

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП-001117- 26 12 16

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТОПОТЕКАН-АКТАВИС

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Топотекан-Актавис

Международное непатентованное название: топотекан

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 флакон дозировкой 1 мг содержит:

Активное вещество: топотекана гидрохлорид 1,09 мг, соответствующий 1 мг топотекана основания;

Вспомогательные вещества: маннитол 24,0 мг, винная кислота 5,0 мг, натрия гидроксид до pH $3,0 \pm 0,2$ (2,8-3,2).

1 флакон дозировкой 4 мг содержит:

Активное вещество: топотекана гидрохлорид 4,35 мг, соответствующий 4 мг топотекана основания;

Вспомогательные вещества: маннитол 48,0 мг, винная кислота 20,0 мг, натрия гидроксид до pH $3,0 \pm 0,2$ (2,8-3,2).

Описание

Пористая масса желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - алкалоид

Код АТХ: L01XX17

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, ингибитор топоизомеразы I. Топоизомераза I - фермент, непосредственно участвующий в репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Топотекан стабилизирует ковалентный комплекс фермента и спирально-расщепленной ДНК, который является промежуточным звеном каталитического механизма.

Ингибирование топоизомеразы I приводит к разрыву односпиральной ДНК и остановке репликации ДНК.

Фармакокинетика

Распределение

При внутривенном (в/в) введении топотекана взрослым в дозах 0,5-1,5 мг/м² в виде 30-минутной ежедневной инфузии в течение 5 дней площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивалась пропорционально увеличению дозы.

Связывание топотекана с белками плазмы крови низкое – 35 %. Распределение между клетками крови и плазмой однородное. Топотекан характеризуется высоким объемом распределения (V_d) - около 132 л.

При сравнении фармакокинетических параметров не выявлено никаких изменений фармакокинетики в течение 5-дневного курса терапии.

Значения клиренса плазмы крови и V_d оказались несколько выше у мужчин, чем у женщин. Однако эти различия соответствовали различиям в площади поверхности тела.

Метаболизм

Основным путем метаболизма топотекана является рН-зависимый гидролиз лактонового кольца, при котором образуется карбоксилат с открытым кольцом.

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

In vitro топотекан не ингибировал изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, CYP4A системы цитохрома P450, а также цитозольные ферменты дигидропиримидиноксидазу или ксантинооксидазу.

Выведение

После в/в введения кривая снижения концентрации топотекана в плазме крови носит биэкспоненциальный характер. Фармакокинетика топотекана при в/в введении приблизительно пропорциональна вводимой дозе.

При в/в введении топотекана взрослым в дозах 0,5-1,5 мг/м² в виде 30-минутной ежедневной инфузии в течение 5 дней плазменный клиренс топотекана высокий - 62 л/ч,

что составляет приблизительно 2/3 печеночного кровотока. Период полувыведения ($T_{1/2}$) относительно короткий и составляет 2-3 ч.

После 5-дневного курса топотекана суммарное количество выведенного из организма топотекана и его метаболитов составляло от 71 % до 76 % введенной в/в дозы. Приблизительно 51 % выводится через почки в виде топотекана, 3 % - в виде N-деметирированного метаболита топотекана, через кишечник выводится 18 % топотекана и 1,7 % N-деметирированного метаболита топотекана. В целом, в виде метаболита (N-деметирированного метаболита топотекана) через почки и кишечник выводится менее 7 % топотекана (интервал 4 % до 9 %). Концентрации O-глюкуронид топотекана и N-деметирированного O-глюкуронид топотекана в моче составляют менее 2 % от введенной дозы.

При введении топотекана в комбинации с цисплатином (цисплатин в 1-й день, топотекан в 1-5-й день) клиренс топотекана уменьшается на 5-й день по сравнению с первым днем ($19,1 \text{ л/ч/м}^2$ по сравнению с $21,3 \text{ л/ч/м}^2$, соответственно).

В популяционных исследованиях совместное введение гранисетрона, ондансетрона, морфина или глюкокортикостероидов не оказывало значимого эффекта на фармакокинетику топотекана.

