МИНЗДРАВ РОССИИ
№ 011224- 071117
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гикамтин

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг

«ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А.», Италия

Изменение №6

Дата внесения изменения «07» 11 17 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое наименование препарата: Гикамтин / Hycamtin.	**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** **ГИКАМТИН®** **Примечание: торговое наименование изменено по тексту всех разделов.**
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	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***Фармакодинамика*** *Механизм действия* 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 репликационой вилкой.** Топотекан подавляет активность топоизомеразы-I, стабилизируя ковалентный комплекс фермента и спирально-расщепленной ДНК, **являющегося**

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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	*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

Старая редакция	Новая редакция
характер. Фармакокинетика топотекана при внутривенном введении приблизительно пропорциональна вводимой дозе.	носит биэкспоненциальный характер.
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.	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 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).	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 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	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

Старая редакция	Новая редакция
N-деметилированного O-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	топотекана и N-деметилированного O-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 **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 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

Старая редакция	Новая редакция
(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.	(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.

Старая редакция	Новая редакция
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 $\geq 1{,}5 \times 10^9$/л, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$/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 время наступления эффекта у больных раком яичника составляло 7,6–11,7 недели, у больных мелкоклеточным раком легкого —	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Препарат Гикамтин®, 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 трансфузии, если **таковая необходима**). **Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста** ***Мелкоклеточный рак легкого, рак яичника*** **Терапию** препаратом Гикамтин® **проводят** ежедневно в течение 5 дней в виде **в/в** инфузии продолжительностью 30 мин. Интервал между курсами **терапии** составляет **3** недели. **Рекомендовано проведение минимум 4 курсов терапии при условии отсутствия прогрессирования заболевания** (в клинических исследованиях среднее время наступления эффекта **при раке** яичника составляло 7,6–11,7 недели, **при мелкоклеточном раке** легкого — 6,1 недели. В клинической практике **при**

Старая редакция	Новая редакция
6,1 недели. В клинической практике у 18 % больных раком яичника эффект был достигнут после проведения пяти и более курсов терапии).	**раке** яичника эффект был достигнут после проведения пяти и более курсов терапии **у 18% пациенток**).
Начальная доза	**Начальная доза**
Рекомендованная суточная доза препарата Гикамтин составляет 1,5 мг/м^2 в течение пяти дней подряд с интервалами между курсами 21 день.	Рекомендованная суточная доза препарата Гикамтин® составляет 1,5 мг/м^2 в течение **5** дней подряд с интервалами между курсами 21 день.
Последующие дозы	**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).	**Повторное введение препарата проводят только у пациентов со следующими показателями:** количество нейтрофилов ≥1×10^9/л, **количество** тромбоцитов ≥100×10^9/л, концентрация гемоглобина ≥9 г/дл (после трансфузии, 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 понижение дозы топотекана для поддержания приемлемого уровня нейтрофилов.	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.
В случае принятия решения о необходимости снижении дозы препарата Гикамтин у пациентов с выраженной нейтропенией (количество нейтрофилов менее 0,5 × 10^9/л) в течение семи или более	**При** необходимости **уменьшения** дозы препарата Гикамтин® у пациентов с **тяжелой** нейтропенией (количество нейтрофилов менее 0,5×10^9/л) в течение **7** дней или более, или **с тяжелой** нейтропенией, **сопровождающейся**

Старая редакция	Новая редакция
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 —	**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 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 **в/в** инфузии ежедневно в 1-й, 2-й и 3-й дни курса. В 1-й день терапии после введения препарата Гикамтин® **проводят инфузию** цисплатина в дозе 50 мг/м^2. Интервалы между курсами составляют 21 день. **Данную схему терапии повторяют** в течение 6 курсов либо до появления признаков прогрессирования заболевания. **Последующие дозы** **Повторное введение препарата проводят только у пациенток со следующими показателями:** количество нейтрофилов ≥1,5×10^9/л, **количество** тромбоцитов ≥100×10^9/л, концентрация гемоглобина

Старая редакция	Новая редакция
$\geq 100 \times 10^9$/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, 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 $0,5 \times 10^9$/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	≥9 г/дл (после трансфузии, 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 препарата Гикамтин® у пациентов с **тяжелой** нейтропенией (количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$/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 25×10^9/л. **Особые группы пациентов** *Дети* **Применение препарата у детей младше 18 лет противопоказано,** имеющийся опыт применения препарата у детей недостаточен.

Старая редакция	Новая редакция
детей недостаточен. *Пациенты пожилого возраста* Различий в эффективности препарата у пациентов в возрасте старше 65 лет и у более молодых пациентами не отмечено. ***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	*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 — коррекции режима дозирования не требуется; • от 20 до 39 мл/мин — 0,75 мг/м^2 в день; • <20 мл/мин — рекомендации отсутствуют. 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 препаратом Гикамтин® 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**

Старая редакция	Новая редакция
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 (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	**терапии в соответствии с инструкцией по медицинскому применению цисплатина.** **Нет достаточных данных по продолжению монотерапии препаратом Гикамтин® после отмены комбинированной терапии цисплатином.** **Пациенты с нарушением функции печени** *Монотерапия* **У** пациентов с нарушениями функции печени (сывороточная концентрация билирубина от 1,5 до 10 мг/дл) коррекции дозы не требуется. **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** Содержимое флакона растворить в 4 мл стерильной воды для инъекций **для получения восстановленного раствора с концентрацией** 1 мг/мл. Восстановленный раствор необходимо развести 0,9% раствором натрия хлорида (раствор для инфузий) или 5% раствором декстрозы (раствор для инфузий) до **конечной**

