МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N011224-100614
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ГИКАМТИН / HYCAMTIN

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг

«ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А», Италия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения с «___» 100614 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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.	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** **Беременность** **В доклинических исследованиях было показано, что топотекан оказывает токсическое воздействие на плод и эмбрион. Как и другие цитотоксические препараты, при применении беременными женщинами топотекан может оказывать отрицательное воздействие на плод, поэтому противопоказан для применения во время беременности.** Следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии топотеканом. При наступлении

Старая редакция	Новая редакция
	беременности следует немедленно сообщить об этом лечащему врачу. **Период грудного вскармливания** 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	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** **Препарат Гикамтин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, перед применением сначала нужно восстановить, а затем приготовить (см. инструкцию по приготовлению раствора).** Перед **проведением** первого курса терапии препаратом Гикамтин **исходное** количество нейтрофилов **у пациентов** должно **составлять** ≥ 1,5 × 10^9/л, тромбоцитов ≥ 100 × 10^9/л **и концентрация** гемоглобина — ≥ 9 г/дл (после трансфузии, если необходимо). **Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста** ***Мелкоклеточный рак легкого. Рак яичника*** **Терапия препаратом Гикамтин проводится** ежедневно **в течение пяти дней** в виде внутривенной инфузии **продолжительностью** около 30 мин. **Интервал между курсами составляет три недели.** Для достижения эффекта рекомендуется провести минимум четыре курса терапии (в клинических исследованиях среднее

Старая редакция	Новая редакция
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	время наступления эффекта у больных раком яичника составляло 7,6–11,7 недели, у больных мелкоклеточным раком легкого — 6,1 недели. **В клинической практике** у 18 % больных раком яичника эффект был достигнут после проведения пяти и более курсов терапии). **Начальная доза** **Рекомендованная суточная доза препарата Гикамтин составляет 1,5 мг/м^2 в течение пяти дней подряд с интервалами между курсами 21 день.** **Последующие дозы** Терапия препаратом Гикамтин должна проводиться только при следующих показателях крови **у пациента**: количество нейтрофилов ≥ 1 × 10^9/л, тромбоцитов — ≥ 100 × 10^9/л и **концентрация** гемоглобина — ≥ 9 г/дл (после трансфузии, если необходимо). **Согласно стандартам, принятым в онкологической практике, ведение пациентов с нейтропенией предполагает либо применение топотекана с другими препаратами (например, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г- КСФ)), либо понижение дозы топотекана для поддержания приемлемого уровня нейтрофилов.** **В случае принятия решения о необходимости снижении дозы препарата Гикамтин у пациентов** с выраженной нейтропенией (количество

Старая редакция	Новая редакция
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***	нейтрофилов **менее** 0,5 × 10^9/л) в течение семи или более дней, или фебрильной нейтропенией, или в случае отсрочки лечения из-за 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 должна быть уменьшена доза препарата при снижении количества тромбоцитов менее 25 × 10^9/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 препарата Гикамтин составляет 0,75 мг/м^2 **в виде 30-минутной внутривенной инфузии ежедневно в** 1-й, 2-й и 3-й дни **курса**. В 1-й день терапии после введения препарата Гикамтин проводится инфузия цисплатина в дозе 50 мг/м^2. **Интервалы** между курсами составляют 21 день. Терапия проводится в **течение** 6 курсов либо до появления признаков прогрессирования заболевания. **Последующие дозы** Терапия препаратом Гикамтин должна проводиться только при следующих показателях: количество нейтрофилов ≥ 1,5 × 10^9/л, тромбоцитов — ≥ 100 × 10^9/л и **концентрация** гемоглобина — ≥ 9 г/дл