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Дети

Фармакокинетика топотекана в виде 30-минутной инфузии в течение 5 дней оценивалась в двух исследованиях. Одно исследование включало диапазон доз от $1,4 \text{ мг/м}^2$ до $2,4 \text{ мг/м}^2$ с участием детей в возрастной группе от 2 до 12 лет ($n=18$), подростков – от 12 до 16 лет ($n=9$) и молодых людей - от 16 до 21 года ($n=9$) с солидными опухолями трудноподдающимися лечению. Второе исследование включало диапазон доз от $2,0 \text{ мг/м}^2$ до $5,2 \text{ мг/м}^2$ с участием детей ($n=8$), подростков ($n=3$) и молодых людей ($n=3$) с лейкозом.

В обоих исследованиях не наблюдалось очевидной разницы в фармакокинетических параметрах топотекана среди разных возрастных групп, а также в зависимости от заболевания (солидная опухоль или лейкоз). Эти данные достаточно ограничены для того, чтобы представить определенные выводы.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 41-60 мл/мин) плазменный клиренс в/в введенного топотекана был снижен приблизительно до 67 % от значения в контрольной группе. V_d несколько уменьшается и, таким образом, $T_{1/2}$ увеличивается только на 14 %. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 20-39 мл/мин) плазменный клиренс топотекана сокращается до 34 % от контрольного значения. V_d уменьшается приблизительно на 25 %, что приводит к увеличению среднего $T_{1/2}$ с 1,9 ч до 4,9 ч.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушением функции печени (сывороточный билирубин от 1,5 мг/дл до 10 мг/дл) плазменный клиренс топотекана в форме лактона после в/в введения снижается приблизительно до 67 % от значения в контрольной группе, а общий плазменный клиренс - на 10 % по сравнению с контрольной группой. $T_{1/2}$ топотекана увеличивается приблизительно на 30 %, при этом значимых изменений V_d не наблюдается.

Показания к применению

- мелкоклеточный рак легкого;
- рак яичника;
- рецидивирующий или персистирующий рак шейки матки, не поддающийся хирургическому лечению и/или лучевой терапии (стадия IVB), в составе комбинированной терапии с цисплатином.

Противопоказания

- выраженное угнетение функции костного мозга (количество нейтрофилов менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$);
- анемия (Hb ниже 9 г/дл);
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст (отсутствие достаточного опыта применения);
- повышенная чувствительность к топотекану или другим компонентам, входящим в состав препарата.

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 препарат Топотекан-Актавис может оказывать отрицательное воздействие на плод, поэтому противопоказан для применения во время беременности.

Следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом. При наступлении беременности следует немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

Период грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано при грудном вскармливании.

Способ применения и дозы

Препарат Топотекан-Актавис лиофилизат для приготовления раствора для инфузий перед применением сначала необходимо восстановить, а затем приготовить (см. **Правила приготовления раствора**).

Топотекан вводят в виде 30-минутной в/в инфузии.

Перед назначением первого курса терапии топотеканом исходное количество нейтрофилов у пациентов должно составлять $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ и концентрация гемоглобина ≥ 9 г/дл (после трансфузии, если необходимо).

Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста

При *мелкоклеточном раке легкого и раке яичников* назначают по $1,5 \text{ мг/м}^2$ поверхности тела ежедневно в течение 5 последовательных дней с интервалом в 3 недели.

Для достижения эффекта рекомендуется провести минимум 4 курса терапии (среднее время наступления эффекта у больных раком яичников составляет 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 топотеканом можно проводить только при следующих показателях крови у пациента: количество нейтрофилов $\geq 1 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ и концентрация гемоглобина ≥ 9 г/дл (в т.ч. после переливания крови, если это 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 снижения дозы топотекана у пациентов с выраженной нейтропенией (количество нейтрофилов $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) в течение 7 или более дней, или фебрильной нейтропении, или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении,

дозу следует снизить на $0,25 \text{ мг/м}^2$ в сутки до $1,25 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ (в дальнейшем - до $1,0 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ при необходимости).

