Гикамтин



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы от светло-желтого до зеленоватого цвета; восстановленный раствор прозрачный, от желтого до желто-зеленого цвета.

	1 фл.
топотекан (в форме гидрохлорида)	4 мг

Вспомогательные вещества: винная кислота - 20 мг, маннитол - 48 мг, натрия гидроксид - q.s. до pH 3.0, хлористоводородная кислота - q.s. до pH 3.0.

Флаконы стеклянные объемом 17 мл (1) - пачки картонные.
Флаконы стеклянные объемом 17 мл (5) - пачки картонные со встроенным картонным разделителем.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, ингибитор топоизомеразы-I, фермента, непосредственно участвующего в репликации ДНК. Топотекан подавляет активность топоизомеразы-I, стабилизируя ковалентный комплекс фермента и спирально-расщепленной ДНК, являющейся промежуточным звеном каталитического механизма.

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

Фармакокинетика

Распределение

Топотекан характеризуется большим V_d (около 132 л), приблизительно в 3 раза превышающим общий объем жидкости в организме, и относительно коротким $T_{1/2}$ (2–3 ч). При сравнении фармакокинетических параметров не выявлено никаких изменений фармакокинетики в течение 5-дневного курса терапии.

Связывание топотекана с белками плазмы крови составляет 35%, а распределение между клетками крови и плазмой равномерное.

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

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 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. Фармакокинетика топотекана при в/в введении приблизительно пропорциональна вводимой дозе. 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.

Клиренс топотекана после в/в введения в дозах от 0.5 мг/м^2 до 1.5 мг/м^2 (30-минутные ежедневные инфузии в течение 5 дней подряд) был высоким (64 л/ч, т.е. приблизительно 2/3 печеночного кровотока).

После 5-дневного курса топотекана суммарное количество выведенного из организма топотекана и его метаболитов составляло от 71% до 76% введенной в/в дозы. Приблизительно 51% выводится через почки в виде топотекана, 2.5% - в виде N-деметилированного метаболита топотекана, через кишечник выводится 18% топотекана и 1.5% N-деметилированного метаболита топотекана. В целом, в виде метаболита (N-деметилированного метаболита топотекана) через почки и кишечник выводится менее 7% топотекана (интервал от 4% до 9%). Концентрации O-глюкуронид топотекана и N-деметилированного O-глюкуронид топотекана в моче составляют ≤ 2% введенной дозы.

При введении в комбинации с цисплатином (цисплатин в 1-й день, топотекан в дни 1–5) клиренс топотекана на 5-й день был ниже, чем в 1-й день (19.1 л/ч/м^2 и 21.3 л/ч/м^2, соответственно). В популяционных исследованиях совместное введение гранисетрона, ондансетрона, морфина или глюкокортикостероидов не оказывало значимого эффекта на фармакокинетику топотекана.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

В популяционном исследовании в/в 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/сут до 1.95 мг/м^2/сут. 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 (КК от 40 мл/мин до 60 мл/мин) клиренс в/в введенного топотекана был снижен приблизительно до 67% от значения в контрольной группе. V_d был несколько уменьшен, и, таким образом, время полувыведения увеличено на 14%. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК от 20 мл/мин до 39 мл/мин) клиренс топотекана из плазмы крови был снижен до 34% от контрольного значения. V_d также был уменьшен приблизительно на 25%, что приводило к увеличению времени полувыведения с 1.9 ч до 4.9 ч.

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 V_d не наблюдалось. Клиренс топотекана у пациентов с нарушением функции печени снижался только на 10% по сравнению с контролем.

Показания к применению:

— мелкоклеточный рак легкого;

— рак яичника;

— рецидивирующий или персистирующий рак шейки матки, не поддающийся хирургическому лечению и/или лучевой терапии (стадия IV B), в составе комбинированной терапии с цисплатином.

Относится к болезням:

- Рак
- Рак легких
- Рак шейки матки
- Рак яичников

Противопоказания:

— выраженное угнетение функции костного мозга (количество нейтрофилов менее 1500/мкл, тромбоцитов — менее 100 000/мкл);

— анемия (Hb < 9 г/дл);

— беременность;

— лактация (грудное вскармливание);

— детский возраст (отсутствие достаточного опыта);

— повышенная чувствительность в анамнезе к топотекану или другим компонентам, входящим в состав препарата.

Способ применения и дозы:

Гикамтин вводят в виде 30-минутной в/в инфузий.

Перед назначением первого курса терапии препаратом Гикамтин количество нейтрофилов должно быть ≥1500/мкл, тромбоцитов ≥ 100 000/мкл, уровень гемоглобина ≥ 9 г/дл (после трансфузии, если необходимо).

Препарат назначают **взрослым и пациентам пожилого возраста.**

При *мелкоклеточном раке легких и раке яичников* назначают по 1.5 мг/м^2 ежедневно в течение 5 последовательных дней с интервалом в 3 недели (21 день) перед началом каждого курса.

