

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Топотекан-Тева, 1 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Топотекан-Тева, 4 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: топотекан.

Топотекан-Тева, 1 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 1 мг топотекана (в виде гидрохлорида).

После восстановления 1 мл концентрата содержит 1 мг топотекана (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Топотекан-Тева, 4 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон объемом 8 мл содержит 4 мг топотекана (в виде гидрохлорида).

После восстановления 1 мл концентрата содержит 1 мг топотекана (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Пористая масса желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Топотекан-Тева необходимо применять под наблюдением врача, имеющего опыт использования химиотерапии, и в специализированных отделениях.

Режим дозирования

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

Мелкоклеточный рак легкого, рак яичника

Терапию топотеканом 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 составляла 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 при проведении пяти и более курсов терапии.

Начальная доза

Рекомендованная суточная доза топотекана составляет $1,5 \text{ мг/м}^2$ в течение 5 последовательных дней каждый 21 день.

Последующие дозы

Повторное введение препарата проводят только у пациентов со следующими показателями: количество нейтрофилов $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина ≥ 9 г/дл (после гемотрансфузии, 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 уровня нейтрофилов.

При необходимости уменьшения дозы топотекана у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) 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 $0,25 \text{ мг/м}^2$ в сутки до $1,25 \text{ мг/м}^2$ в сутки (в дальнейшем – до $1,0 \text{ мг/м}^2$ в сутки при необходимости).

Аналогичным образом следует уменьшить дозу препарата при снижении количества тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$.

В клинических исследованиях терапию топотеканом прекращали, если требовалось снизить дозу ниже $1,0 \text{ мг/м}^2$.

Рак шейки матки

Начальная доза

Рекомендуемая суточная доза топотекана составляет $0,75 \text{ мг/м}^2$ 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 топотекана проводят в/в инфузию цисплатина в дозе 50 мг/м^2 . Данную схему терапии повторяют каждый 21 день; в течение/за 6 курсов либо до появления признаков прогрессирования заболевания.

Последующие дозы

Повторное введение препарата проводят только у пациенток со следующими показателями: количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина $\geq 9 \text{ г/дл}$ (после гемотрасфузии, 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 топотекана у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) в течение 7 дней или более, 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 $0,6 \text{ мг/м}^2$ в сутки (в дальнейшем – до $0,45 \text{ мг/м}^2$ в сутки).

Аналогичным образом следует уменьшить дозу препарата при уменьшении количества тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$.

Особые группы пациентов

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:

- $\geq 40 \text{ мл/мин}$ – коррекции режима дозирования не требуется;
- от 20 до 39 мл/мин – $0,75 \text{ мг/м}^2$ в день в течение 5 дней подряд;
- $< 20 \text{ мл/мин}$ – недостаточно данных для рекомендаций.

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 топотеканом 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 топотеканом после отмены комбинированной терапии цисплатином.

Пациенты с нарушением функции печени

Монотерапия

У пациентов с нарушением функции печени (сывороточная концентрация билирубина от 1,5 до 10 мг/дл) коррекция 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/м² в течение 5 дней каждые 3 недели, с небольшим уменьшением клиренса топотекана.

Комбинированная терапия

При назначении топотекана с другими цитотоксическими препаратами может возникать необходимость в коррекции его дозы.

Дети

Безопасность и эффективность топотекана у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Топотекан вводят в виде 30-минутной внутривенной инфузии.

Инструкции по восстановлению и разбавлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с препаратом

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к топотекану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

- Выраженное угнетение функции костного мозга, предшествующее первому курсу терапии, определяемое как исходное количество нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов – менее $100 \times 10^9/\text{л}$)
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6)
- Детский возраст до 18 лет (отсутствие достаточного опыта применения)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 $1,5 \text{ мг/м}^2$ 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.

Вспомогательные вещества

Натрий

Каждый флакон препарата Топотекан-Тева содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Как и в случае других миелосупрессивных цитотоксических препаратов, миелосупрессия увеличивается при применении топотекана в комбинации с другими цитотоксическими препаратами (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-й день терапии топотеканом, чем при применении препарата платины на 5-й день терапии топотеканом.