Старая редакция	Новая редакция
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	(после трансфузии, если необходимо). **Согласно стандартам, принятым в онкологической практике, ведение пациентов с нейтропенией предполагает либо применение топотекана с другими препаратами (например, Г- КСФ), либо понижение дозы топотекана для поддержания приемлемого уровня нейтрофилов.** **В случае принятия решения о снижении дозы препарата Гикамтин у пациентов** с выраженной нейтропенией (количество нейтрофилов менее 0,5 × 10^9/л) в течение семи или более дней, или фебрильной нейтропенией, или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении, **дозу** следует снизить на 20 % до 0,6 мг/м^2 в **сутки (в дальнейшем** — до 0,45 мг/м^2 в **сутки**). **Аналогичным образом должна быть уменьшена доза препарата при снижении количества тромбоцитов менее 25 × 10^9/л.** **Особые группы пациентов** ***Дети*** Использование препарата Гикамтин для лечения детей не рекомендуется, так как имеющийся опыт применения препарата у детей недостаточен. ***Пациенты пожилого возраста*** **Различий в эффективности препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет и у более молодых пациентами не отмечено.**

Старая редакция	Новая редакция
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.	***Пациенты с нарушением функции почек*** *Монотерапия* Рекомендуемые **суточные** 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 **клиренсом креатинина** от 20 до 39 мл/мин основаны на исследованиях, включавших пациентов с распространенным **опухолевым процессом**. *Комбинированная терапия* Начинать терапию препаратом Гикамтин в комбинации с цисплатином для лечения рака шейки матки рекомендуется только **пациентам**, у которых концентрация креатинина в плазме **крови** не превышает 1,5 мг/дл. Если во время лечения **концентрация** креатинина в плазме **крови** 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.

Старая редакция	Новая редакция
	Пациенты с нарушением функции печени *Монотерапия* Для пациентов с нарушениями функции печени (**сывороточная концентрация** билирубина от 1,5 до 10 мг/дл) коррекции дозы не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени могли переносить дозу 1,5 мг/м^2 в течение пяти дней каждые три недели, хотя наблюдалось небольшое снижение клиренса топотекана.** *Комбинированная терапия* При назначении топотекана с другими цитотоксическими препаратами **может быть** необходима коррекция **его** дозы. **Инструкция по приготовлению раствора** Содержимое флакона растворить в 4 мл стерильной воды для инъекций до концентрации 1 мг/мл **(восстановленный раствор)**. **Восстановленный** раствор необходимо развести 0,9 % раствором натрия хлорида (раствор для инфузий) или 5 % раствором декстрозы (раствор для инфузий) до концентрации 25–50 мкг/мл **(приготовленный раствор).** 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 в соответствии с поражением органов и систем органов и 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). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата. Частота встречаемости нежелательных явлений *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* Очень часто: нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия[1], **изменение показателей крови[2].** Часто: панцитопения. Очень редко: нежелательные	**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Длительное применение не вызывает повышения токсического действия препарата. Серьезных проявлений кардиотоксичности, нейротоксичности, органной токсичности не отмечено. Нежелательные **реакции**, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и 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 (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных)**. Категории частоты были сформированы, **в основном,** на основании клинических исследований препарата. **Частота встречаемости нежелательных реакций** *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* Очень часто: нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия[1].

Старая редакция	Новая редакция
явления, влияющие на результаты тестов крови.	Часто: панцитопения.
Частота неизвестна: кровоточивость, выраженные и скрытые кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией.	Частота неизвестна: кровоточивость, выраженные и скрытые кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией.
Нарушения со стороны нервной системы	*Нарушения со стороны нервной системы*
Часто: миалгия.	Часто: миалгия.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Нарушения 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).	Очень часто: диарея[2], тошнота **и** рвота (в том числе тяжелой степени), боль в животе[3], запор, стоматит, анорексия (включая тяжелую степень).
Часто: гипербилирубинемия.	Часто: гипербилирубинемия.
Очень редко: воспаление кишечника (колит).	Очень редко: воспаление кишечника (колит).
Частота неизвестна: кишечная непроходимость.	Частота неизвестна: кишечная непроходимость.
Нарушения со стороны иммунной системы	*Нарушения со стороны иммунной системы*
Часто: реакции гиперчувствительности, включая сыпь.	Часто: реакции **повышенной** чувствительности, включая сыпь.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
Редко: интерстициальная	