При снижении числа тромбоцитов при предыдущем курсе химиотерапии $<25 \cdot 10^9/\text{л}$ дозы должны быть уменьшены аналогичным образом.

Если в связи с побочными эффектами требуется снижение дозы ниже $1,0 \text{ мг/м}^2$, терапию топотеканом следует прекратить.

При *раке шейки матки* рекомендуемая суточная доза топотекана составляет $0,75 \text{ мг/м}^2$ в 1-й, 2-й и 3-й дни курса. В 1-й день терапии после введения топотекана проводится инфузия цисплатина в дозе 50 мг/м^2 . Эта схема повторяется каждый 21 день, всего 6 курсов. При появлении признаков прогрессирования заболевания топотекан следует отменить.

Повторные курсы терапии топотеканом можно проводить только при следующих показателях крови у пациента: количество нейтрофилов $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов - $\geq 100 \cdot 10^9/\text{л}$ и концентрация гемоглобина $\geq 9 \text{ г/дл}$ (в т.ч. после переливания крови, если это 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 снижении дозы топотекана у пациентов с выраженной нейтропенией (количестве нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) в течение 7 или более дней, или фебрильной нейтропенией, или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении, дозу следует снизить на 20 % до $0,6 \text{ мг/м}^2$ в сутки (в дальнейшем – до $0,45 \text{ мг/м}^2$ в сутки).

При снижении числа тромбоцитов $<25 \cdot 10^9/\text{л}$ доза должна быть уменьшена аналогичным образом.

Особые группы пациентов

Дети

Использование препарата Топотекан-Актавис не рекомендуется, так как имеющийся опыт применения у детей недостаточен.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

При *монотерапии* для пациентов с КК $\geq 40 \text{ мл/мин}$ коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуемая доза для пациентов с КК от 20 до 39 мл/мин составляет

0,75 мг/м²/сут в течение 5 последовательных дней цикла. Рекомендации по режиму дозирования у пациентов со снижением КК < 20 мл/мин отсутствуют.

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

При *комбинированной терапии* топотеканом с цисплатином для лечения *рака шейки матки* начинать терапию 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/отмене. В случае отмены цисплатина нет достаточных данных, касающихся продолжения монотерапии топотеканом 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/м² 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.

Правила приготовления раствора

Содержимое флакона препарата Топотекан-Актавис дозировкой 1 мг следует растворить в 1,1 мл стерильной воды для инъекций. Полученный восстановленный раствор имеет концентрацию 1 мг/мл, так как наполнение флакона производится с 10 %-ным избытком с целью достоверного количественного извлечения действующего вещества.

Содержимое флакона препарата Топотекан-Актавис дозировкой 4 мг следует растворить в 4 мл стерильной воды для инъекций до концентрации 1 мг/мл (восстановленный раствор). Полученный восстановленный раствор после разведения стерильной водой для инъекций необходимо развести 0,9 %-ным раствором натрия хлорида (раствор для инфузий) или 5 %-ным раствором декстрозы (раствор для инфузий) до концентрации 25-50 мкг/мл (приготовленный раствор).

В случае приготовления растворов в асептических условиях их хранение допускается в холодильнике при температуре 2-8 °С в течение 24 часов, но соблюдение сроков и условий хранения в данном случае возложено на потребителя.

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, а также по частоте встречаемости.

Частота возникновения нежелательных явлений классифицировалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

Категории частоты были сформированы, в основном, на основании клинических исследований топотекана.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто - фебрильная нейтропения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия¹, лейкопения; часто - панцитопения; частота неизвестна – кровоточивость, выраженные и скрытые кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: миалгия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Часто - реакции **повышенной** чувствительности, включая сыпь.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Редко – интерстициальная болезнь легких (ИБЛ),.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто – тошнота, рвота и диарея², запор, боль в животе³, стоматит, анорексия (включая тяжёлую степень).

Часто – гипербилирубинемия.

Очень редко: воспаление кишечника (колит).

Частота неизвестна: кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто – алоpecia.

Аллергические реакции:

Очень часто: анафилактикоидные 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:

Очень часто – повышение температуры тела, астения, повышенная утомляемость, инфекции.