Для достижения эффекта рекомендуется провести минимум 4 курса терапии (в клинических исследованиях среднее время наступления эффекта у больных раком яичников составляло 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 препаратом Гикамтин можно проводить только при следующих показателях: нейтрофилы ≥1000/мкл, тромбоциты ≥100 000/мкл, гемоглобин ≥9 г/дл (в т.ч. после трансфузии, если это необходимо).

При выраженной нейтропении (количество нейтрофилов <500/мкл) в течение 7 дней или более, или фебрильной нейтропении, или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении, следует либо снизить дозу препарата до 1.25 мг/м$^{2/}$сут (или позднее до 1 мг/м^2/сут), либо последующие курсы проводить с назначением профилактического введения Г-КСФ. Если нейтропения на фоне Г-КСФ сохраняется, дозы препарата должны быть уменьшены.

При снижении числа тромбоцитов при предыдущем курсе химиотерапии <25 000/мкл дозы должны быть уменьшены аналогичным образом.

В клинических исследованиях терапию топотеканом прекращали, если было необходимо снизить дозу ниже 1 мг/м^2.

При *раке шейки матки* рекомендуемая доза препарата Гикамтин составляет 0.75 мг/м^2 в 1-й, 2-й и 3-й дни. В 1-й день терапии после введения препарата Гикамтин проводится инфузия цисплатина в дозе 50 мг/м^2. Эта схема повторяется каждый 21 день, всего 6 курсов. При появлении признаков прогрессирования заболевания Гикамтин следует отменить.

Повторные курсы терапии препаратом Гикамтин можно проводить только при следующих показателях: количество нейтрофилов ≥1500/мкл, тромбоцитов - ≥100 000/мкл, гемоглобина - ≥9 г/дл (после трансфузии, если необходимо).

При выраженной нейтропении (количество нейтрофилов менее 500/мкл) в течение 7 или более дней, или фебрильной нейтропении, или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении следует либо снизить дозу препарата для последующих курсов на 20% до 600 мкг/м^2/сут (или позднее до 450 мкг/м^2/сут), либо последующие курсы проводить с назначением профилактического введения Г-КСФ. Если нейтропения на фоне Г-КСФ сохраняется, дозы препарата должны быть уменьшены.

При снижении числа тромбоцитов менее 25 000/мкл дозы следует уменьшить аналогичным образом.

Назначение Гикамтина для лечения **детей** противопоказано, т.к. имеющийся опыт применения препарата у данной категории пациентов недостаточен.

У **пациентов с нарушением функции почек** при *монотерапии* при **КК ≥ 40 мл/мин** коррекции режима дозирования не требуется. При **КК от 20 до 39 мл/мин** рекомендуемая доза составляет 750 мкг/м^2/сут;

рекомендации основаны на исследованиях, включавших, пациентов с распространенным раком. При **КК < 20 мл/мин** рекомендации отсутствуют.

При *комбинированной терапии* препаратом Гикамтин с цисплатином для *лечения рака шейки матки* начинать терапию рекомендуется только больным, у которых концентрация креатинина в плазме не превышает 1.5 мг/дл. Если во время лечения уровень креатинина в плазме превысит 1.5 мг/дл, следует выполнять рекомендации инструкции по применению цисплатина по уменьшению его дозы или отмене. В случае отмены цисплатина нет достаточных данных, касающихся продолжения монотерапии препаратом Гикамтин у больных раком шейки матки.

Для **пациентов с нарушениями функции печени** (уровень билирубина от 1.5 до 10 мг/дл) при *монотерапии* коррекция дозы не требуется. При *комбинированной терапии* с другими цитотоксическими препаратами может потребоваться коррекция дозы.

Правила приготовления раствора

Содержимое флакона следует растворить в 4 мл стерильной воды для инъекций до концентрации 1 мг/мл. Полученный раствор необходимо разбавить 0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы до концентрации 25-50 мкг/мл.

Восстановленный раствор использовать сразу после приготовления или хранить в холодильнике при температуре от 2° до 8°С в течение 24 ч.

Приготовленный раствор использовать сразу после приготовления или хранить в холодильнике при температуре от 2° до 8°С в течение 24 ч.

Побочное действие:

Длительное применение не вызывает повышения токсического действия препарата. Серьезных проявлений кардиотоксичности, нейротоксичности, органной токсичности не отмечено.

Нежелательные явления, 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, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия[1], изменение показателей крови[2]; часто - панцитопения; очень редко - побочные эффекты, влияющие на результаты тестов крови; частота неизвестна - кровоточивость, выраженные и скрытые кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея[3], тошнота, рвота (в т.ч. тяжелой степени), боль в животе[4], запор, стоматит, анорексия (включая тяжелую степень); часто - гипербилирубинемия; очень редко - воспаление кишечника (колит); частота неизвестна - кишечная непроходимость.

Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности, включая сыпь.

Со стороны дыхательной системы: редко - интерстициальная болезнь легких.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто - алопеция.