Старая редакция	Новая редакция
болезнь легких (ИБЛ).	Редко: интерстициальная болезнь легких (ИБЛ).
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*
Очень часто: алопеция.	Очень часто: алопеция.
Аллергические реакции	*Аллергические реакции*
Очень часто: анафилактоидные реакции.	Очень часто: анафилактоидные реакции.
Редко: крапивница, затрудненное дыхание.	Редко: крапивница, затрудненное дыхание.
Очень редко: ангионевротический отек.	Очень редко: ангионевротический отек.
Частота неизвестна: кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную сыпь, крапивницу, дерматит, буллезную эритему).	Частота неизвестна: кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную, крапивницу, дерматит, буллезную эритему).
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Общие расстройства и нарушения в месте введения*
Очень часто: повышение температуры тела, повышенная утомляемость, астения, инфекции.	Очень часто: повышение температуры тела, повышенная утомляемость, астения, инфекции.
Часто: слабость, сепсис.	Часто: слабость, сепсис.
Очень редко: экстравазация: гематома или гиперемия кожи в месте введения (при экстравазации) (реакции, связанные с экстравазацией, были слабо выраженными и,	Очень редко: экстравазация: гематома или гиперемия кожи в месте введения (при экстравазации) (реакции, связанные с экстравазацией, были

Старая редакция	Новая редакция
как правило, не требовали специфического лечения).	слабо выраженными и, как правило, не требовали специфического лечения).
Частота неизвестна: одышка, инфекции.	Частота неизвестна: одышка.
[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.	[1] — случаи от **средней** до тяжелой анемии (3-**я** и 4-**я** степени — **концентрация гемоглобина** 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 семь дней **терапии**. В 46 % курсов **терапии, сопровождавшихся развитием анемии средней** и тяжелой степени **тяжести,** продолжительность **анемии составила** более семи дней. Переливание эритроцитарной массы получили 30 % пациентов (в 13 % курсах). Эритропоэтин вводили 10 % пациентов (в 8 % курсов **терапии топотеканом)**.
[2] — низкое количество клеток, необходимых для свертывания крови, что может вызвать кровоподтеки, кровотечения и, редко, сильное кровотечение (кровоизлияние).	[2] — при внутривенном введении топотекана диарея у пациентов в возрасте старше 65 лет встречалась в 10 % случаев.
[3] — при внутривенном введении топотекана диарея у пациентов в возрасте старше 65 лет встречалась в 10 % случаев.	[3] — случаи нейтропенического колита, включая случаи с летальным исходом, расценивались как осложнения лекарственно-обусловленной нейтропении. **Недостаточно данных о причинно-следственной связи следующих нежелательных явлений и приемом**
[4] — случаи нейтропенического колита, включая случаи с летальным исходом, расценивались как осложнения лекарственно- обусловленной нейтропении.	

Старая редакция	Новая редакция
	топотекана: артралгия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боль (во всем теле, в костях скелета, в грудной клетке), головная боль, нейропатия, кожный зуд.
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	**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 **13 пациенткам с раком яичников** (0,75 мг/м^2/сутки 5 дней подряд) и цисплатина (60 мг/м^2/сутки в 1-й день)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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, **если оценивать по** AUC и максимальной концентрации 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. 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 Р450. 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 **внутривенно вводимого** топотекана.
Топотекан не подавляет активность изоферментов системы цитохрома Р450. 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	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, введенного внутривенно, чем принятого перорально.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	**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,

Старая редакция	Новая редакция
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	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 необходимы крайняя осторожность при выполнении

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Закрытое акционерное общество «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» ОГРН 1027739011486 GlaxoSmithKline Trading Для документов Москва

Старкова Н.С.