

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ГИКАМТИН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N011224

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Гикамтин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: топотекан

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

СОСТАВ

1 флакон содержит:

Действующее вещество: топотекана гидрохлорид в пересчете на топотекан – 4 мг;
вспомогательные вещества: кислота винная, маннитол, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная.

ОПИСАНИЕ

Пористая масса от светло-желтого до зеленоватого цвета.

Внешний вид восстановленного раствора: прозрачный раствор от желтого до желто-зеленого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство — алкалоид.

Код АТХ: L01XX17.

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 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.

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.

Метаболизм

Основной путь метаболизма топотекана — это обратимый рН-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 O-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 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/м² до 1,5 мг/м² (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 O-глюкуронид топотекана и N-деметилированного O-глюкуронид топотекана в моче составляют $\leq 2\%$ 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/м² и 21,3 л/ч/м² 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/м² до 7,5 мг/м² или 72-часовой инфузии в дозе от 0,75 мг/м²/сутки до 1,95 мг/м²/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 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.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

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 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- Повышенная чувствительность в 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 $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — менее $100 \times 10^9/\text{л}$;
- беременность и период лактации;
- детский возраст (отсутствие достаточного опыта).

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. 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 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, 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 терапии препаратом необходимо наличие следующих исходных показателей: исходное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, исходное количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, 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

Рекомендованная суточная доза препарата Гикамтин® составляет 1,5 мг/м² в течение 5 последовательных дней каждый 21 день.

Последующие дозы

Повторное введение препарата проводят только у пациентов со следующими показателями: количество нейтрофилов $\geq 1 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$ /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 количества нейтрофилов.

При необходимости уменьшения дозы препарата Гикамтин® у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ /л) в течение 7 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/м² в сутки до 1,25 мг/м² в сутки (в дальнейшем — до 1,0 мг/м² в сутки при необходимости).

Аналогичным образом следует уменьшить дозу препарата при снижении количества тромбоцитов менее 25×10^9 /л.

В клинических исследованиях терапию топотеканом прекращали, если требовалось снизить дозу ниже 1,0 мг/м².

Рак шейки матки

Начальная доза

Рекомендуемая суточная доза препарата Гикамтин® составляет 0,75 мг/м² 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/м². Данную схему лечения 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 ≥ 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, Г-КСФ), либо уменьшение дозы топотекана для поддержания приемлемого количества нейтрофилов.

При необходимости уменьшения дозы препарата Гикамтин® у пациентов с тяжелой нейтропенией (количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) 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 $0,6 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки (в дальнейшем – до $0,45 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки).

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

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 — $0,75 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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.

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/м² 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. 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 по работе с препаратом;
- медицинскому персоналу следует исключить контакт с препаратом во время беременности;
- при восстановлении лиофилизата необходимо пользоваться защитной одеждой, маской, очками и перчатками;

- все предметы, использованные при работе с препаратом, включая перчатки, следует утилизировать в контейнеры для отходов высокого риска для последующей температурной обработки; жидкие отходы следует смывать большим количеством воды;
- при случайном контакте с кожными покровами или при попадании в глаза необходимо незамедлительно обильно промыть их водой.

В связи с тем, что препарат не содержит антибактериальных консервантов, восстановленный и разведенный растворы следует использовать непосредственно после приготовления или хранить в холодильнике при температуре 2–8°C 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.

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 встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: инфекции

Часто: сепсис¹

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: фебрильная нейтропения, нейтропения (см. «Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта»), 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 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 животе², **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: экстравазация³

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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

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

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 уменьшения дозы. При применении топотекана в комбинациях с препаратами платины (например, цисплатин или карбоплатин) прослеживается четкая зависимость взаимодействия между препаратами от последовательности их введения, а именно от введения препарата платины на 1-й или на 5-й день применения топотекана. Следует применять оба препарата в меньшей дозе в случае введения препарата платины в 1 день терапии топотеканом, чем при применении препарата платины на 5 день терапии топотеканом.

После в/в введения топотекана при раке яичника (0,75 мг/м²/сутки 5 дней подряд) и цисплатина (60 мг/м²/сутки в 1-й день) у 13 пациенток средние значения клиренса топотекана в плазме крови на 5-й день терапии были несколько ниже, чем в 1-й день. В результате системная экспозиция общего топотекана, оценка по величине AUC и C_{max}, на 5-й день терапии была выше на 12% (95% доверительного интервала (ДИ): от 2% до 24%) и 23% (95% ДИ: от 7% до 63%) соответственно.

Отсутствуют данные о фармакокинетических взаимодействиях при применении топотекана (0,75 мг/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 P450. В популяционных фармакокинетических исследованиях одновременное введение

гранисетрона, ондансетрона, морфина или глюкокортикостероидов (инфузии проводились через разные в/в системы или использовался иной путь введения) не оказывало значимого эффекта на фармакокинетику в/в вводимого топотекана.

Топотекан является субстратом как для белка резистентности рака молочной железы BCRP (ABCG2), так и для ABCB1 (P-гликопротеин). Элакридар значительно меньше влияет на фармакокинетику топотекана, в/в введенного, 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 развития нейтропенического колита. В ходе клинических исследований были зарегистрированы случаи данного осложнения с летальным исходом. У пациентов с лихорадкой, нейтропенией в сочетании с болью в животе в проекции толстой кишки следует учитывать возможность развития нейтропенического колита.

На фоне лечения топотеканом были зарегистрированы случаи ИБЛ, некоторые с летальным исходом. Пациенты с ИБЛ, фиброзом легкого, раком легкого в анамнезе, а также пациенты, подвергшиеся облучению грудной клетки, принимавшие пневмотоксические препараты и/или колониестимулирующие факторы, находятся в группе высокого риска развития этого осложнения. Пациентов необходимо наблюдать на предмет появления симптомов ИБЛ (например, кашель, лихорадка, одышка и/или гипоксия). При подтверждении вновь выявленной ИБЛ топотекан следует отменить.

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

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

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг.

По 4 мг топотекана в прозрачном стеклянном флаконе типа I объемом 17 мл, укупоренном пробкой из каучука, обжатой алюминиевым колпачком с пластиковой защелкивающейся крышкой. По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 5 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку картонную со встроенным картонным разделителем.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А.», Страда Провинчиале Асолана № 90 (Сан Поло) - 43056 Торриле, Италия

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Provinciale Asolana N.90 (loc. San Polo) - 43056 Torriale (PR), Italy

**НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО
ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Новартис Фарма АГ, Швейцария / Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария
Novartis Pharma AG, Switzerland / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

**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;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru