МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N011224- 280619
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 № 7

Дата внесения изменения с «_____» 280619 20_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
СОСТАВ 1 флакон содержит: *Действующее вещество:* топотекана гидрохлорид в пересчете на топотекан – 4 мг; *вспомогательные вещества:* кислота винная – 20,0 мг, маннитол – 48,0 мг, натрия гидроксид – q.s. до pH 3,0, кислота хлористоводородная – q.s. до pH 3,0.	**СОСТАВ** 1 флакон содержит: *Действующее вещество:* топотекана гидрохлорид в пересчете на топотекан – 4 мг; *вспомогательные вещества:* кислота винная, маннитол, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная.
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	**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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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

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 (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	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*

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 (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	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 (клиренс креатинина от 40 мл/мин до 60 мл/мин) клиренс введенного в/в

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ • Повышенная чувствительность в	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** • Повышенная чувствительность в

Старая редакция	Новая редакция
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).	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 1,5 × 10^9/л и/или тромбоцитов — менее 100 × 10^9/л; • беременность и период лактации; • детский возраст (отсутствие достаточного опыта).
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 беременности следует немедленно сообщить об этом лечащему врачу. **Период грудного вскармливания** Применение топотекана при грудном	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** ***Беременность*** **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.** ***Период грудного вскармливания*** Применение топотекана при грудном вскармливании противопоказано **(см.**

Старая редакция	Новая редакция
вскармливании противопоказано.	**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 контрацепции (при использовании которых вероятность**

Старая редакция	Новая редакция
	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 Гикамтин®, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, следует восстановить и развести перед введением (см. инструкцию по приготовлению раствора). Перед проведением первого курса терапии	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** **Препарат Гикамтин®, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, необходимо применять под наблюдением врача, имеющего опыт использования химиотерапии и в специализированных отделениях.** Препарат Гикамтин®, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, следует восстановить и развести перед введением (см. инструкцию по приготовлению раствора). Перед проведением первого курса

Старая редакция	Новая редакция
препаратом необходимо наличие следующих исходных показателей: исходное количество нейтрофилов $\geq 1,5\times10^9$/л, исходное количество тромбоцитов $\geq 100\times10^9$/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 раке яичника эффект был достигнут после проведения пяти и более курсов терапии у 18% пациенток). *Начальная доза* Рекомендованная суточная доза препарата Гикамтин® составляет 1,5 мг/м^2 в течение 5 дней подряд с интервалами между курсами 21 день. *Последующие дозы*	терапии препаратом необходимо наличие следующих исходных показателей: исходное количество нейтрофилов $\geq 1,5\times10^9$/л, исходное количество тромбоцитов $\geq 100\times10^9$/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 **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 составляло 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** после проведения пяти и более курсов терапии). *Начальная доза*

Старая редакция	Новая редакция
Повторное введение препарата проводят только у пациентов со следующими показателями: количество нейтрофилов $\geq 1\times10^9$/л, количество тромбоцитов $\geq 100\times10^9$/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 уменьшение дозы топотекана для поддержания приемлемого количества нейтрофилов. При необходимости уменьшения дозы препарата Гикамтин® у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов менее $0,5\times10^9$/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 25×10^9/л. В клинических исследованиях терапию топотеканом прекращали, если	Рекомендованная суточная доза препарата Гикамтин® 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 $\geq 1\times10^9$/л, количество тромбоцитов $\geq 100\times10^9$/л, концентрация гемоглобина ≥9 г/дл (после **гемо**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 уменьшение дозы топотекана для поддержания приемлемого количества нейтрофилов. При необходимости уменьшения дозы препарата Гикамтин® у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов менее $0,5\times10^9$/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