Аллергические реакции: очень часто - анафилактоидные реакции; редко - крапивница, затрудненное дыхание; очень редко - ангионевротический отек; частота неизвестна - кожная сыпь (включая эритематозную, макулопапулезную сыпь, крапивницу, дерматит, буллезную эритему).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - повышение температуры тела, повышенная утомляемость, астения, инфекции; часто - слабость, сепсис; очень редко - экстравазация: гематома или гиперемия кожи в месте введения (при экстравазации) (реакции связанные с экстравазацией, были слабо выраженными и, как правило, не требовали специфического лечения); частота неизвестна - одышка, инфекции.

[1] Случаи от умеренной до тяжелой анемии (3 и 4 степени - Hb < 8 г/дл) встречались в 25% случаев (12% курсов). Медиана времени до начала средней и тяжелой степени анемии - 12-й день со средней продолжительностью 7 дней. В 46% курсов с умеренной и тяжелой степенью анемии - продолжительность более 7 дней. Переливания эритроцитарной массы получили 30% пациентов (13% курсов). Эритропоэтин вводили 10% пациентов в 8% курсов.

[2] Низкое количество клеток, необходимых для свертывания крови, что может вызвать кровоподтеки, кровотечения и, редко, сильное кровотечение (кровоизлияние).

[3] При в/в введении топотекана диарея у пациентов в возрасте старше 65 лет встречалась в 10% случаев.

[4] Случаи нейтропенического колита, включая случаи с летальным исходом, расценивались как осложнения лекарственно обусловленной нейтропении.

Передозировка:

Симптомы: угнетение функции костного мозга, стоматит.

Лечение: антидот топотекана неизвестен. Проводят симптоматическую терапию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины детородного возраста и мужчины в период приема Гикамтина должны использовать надежные средства контрацепции. При наступлении беременности следует немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Как и в случае других миелосупрессивных цитотоксических препаратов, миелосупрессия увеличивается при применении топотекана в комбинации с другими цитотоксическими веществами (например, паклитакселом или этопозидом), что требует снижения дозы. Однако при применении топотекана в комбинациях с препаратами платины (например, цисплатин или карбоплатин) прослеживается четкая зависимость взаимодействия между препаратами от последовательности их введения, т.е. от того, вводится ли препарат платины на 1-й или на 5-й день применения топотекана. Если пациент получает препарат платины на 1-й день введения топотекана, оба препарата должны назначаться в меньших дозах, чем если препарат платины вводится на 5-й день.

При в/в введении топотекана (750 мкг/м^2/сут 5 дней подряд) и цисплатина (60 мг/м^2/сут в 1-й день) средние значения клиренса топотекана в плазме крови на 5-й день могут быть несколько ниже, чем в 1-й день. Таким образом, системная экспозиция общего топотекана (AUC и C_{max}) на 5-й день может быть выше на 12% (95% доверительного интервала (ДИ): от 2% до 24%) и 23% (95% ДИ: от 7% до 63%) соответственно. Данных о фармакокинетическом взаимодействии после введения топотекана (750 мкг/м^2/сут 3 дня подряд) и цисплатина (50 мг/м^2/сут в 1-й день) у пациентов с раком шейки матки нет.

Ниже приведены дозы и схемы применения топотекана и препаратов платины:

— цисплатин в 1-й день в дозе 60 мг/м^2 и топотекан в дозе 750 мкг/м^2 с 1-го по 5-й день.

— цисплатин в 5-й день в дозе 50 мг/м^2 и топотекан в дозе 1.25 мг/м^2 с 1-го по 5-й день.

Топотекан не подавляет активность изоферментов системы цитохрома P450. В популяционных исследованиях совместное введение гранисетрона, ондансетрона, морфина или ГКС (инфузии проводились через разные системы или использовался иной путь введения) не оказывало значимого эффекта на фармакокинетику в/в введенного топотекана.

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

Особые указания и меры предосторожности:

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 уровня 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 т.ч. 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.

Случаи интерстициальной болезни легких были зарегистрированы на фоне лечения топотеканом, некоторые с летальным исходом. Пациенты с интерстициальной болезнью легких, 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. Пациентам необходимо наблюдение на предмет появления симптомов интерстициальной болезни легких (например, кашель, лихорадка, одышка и/или гипоксия). При подтверждении вновь выявленной интерстициальной болезни легких 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.

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 к вождению автотранспорта и управлению 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.

При нарушениях функции почек

При **нарушениях функции почек** для пациентов с **КК≥40 мл/мин** коррекции дозы не требуется. Рекомендуемая доза для пациентов с **КК 20-39 мл/мин** составляет 750 мкг/м^2/сут. Для рекомендаций относительно дозы препарата для пациентов с **КК<20 мл/мин** имеющихся данных недостаточно.

При нарушениях функции печени

Для **пациентов с нарушениями функции печени** (билирубин плазмы от 1.5 до 10 мг/дл) специального подбора дозы не требуется. При применении Гикамтина в дозе 1.5 мг/м^2 в течение 5 дней каждые 3 недели наблюдалось небольшое снижение клиренса топотекана.

Применение в пожилом возрасте

Применение согласно режиму дозирования.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст (отсутствие достаточного клинического опыта).

Условия хранения:

Невскрытый флакон следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Gikamtin