МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ГИКАМТИН / HYCAMTIN

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Гикамтин / Hycamtin.

Международное непатентованное или химическое наименование: топотекан / topotecan.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

СОСТАВ

1 флакон содержит:

Наименование компонентов	Количество, мг
Действующее вещество	
Топотекана гидрохлорид в пересчете на топотекан	4
Вспомогательные вещества	
Кислота винная	20,0
Маннитол	48,0
Натрия гидроксид	q.s. до pH 3,0
Кислота хлористоводородная	q.s. до pH 3,0

ОПИСАНИЕ

Пористая масса от светло-желтого до зеленоватого цвета.

ВНЕШНИЙ ВИД ВОССТАНОВЛЕННОГО РАСТВОРА

Прозрачный раствор от желтого до желто-зеленого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство — алкалоид.

Код АТХ: L01XX17.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Противоопухолевое действие топотекана обусловлено ингибированием топоизомеразы-I, фермента, непосредственно участвующего в репликации ДНК. Топотекан подавляет активность топоизомеразы-I, стабилизируя ковалентный комплекс фермента и спирально-расщепленной ДНК, являющейся 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 никаких изменений фармакокинетики в течение 5-дневного курса терапии.

Связывание топотекана с белками плазмы крови составляет 35 %, а распределение между клетками крови и плазмой 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 введения среднее значение соотношения AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») 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 внутривенного введения кривая снижения концентрации топотекана в плазме крови носит биэкспоненциальный характер. Фармакокинетика топотекана при внутривенном введении приблизительно пропорциональна вводимой дозе. При многократном ежедневном внутривенном введении топотекан в организме накапливается в минимальных количествах или не накапливается вообще, и данных об изменении фармакокинетики при многократном введении нет.

Клиренс топотекана после внутривенного 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 2/3печеночного кровотока).

После 5-дневного курса топотекана суммарное количество выведенного из организма топотекана и его метаболитов составляло от 71 % до 76 % введенной внутривенно дозы. Приблизительно 51 % выводится через почки в виде топотекана, 2,5 % — в виде N-деметилированного метаболита топотекана, через кишечник выводится 18 % топотекана и 1,5 % N-деметилированного метаболита топотекана. В целом, в виде метаболита (N-деметилированного метаболита топотекана) через почки и кишечник выводится менее 7 % топотекана (интервал от 4 % до 9 %). Концентрации О-глюкуронид топотекана и N-деметилированного О-глюкуронид топотекана в моче составляют ≤ 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 совместное введение гранисетрона, ондансетрона, морфина или глюкокортикостероидов не оказывало значимого эффекта на фармакокинетику топотекана.

Особые группы пациентов

В популяционном исследовании внутривенного 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 до 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 внутривенно введенного 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 умеренным нарушением функции почек (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 внутривенного 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 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- 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 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- Повышенная чувствительность в анамнезе к топотекану или другим компонентам, входящим в состав препарата;
- выраженное угнетение функции костного мозга, определяемое как количество нейтрофилов менее 1,5 × 10^9/л, тромбоцитов — менее 100 × 10^9/л;
- беременность и период лактации;

- детский возраст (отсутствие достаточного опыта);
- анемия (Hb ниже 9 г/дл).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

Применение топотекана при беременности противопоказано. Следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии топотеканом. При наступлении беременности следует немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

Лактация

Применение топотекана при грудном вскармливании противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Гикамтин вводится в виде 30-минутной внутривенной инфузии.

Перед назначением первого курса терапии препаратом Гикамтин количество нейтрофилов должно быть ≥ 1,5 × 10^9/л, тромбоцитов — ≥ 100 × 10^9/л, а уровень гемоглобина — ≥ 9 г/дл (после трансфузии, если необходимо).

Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста

Мелкоклеточный рак легкого. Рак яичника

По 1,5 мг/м^2 ежедневно в виде внутривенной инфузии около 30 мин в течение 5 последовательных дней с интервалом 3 недели (21 день) перед началом каждого курса.

Для достижения эффекта рекомендуется провести минимум 4 курса терапии (в клинических исследованиях среднее время наступления эффекта у больных раком яичника составляло 7,6–11,7 недели, у больных мелкоклеточным раком легкого — 6,1 недели. Приблизительно у 18 % больных раком яичника эффект был достигнут после проведения 5 и более курсов терапии).

Повторные курсы терапии препаратом Гикамтин можно проводить только при следующих показателях: количество нейтрофилов ≥ 1 × 10^9/л, тромбоцитов — ≥ 100 × 10^9/л и гемоглобина — ≥ 9 г/дл (в том числе после трансфузии, если необходимо).