После в/в введения топотекана при раке яичника ($0,75 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 5 дней подряд) и цисплатина ($60 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ 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, если оценивать по величине АУС 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.

Отсутствуют данные о фармакокинетических взаимодействиях при применении топотекана (0,75 мг/м²/сутки 3 дня подряд) и цисплатина (50 мг/м²/сутки в 1-й день) при раке шейки матки. 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 топотекана, введенного внутривенно.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с сохранным 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 сохранным репродуктивным потенциалом следует провести обследование на наличие беременности.

Контрацепция

Женщины

Следует использовать надежные методы контрацепции (при использовании которых вероятность 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.

Беременность

Применение топотекана при беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

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.

Лактация

Применение топотекана при грудном вскармливании противопоказано (см. раздел 4.3).

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.

Фертильность

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

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.

Резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции упорядочены по классам систем органов и категориям частоты встречаемости. В рамках каждой группы по частоте проявления нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи), частота неизвестна (оценка не может быть проведена по имеющимся данным).

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции
	Часто	Сепсис ¹
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Фебрильная нейтропения, нейтропения (см. «Желудочно-кишечные нарушения»), тромбоцитопения, анемия, лейкопения
	Часто	Панцитопения
	Частота неизвестна	Выраженные кровотечения (обусловленные тромбоцитопенией)
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность, включая кожную сыпь
	Редко	Анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Анорексия (в т. ч. тяжелой степени)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) (в некоторых случаях со смертельным исходом)
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота, рвота, диарея (в том числе тяжелой степени), 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 нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Повышение температуры тела, астения, повышенная утомляемость
	Часто	Ухудшение самочувствия
	Очень редко	Экстравазация ³
	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.

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; ингибиторы топоизомеразы I.

Код АТХ: L01CE01

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 репликационной вилкой. 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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-деметилованного метаболита топотекана, через кишечник выводится 18 % топотекана и 1,7 % N-деметилованного метаболита топотекана. В целом, в виде метаболита (N-деметилованного метаболита топотекана) через почки и кишечник выводится менее 7 % топотекана (интервал 4 % до 9 %). Концентрации O-глюкуронид топотекана и N-деметилованного 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 л/ч/м² по сравнению с 21,3 л/ч/м², 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.

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

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.

Дети

Фармакокинетика топотекана в виде 30-минутной инфузии в течение 5 дней оценивалась в двух исследованиях. Одно исследование включало диапазон доз от 1,4 мг/м² до 2,4 мг/м² 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 трудно поддающимися лечению. Второе исследование включало диапазон доз от 2,0 мг/м² до 5,2 мг/м² 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Винная кислота

Натрия гидроксид (5 М раствор) (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

4 года.

Приготовленный раствор

В случае приготовления растворов в асептических условиях их хранение допускается в холодильнике при температуре 2 – 8 °C в течение 24 часов, но соблюдение сроков и условий

хранения в данном случае возложено на потребителя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке картонной). Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с препаратом

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.

Инструкция по приготовлению раствора

Содержимое флакона препарата Топотекан-Тева 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 % избытком с целью достоверного количественного извлечения действующего вещества.

Содержимое флакона препарата Топотекан-Тева 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 % раствором натрия хлорида (раствор для инфузий) или 5 % раствором декстрозы (раствор для инфузий) до концентрации 25 – 50 мкг/мл (приготовленный раствор).

В связи с тем, что препарат не содержит антибактериальных консервантов, восстановленный и разведенный растворы следует использовать непосредственно после приготовления или в случае приготовления раствора в асептических условиях – условия хранения приготовленного раствора приведены в разделе 6.3.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Исландия

Актавис Групп ПТС ехф.,

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур, Исландия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, г. Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.07.2025 № 16509
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Общая характеристика лекарственного препарата Топотекан-Тева доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>