Часто – слабость, сепсис.

Очень редко – экстравазация: гематома или гиперемия кожи в месте введения (при экстравазии) (реакции, связанные с экстравазией, были слабовыраженными и, как правило, не требовали специфического лечения).

Частота неизвестна: одышка.

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). Эритропозтин вводили 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, данные реакции отмечались, в том числе и в тяжелой степени.

³ – случаи нейтропенического колита, включая случаи с летальным исходом, расценивались как осложнения лекарственно-обусловленной нейтропении.

Недостаточность 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, кожный зуд.

Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Антидот при передозировке топотекана неизвестен. Дальнейшее лечение следует проводить по клиническим показаниям или по рекомендациям национального токсикологического центра, если таковой имеется.

Взаимодействие с другими лекарственными 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 препараты платины назначают в 1-й день введения топотекана, то следует применять уменьшенные дозы каждого препарата по сравнению с дозами при назначении препаратов платины в 5-й день. При в/в введении топотекана 13 пациенткам с раком яичников ($0,75 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 5 дней подряд) и цисплатина ($60 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 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 % (ДИ: от 7 % до 63 %), соответственно. Данных о фармакокинетических взаимодействиях после введения топотекана ($0,75 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 3 дня подряд) и цисплатина ($50 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ в 1-й день) у пациентов с раком шейки матки нет.

Топотекан не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450. Совместное применение с ондансетроном, гранисетроном, морфином или глюкокортикостероидами (инфузии проводятся через разные системы или используется иной путь введения) не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры топотекана, вводимого внутривенно.

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

Особые указания

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

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

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

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

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

Нейтропения, индуцированная лечением топотеканом, может служить причиной нейтропенического колита. В ходе клинических исследований топотекана 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 (в том числе 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 данного осложнения.

Пациентов необходимо наблюдать на предмет появления симптомов ИБЛ (например, кашель, лихорадка, одышка и/или гипоксия) при подтверждении вновь выявленной ИБЛ топотекан следует отменить.

Монотерапия топотеканом и применение топотекана в комбинации с цисплатином часто связаны с развитием клинически значимой тромбоцитопении. Это следует учитывать при назначении топотекана, например, в случае наличия у пациента риска развития кровотечения из опухоли.

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

Ожидается, что пациенты с низким общесоматическим статусом имеют более низкий ответ на лечение, и у данной категории пациентов повышается частота развития осложнений: таких как лихорадка, инфекционные заболевания и сепсис. Важно тщательно оценивать общесоматический статус пациента во время терапии, чтобы своевременно установить его ухудшение.

Недостаточен опыт применения топотекана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 20 мл/мин) или с тяжелым нарушением функции печени (сывороточный билирубин ≥ 10 мг/дл), обусловленного циррозом. Применение топотекана не рекомендуется у данной группы пациентов.

У небольшого числа пациентов с нарушением функции печени (значения сывороточного билирубина между 1,5 и 10 мг/дл) применяли топотекан внутривенно в дозе 1,5 мг/м² в течение пяти дней каждые 3 недели. У данной группы пациентов наблюдалось снижение клиренса топотекана. Однако, данных недостаточно для того, чтобы установить рекомендации по коррекции режима дозирования для данной группы пациентов.

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

В исследованиях на животных не было отмечено репродуктивной токсичности топотекана. Однако, как и другие цитотоксические лекарственные препараты, топотекан генотоксичен, и нельзя исключать его влияние на фертильность, включая мужскую фертильность.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1 мг и 4 мг.

Бесцветный флакон боросиликатного стекла (тип I) объемом 5 мл (1 мг) или 8 мл (4 мг), закупоренный бромбутиловой пробкой (тип I) с обкаткой алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

4 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпуск по рецепту.

Производитель

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: «Актавис Групп ПТС ехф.», Исландия.

Произведено: «С.К. Синдан-Фарма С.Р.Л.», 11 Йон Михалаче бульвар, сектор 1, 011171, Бухарест, Румыния

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Актавис»

119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Менеджер по регистрации ООО «Актавис»



Ноина С.В.