При выраженной нейтропении (количество нейтрофилов менее 0,5 × 10^9/л) в течение 7 или более дней, или фебрильной нейтропении, или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении следует либо снизить дозу препарата до 1,25 мг/м^2 в день (или позднее до 1,0 мг/м^2 в день), либо последующие курсы проводить с назначением профилактического введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Если нейтропения на фоне Г-КСФ сохраняется, дозы препарата должны быть уменьшены.

При снижении числа тромбоцитов при предыдущем курсе химиотерапии менее 25 × 10^9/л дозы должны быть уменьшены аналогичным образом.

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

Рак шейки матки

Рекомендуемая доза препарата Гикамтин составляет 0,75 мг/м^2 в 1-й, 2-й и 3-й дни. В 1-й день терапии после введения препарата Гикамтин проводится инфузия цисплатина в дозе 50 мг/м^2. Эта схема повторяется каждый 21-й день, всего 6 курсов. При появлении признаков прогрессирования заболевания препарат Гикамтин следует отменить.

Повторные курсы терапии препаратом Гикамтин можно проводить только при следующих показателях: количество нейтрофилов — ≥ 1,5 × 10^9/л, тромбоцитов — ≥ 100 × 10^9/л и гемоглобина — ≥ 9 г/дл (после трансфузии, если необходимо).

При выраженной нейтропении (количество нейтрофилов менее 0,5 × 10^9/л) в течение 7 или более дней, или фебрильной нейтропении, или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении следует либо снизить дозу препарата для последующих курсов на 20 % до 0,6 мг/м^2 в день (или позднее до 0,45 мг/м^2 в день), либо последующие курсы проводить с назначением профилактического введения Г-КСФ. Если нейтропения на фоне Г-КСФ сохраняется, дозы препарата должны быть уменьшены.

При снижении числа тромбоцитов менее 25 × 10^9/л дозы должны быть уменьшены аналогичным образом.

Особые группы пациентов

Дети

Использование препарата Гикамтин для лечения детей не рекомендуется, так как имеющийся опыт применения препарата у детей недостаточен.

Пациенты с нарушением функции почек

МОНОТЕРАПИЯ

Рекомендуемые дозы для пациентов с клиренсом креатинина:

- от 20 до 39 мл/мин — 0,75 мг/м^2 в день;
- ≥ 40 мл/мин — коррекции режима дозирования не требуется;
- < 20 мл/мин — рекомендации отсутствуют.

Рекомендации по режиму дозирования у пациентов с почечной недостаточностью средней степени (от 20 до 39 мл/мин) основаны на исследованиях, включавших пациентов с распространенным раком.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Начинать терапию препаратом Гикамтин в комбинации с цисплатином для лечения рака шейки матки рекомендуется только больным, у которых концентрация креатинина в плазме не превышает 1,5 мг/дл. Если во время лечения уровень креатинина в плазме превысит 1,5 мг/дл, следует выполнять рекомендации инструкции по применению цисплатина по уменьшению его дозы или отмене. В случае отмены цисплатина нет достаточных данных, касающихся продолжения монотерапии препаратом Гикамтин у больных раком шейки матки.

Пациенты с нарушением функции печени

МОНОТЕРАПИЯ

Для пациентов с нарушениями функции печени (уровень билирубина от 1,5 до 10 мг/дл) коррекции дозы не требуется.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

При назначении топотекана с другими цитотоксическими препаратами коррекция дозы может быть необходима.

Инструкция по приготовлению раствора

Содержимое флакона растворить в 4 мл стерильной воды для инъекций до концентрации 1 мг/мл. Полученный раствор необходимо разбавить 0,9 % раствором натрия хлорида (раствор для инфузий) или 5 % раствором декстрозы (раствор для инфузий) до концентрации 25–50 мкг/мл.

Восстановленный раствор использовать сразу после приготовления или хранить в холодильнике при температуре 2–8°С в течение 24 часов.

Приготовленный раствор использовать сразу после приготовления или хранить в холодильнике при температуре 2–8°С в течение 24 часов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Длительное применение не вызывает повышения токсического действия препарата. Серьезных проявлений кардиотоксичности, нейротоксичности, органной токсичности не отмечено.

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 и <1/10), *нечасто* (≥1/1 000 и <1/100), *редко* (≥1/10 000 и <1/1 000), *очень редко* (<1/10 000, включая отдельные случаи), *частота*

неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных явлений

Со стороны кроветворной и лимфатической системы

Очень часто: нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия[1], изменение показателей крови[2];

Часто: панцитопения;

Очень редко: побочные эффекты, влияющие на результаты тестов крови;

Частота неизвестна: выраженные кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией.