Старая редакция	Новая редакция
требовалось снизить дозу ниже 1,0 мг/м^2.	необходимости).
Рак шейки матки	Аналогичным образом следует уменьшить дозу препарата при снижении количества тромбоцитов менее 25×10^9/л.
Начальная доза	В клинических исследованиях терапию топотеканом прекращали, если требовалось снизить дозу ниже 1,0 мг/м^2.
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.	***Рак шейки матки***
Последующие дозы	*Начальная доза*
Повторное введение препарата проводят только у пациенток со следующими показателями: количество нейтрофилов $\geq1,5\times10^9$/л, количество тромбоцитов $\geq100\times10^9$/л, концентрация гемоглобина ≥9 г/дл (после трансфузии, если таковая необходима).	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 **в/в** инфузию цисплатина в дозе 50 мг/м^2. Данную схему **лечения** повторяют **каждый** 21 день**;** в течение**/за** 6 курсов либо до появления признаков прогрессирования заболевания.
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.	*Последующие дозы*
При необходимости уменьшения дозы препарата Гикамтин® у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов менее $0,5\times10^9$/л) в течение 7	Повторное введение препарата проводят только у пациенток со следующими показателями: количество нейтрофилов $\geq1,5\times10^9$/л, количество тромбоцитов $\geq100\times10^9$/л, концентрация гемоглобина ≥9 г/дл (после **гемо**трансфузии, если таковая необходима).
	Согласно стандартам, принятым в онкологической практике, ведение пациентов с нейтропенией предполагает

Старая редакция	Новая редакция
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. ***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	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 0,5×10^9/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. *Пациенты пожилого возраста* Различий в эффективности препарата у пациентов в возрасте старше и моложе 65 лет не отмечено. *Пациенты с нарушением функции почек*

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 **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 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 терапии в соответствии с инструкцией по медицинскому применению цисплатина. Нет достаточных данных по продолжению монотерапии препаратом Гикамтин® после отмены комбинированной терапии цисплатином.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	*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. **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 применением препарат следует восстановить и развести.** Содержимое флакона растворить в 4 мл стерильной воды для инъекций для получения восстановленного раствора с концентрацией 1 мг/мл.

Старая редакция	Новая редакция
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 2–8°С в течение 24 часов с момента первоначального восстановления, по истечение 24 часов раствор подлежит утилизации.	Восстановленный раствор необходимо развести 0,9% раствором натрия хлорида (раствор для инфузий) или 5% раствором декстрозы (раствор для инфузий) до конечной концентрации 25–50 мкг/мл (приготовленный раствор). 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

Старая редакция	Новая редакция
	непосредственно после приготовления или хранить в холодильнике при температуре 2–8°С в течение **не более** 24 часов с момента первоначального восстановления, по **истечении** 24 часов раствор подлежит утилизации.
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.	**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. **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**

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>

<br

Старая редакция		Новая редакция
часто:	тяжелой степени).	*Редко:* анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница *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* *Редко:* интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) (в некоторых случаях со смертельным исходом) *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Очень часто:* тошнота, рвота и диарея (в том числе тяжелых степеней), 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 расстройства и нарушения в месте введения* *Очень часто:* повышение температуры тела, астения, повышенная утомляемость *Часто:* ухудшение самочувствия *Очень редко:* экстравазация[3]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Очень часто:	одышка.	
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).	
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		
Очень часто:	алопеция.	
Часто:	кожный зуд.	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Очень часто:	повышение температуры тела, повышенная утомляемость, астения.	
Часто:	ухудшение самочувствия.	
Очень редко:	экстравазация (реакции, связанные с экстравазацией, были слабо выраженными и, как правило, не требовали специфического лечения).	
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 развития средней и тяжелой степени анемии составляла 12 дней со средней продолжительностью 7 дней. В 46% курсов терапии, сопровождавшихся развитием анемии

Старая редакция	Новая редакция
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. *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.***	*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.***
ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ: ООО «Новартис Фарма» 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3; тел. (495) 967 12 70;	**ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:** ООО «Новартис Фарма» 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3; тел. (495) 967 12 70;

Старая редакция	Новая редакция
факс (495) 967 12 68.	факс (495) 967 12 68. **www.novartis.ru**

Стародубова М.В.

Менеджер отдела регулирования

обращения лекарственных средств

ООО «Новартис Фарма»