованиях при раке яичника длительное в/в применение препарата (более 6 курсов) не ассоциировалось с увеличением частоты гематологической токсичности.

Длительное применение не вызывает усиления токсического действия топотекана. Серьезных проявлений кардиотоксичности, нейротоксичности, органной токсичности не отмечено.

Ниже представлена частота нежелательных реакций, отмеченная при применении препарата в монотерапии.

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях, перечислены в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции распределены по частоте возникновения, начиная с самых частых. В пределах каждой частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции; часто – сепсис[1].

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения, нейтропения (см. «Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта»), тромбоцитопения, анемия, лейкопения; часто – панцитопения; частота неизвестна – выраженные кровотечения (обусловленные тромбоцитопенией).

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность, включая кожную сыпь; редко – анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – анорексия (в т.ч. тяжелой степени).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) (в некоторых случайх со смертельным исходом).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота и диарея (в том числе тяжелой степени), запор, боль в животе[2], мукозит; частота неизвестна – перфорация органов желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция; часто – кожный зуд.

Общие растройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышение температуры тела, астения, повышенная утомляемость; часто – ухудшение самочувствия; очень редко – экстравазация[3]; частота неизвестна – воспаление слизистых оболочек.

[1]-смертельные случаи от сепсиса были зарегистрированы в группе пациентов, получавших топотекан.

[2]-случаи нейтропенического колита, включая случаи с летальным исходом, расценивались как осложнения лекарственно-обусловленной нейтропении.

[3]-реакции были слабыми и обычно не требовали специальной терапии.

Недостаточно данных о причинно-следственной связи следующих нежелательных явлений и приемом топотекана: артралгия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боль (во всем теле, скелетная боль, в грудной клетке), головная боль.

Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы

Были зарегистрированы случаи передозировки у пациентов во время терапии топотеканом в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (передозировка вплоть до 10-кратного от рекомендуемой дозы). Основным осложнением от передозировки препарата является угнетение костномозгового кроветворения. Наблюдаемые признаки и симптомы передозировки согласуются с известными нежелательными реакциями, связанными с топотеканом. Кроме того, после передозировки

были зарегистрированы случаи повышения активности печеночных ферментов и развития мукозитов.

Лечение

Антидот при передозировке топотекана неизвестен.

Дальнейшее лечение следует проводить по клиническим показаниям или по рекомендациям национального токсикологического центра, если таковой имеется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Как и в случае других миелосупрессивных цитотоксических препаратов, миелосупрессия увеличивается при применении топотекана в комбинации с другими цитотоксическими препаратами (например, паклитакселом или этопозидом), что требует уменьшения дозы.

При применении топотекана в комбинациях с препаратами платины (например, цисплатин или карбоплатин) прослеживается четкая зависимость взаимодействия между препаратами от последовательности их введения, а именно, от введения препарата платины на 1-й или 5-й день применения топотекана. Следует применять оба препарата в меньшей дозе в случае введения препарата платины в 1-й день терапии топотеканом, чем при применении препарата платины на 5-й день терапии топотеканом.

После в/в введения топотекана при раке яичника (0,75 мг/м^2/сутки 5 дней подряд) и цисплатина (60 мг/м^2/сутки в 1-й день) у 13 пациенток средние значения клиренса топотекана в плазме крови на 5-й день терапии были несколько ниже, чем в 1-й день. В результате системная экспозиция общего топотекана, оценка по величене AUC и C_{max}, на 5-й день терапии была выше на 12 % (95 % доверительного интервала (ДИ): от 2 % до 24 %) и 23 % (95 % ДИ: от 7 % до 63 %) соответственно.

Отсутствуют данные о фармакокинетических взаимодействиях при применении топотекана (0,75 мг/м^2/сутки 3 дня подряд) и цисплатина (50 мг/м^2/сутки в 1-й день) при раке шейки матки.

Топотекан не подавляет активность изоферментов системы цитохрома P450. В популяционных фармакокинетических исследованиях одновременное введение гранисетрона, ондансетрона, морфина или глюкокортикостероидов (инфузии проводились через разные в/в системы или использовался иной путь введения) не оказывало значимого эффекта на фармакокинетику в/в вводимого топотекана.

Топотекан является субстратом как для белка резистентности рака молочной железы BCRP (ABCG2), так и для ABCB1 (Р-гликопротеин). Элакридар значительно меньше влияет на фармакокинетику топотекана, в/в введенного, чем принятого перорально.

Особые указания

Лечение топотеканом должно проводиться под наблюдением специалиста, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Гематологическая токсичность топотекана зависит от его дозы, необходимо регулярно проводить развернутые анализы крови с определением концентрации гемоглобина, гематокрита, подсчета количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов.

При сочетании топотекана с другими цитотоксическими препаратами необходимо корректировать его дозу.

При развитии выраженной нейтропении необходимо тщательное наблюдение для своевременной диагностики инфекционных осложнений.

Как и при применении других цитотоксических препаратов, топотекан может вызывать тяжелую миелосупрессию, приводящую в некоторых случаях к тяжелым инфекционным осложнениям, в том числе, к сепсису и связанному с ним летальному исходу.

Нейтропения, индуцированная лечением топотеканом, может служить причиной развития нейтропенического колита. В ходе клинических исследований были зарегистрированы случаи данного осложнения с летальным исходом. У пациентов с лихорадкой, нейтропенией в сочетании с болью в животе в проекции толстой кишки следует учитывать возможность развития нейтропенического колита.

На фоне лечения топотеканом были зарегистрированы случаи ИБЛ, некоторые с летальным исходом. Пациенты с ИБЛ, фиброзом легкого, раком легкого в анамнезе, а также пациенты, подвергшиеся облучению грудной клетки, принимавшие пневмотоксические препараты и/или колониестимулирующие факторы, находятся в группе высокого риска развития этого осложнения. Пациентов необходимо наблюдать на предмет появления симптомов ИБЛ (например, кашель, лихорадка, одышка и/или гипоксия). При подтверждении вновь выявленной ИБЛ топотекан следует отменить.

При возникновении выраженной тромбоцитопении необходима крайняя осторожность при выполнении инвазивных процедур, регулярный осмотр кожных покровов и слизистых оболочек, а также выделений для выявления признаков кровотечения.

Женщинам репродуктивного возраста и мужчинам во время терапии топотеканом следует использовать надежные методы контрацепции.

При работе с препаратом необходимо соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами. При случайном попадании препарата на кожу или в глаза необходимо промыть их большим количеством воды.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует учитывать общее клиническое состояние пациента и возможное развитие нежелательных явлений (особенно повышенной утомляемости и слабости) при оценке способности к управлению автомобилем и работе с механизмами, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг.

4 мг активного вещества во флаконы бесцветного стекла, герметично укупоренные резиновыми пробками, с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми колпачками.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

5 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

25, 40 или 75 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Генеральный директор
ООО «ВЕРОФАРМ» И. Поляк