Со стороны нервной системы и опорно-двигательного аппарата

Часто: миалгия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея[3], тошнота, рвота (в том числе тяжелой степени), боль в животе[4], запор, стоматит, анорексия (включая тяжелую степень);

Часто: гипербилирубинемия;

Очень редко: воспаление кишечника (колит).

Со стороны иммунной системы

Часто: реакции гиперчувствительности, включая сыпь.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: интерстициальная болезнь легких (ИБЛ).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Очень часто: алопеция.

Аллергические реакции

Очень часто: анафилактоидные реакции;

Редко: крапивница, затрудненное дыхание;

Очень редко: ангионевротический отек.

Общие и местные реакции

Очень часто: повышение температуры тела, повышенная утомляемость,

астения, инфекции;

Часто: слабость, сепсис;

Очень редко: экстравазация (реакции связанные с экстравазацией, были слабо выраженными и, как правило, не требовали специфического лечения;

Частота неизвестна: гематома.

[1] Случаи от умеренной до тяжелой анемии (3 и 4 степени — Hb менее 8,0 г/дл) встречались в 25 % случаев (12 % курсов). Медиана времени до начала средней и тяжелой степени анемии — 12-й день со средней продолжительностью 7 дней. В 46 % курсов с умеренной и тяжелой степенью анемии — продолжительность более 7 дней. Переливания эритроцитарной массы получили 30 % пациентов (13 % курсов). Эритропоэтин вводили 10 % пациентов в 8 % курсов.

[2] Низкое количество клеток, необходимых для свертывания крови, что может вызвать кровоподтеки, кровотечения и, редко, сильное кровотечение (кровоизлияние).

[3] При внутривенном введении топотекана диарея у пациентов в возрасте старше 65 лет встречалась в 10 % случаев.

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Угнетение функции костного мозга и стоматит.

Лечение

Симптоматическое. Антидот при передозировке топотекана неизвестен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Как и в случае других миелосупрессивных цитотоксических препаратов, миелосупрессия увеличивается при применении топотекана в комбинации с другими цитотоксическими агентами (например, паклитакселом или этопозидом), что требует снижения дозы. Однако при применении топотекана в комбинациях с препаратами платины (например, цисплатин или карбоплатин) прослеживается четкая зависимость взаимодействия между препаратами от последовательности их введения, т.е. от того, вводится ли препарат платины на 1-й или на 5-й день применения топотекана. Если пациент получает препарат

платины на 1-й день введения топотекана, оба препарата должны назначаться в меньших дозах, чем если препарат платины вводится на 5-й день.

При внутривенном введении топотекана (0,75 мг/м^2/сутки 5 дней подряд) и цисплатина (60 мг/м^2/сутки в 1-й день) средние значения клиренса топотекана в плазме крови на 5-й день могут быть несколько ниже, чем в 1-й день. Таким образом системная экспозиция общего топотекана (AUC и максимальная концентрация C_{max}) на 5-й день может быть выше на 12 % (95 % доверительного интервала (ДИ): от 2 % до 24 %) и 23 % (95 % ДИ: от 7 % до 63 %), соответственно. Данных о фармакокинетических взаимодействиях после введения топотекана (0,75 мг/м^2/сутки 3 дня подряд) и цисплатина (50 мг/м^2/сутки в 1-й день) у пациентов с раком шейки матки нет.

Ниже приведены дозы и схемы применения топотекана и препаратов платины:

- цисплатин в 1-й день в дозе 60 мг/м^2 и топотекан в дозе 0,75 мг/м^2 с 1-го по 5-й день;
- цисплатин в 5-й день в дозе 50 мг/м^2 и топотекан в дозе 1,25 мг/м^2 с 1-го по 5-й день.

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

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

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 уровня 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.

Случаи ИБЛ были зарегистрированы на фоне лечения топотеканом, 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 необходимы 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.

По 4 мг топотекана в прозрачном стеклянном флаконе типа I (Евр.Ф.) объемом 17 мл, укупоренном пробкой из каучука, обжатой алюминиевым колпачком с пластиковой

защелкивающейся крышкой. По 1 флакону с инструкцией по применению в картонной пачке. По 5 флаконов с инструкцией по применению в картонной пачке со встроенным картонным разделителем.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить невскрытый флакон при температуре не выше 30°С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А.» / GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Италия, 43056, г. Парма, Сан Поло Ди Торриле, Страда Провинчиале Асолана, 90 / Strada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo Di Torrile, Parma, Italy

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
119180, г. Москва, Якиманская наб., д. 2

За дополнительной информацией обращаться:
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Петрова А.А.