Старая редакция	Новая редакция
(раствор для инфузий) до концентрации 25–50 мкг/мл (приготовленный раствор).	концентрации 25–50 мкг/мл (приготовленный раствор). **При работе с препаратом необходимо следовать рутинным правилам работы с противоонкологическими препаратами и их утилизации:** **- необходимо обучение персонала по 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 или хранить в холодильнике при температуре 2–
Восстановленный раствор использовать сразу после приготовления или хранить в холодильнике при температуре 2–	

Старая редакция	Новая редакция
8°C в течение 24 часов. Приготовленный раствор использовать сразу после приготовления или хранить в холодильнике при температуре 2–8°C в течение 24 часов.	2–8°C в течение 24 часов **с момента первоначального восстановления, по истечение 24 часов раствор подлежит утилизации.**
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.	**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 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 сформированы, в основном, на основании клинических исследований препарата.

Старая редакция		Новая редакция	
Частота встречаемости нежелательных реакций		**Частота встречаемости нежелательных реакций**	
		Инфекционные и паразитарные заболевания	
		Очень часто:	**инфекции.**
		Часто:	**сепсис.**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*	
Очень часто:	нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия[1].	Очень часто:	нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия[1].
Часто:	панцитопения.	Часто:	панцитопения.
Частота неизвестна:	кровоточивость, выраженные и скрытые кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией.	Частота неизвестна:	кровоточивость, выраженные кровотечения **(в том числе скрытые)**, обусловленные тромбоцитопенией.
Нарушения со стороны нервной системы			
Часто:	миалгия.		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Очень часто:	диарея[2], тошнота и рвота (в том числе тяжелой степени), боль в животе[3], запор, стоматит, анорексия (включая тяжелую степень).		
Часто:	гипербилирубинемия.		
Очень редко: Частота	воспаление кишечника (колит).		

Старая редакция		Новая редакция	
неизвестна:	кишечная непроходимость.		
Нарушения со стороны иммунной системы		***Нарушения со стороны иммунной системы***	
Часто:	реакции повышенной чувствительности, включая сыпь.	**Часто:**	**гиперчувствительность, включая кожную сыпь.**
		Редко:	**анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница.**
		Частота неизвестна:	**анафилактоидные реакции.**
		Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
		Очень часто:	**анорексия (в том числе тяжелой степени).**
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*	
		Очень часто:	**одышка.**
Редко:	интерстициальная болезнь легких (ИБЛ).	Редко:	интерстициальная болезнь легких (ИБЛ).
		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
		Очень часто:	**диарея[2], тошнота, рвота (в том числе тяжелой степени), боль в животе[3], запор, стоматит.**
		Очень редко:	**воспаление кишечника (колит).**

Старая редакция		Новая редакция	
		Частота неизвестна:	**кишечная непроходимость, перфорация органов желудочно-кишечного тракта.**
		Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
		Часто:	**гипербилирубинемия.**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*	
Очень часто:	алопеция.	Очень часто:	алопеция.
		Часто:	**кожный зуд.**
Аллергические реакции			
Очень часто:	анафилактоидные реакции.		
Редко:	крапивница, затрудненное дыхание.		
Очень редко:	ангионевротический отек.		
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.
Часто:	слабость, сепсис.	Часто:	**ухудшение самочувствия.**

Старая редакция		Новая редакция	
Очень редко:	экстравазация: гематома или гиперемия кожи в месте введения (при экстравазации) (реакции, связанные с экстравазацией, были слабо выраженными и, как правило, не требовали специфического лечения).	Очень редко:	экстравазация (реакции, связанные с экстравазацией, были слабо выраженными и, как правило, не требовали специфического лечения).
Частота неизвестна:	одышка.	Частота неизвестна:	одышка, **воспаление слизистых оболочек**.

[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] — 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 топотекана: артралгия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боль (во всем теле, в костях скелета, в грудной клетке), головная боль, нейропатия,

[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 **развития** средней и тяжелой степени анемии **составляла 12 дней** со средней продолжительностью **7** дней. В 46% курсов терапии, сопровождавшихся развитием анемии средней и тяжелой степени тяжести, продолжительность анемии составила более **7** дней. **Трансфузии эритроцитной** массы получили 30% пациентов (в 13% курсах), 10% пациентов **получили терапию эритропоэтином** (в 8% курсов терапии топотеканом).

[2] — при **в/в** 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 топотекана: артралгия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боль (во всем теле, **скелетная боль**, в грудной клетке), головная боль.

Старая редакция	Новая редакция
кожный зуд.	*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.***
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	**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 **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 на 5-й день применения топотекана. **Следует применять оба препарата в меньшей дозе в случае введения препарата платины в 1 день терапии топотеканом, чем при применении препарата платины на 5 день терапии топотеканом.** **После в/в введения топотекана при раке яичника**

Старая редакция	Новая редакция
(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 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.	(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 величине** 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 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 **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 (P-	Топотекан является субстратом как для белка резистентности рака молочной железы BCRP (ABCG2), так и для ABCB1 (P-

Старая редакция	Новая редакция
гликопротеин). Элакридар значительно меньше влияет на фармакокинетику топотекана, введенного внутривенно, чем принятого перорально.	гликопротеин). Элакридар значительно меньше влияет на фармакокинетику топотекана, **в/в** введенного, чем принятого перорально.



Стародубова М.В.

Менеджер отдела регулирования
обращения лекарственных средств
ООО «Новартис Фарма»