

## Топотекан-Актавис



### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)  
[Госреестр](#) [Википедия](#)  
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** в виде пористой массы желтого цвета.

	<b>1 фл.</b>
топотекана гидрохлорид	1.09 мг,
что соответствует содержанию топотекана	1 мг

*Вспомогательные вещества:* маннитол - 24 мг, винная кислота - 5 мг, натрия гидроксид - до pH 3.0±0.2 (2.8-3.2).

Флаконы бесцветного стекла объемом 5 мл (1) - пачки картонные.

**Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий** в виде пористой массы желтого цвета.

	<b>1 фл.</b>
топотекана гидрохлорид	4.35 мг,
что соответствует содержанию топотекана	4 мг

*Вспомогательные вещества:* маннитол - 48 мг, винная кислота - 20 мг, натрия гидроксид - до pH 3.0±0.2 (2.8-3.2).

Флаконы бесцветного стекла объемом 8 мл (1) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, ингибитор топоизомеразы I. Топоизомераза I - фермент, непосредственно участвующий в репликации 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 в/в введении топотекана взрослым в дозах 0.5-1.5 мг/м<sup>2</sup> 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 - 35%. Распределение между клетками крови и плазмой однородное. Объем распределения (V<sub>d</sub>) составляет около 132 л.

##### Метаболизм

Метаболизируется в печени. Основным путем метаболизма топотекана является pH-зависимый гидролиз лактонового

кольца, при котором образуется карболовая кислота с открытым кольцом.

Топотекан не ингибировал изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, CYP4A, а также не ингибировал цитозольные ферменты дигидропиримидиноксидазу или ксантиноксидазу.

#### *Выведение*

При в/в введении топотекана взрослым в дозах 0.5-1.5 мг/м<sup>2</sup> в виде 30-минутной ежедневной инфузии в течение 5 дней клиренс топотекана - 64 л/ч, что составляет приблизительно 2/3 печеночного кровотока. Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) составляет 2-3 ч. 20-60% дозы выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У пациентов с почечной недостаточностью (КК 41-60 мл/мин) плазменный клиренс уменьшается на 67%. V<sub>d</sub> несколько уменьшается и, таким образом, T<sub>1/2</sub> увеличивается только на 14%. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью плазменный клиренс топотекана сокращается до 34%.

У пациентов с печеночной недостаточностью плазменный клиренс лактона топотекана снижается до 67%, а общий плазменный клиренс - на 10% по сравнению с контрольной группой. T<sub>1/2</sub> топотекана увеличивается приблизительно на 30%, при этом значимых изменений V<sub>d</sub> не наблюдается.

При назначении топотекана в комбинации с цисплатином (цисплатин в 1-й день, топотекан в 1-й и 5-й день) клиренс топотекана уменьшается на 5-й день по сравнению с первым днем (19.1 л/ч/м<sup>2</sup> по сравнению с 21.3 л/ч/м<sup>2</sup>).

## **Показания к применению:**

- мелкоклеточный рак легкого;
- рак яичника;
- рецидивирующий или персистирующий рак шейки матки, не поддающийся хирургическому лечению и/или лучевой комбинированной терапии (стадия IVB), 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 1.5×10<sup>9</sup>/л, тромбоцитов — менее 100 ×10<sup>9</sup>/л);
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст (отсутствие достаточного опыта применения);
- повышенная чувствительность к топотекану или другим компонентам, входящим в состав препарата.

*С осторожностью:* женщины детородного возраста и мужчины в период приема топотекана должны использовать надежные средства контрацепции.

## **Способ применения и дозы:**

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

#### **Взрослые и пожилые пациенты**

Перед назначением первого курса терапии топотеканом количество нейтрофилов должно быть ≥1.5×10<sup>9</sup>/л, тромбоцитов ≥100×10<sup>9</sup>/л, уровень гемоглобина ≥9 г/дл.

При мелкоклеточном раке легкого и раке яичников назначают по 1.5 мг/м<sup>2</sup> 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 8-11.7 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: нейтрофилы  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $\geq 9$  г/дл (в т.ч. после переливания крови, если это необходимо).

При выраженной нейтропении (количество нейтрофилов  $< 0.5 \times 10^9/\text{л}$ ) в течение 7 дней или более, или фебрильной нейтропении, или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении, следует снизить дозу препарата до 1.25 мг/м<sup>2</sup>/сут или при необходимости до 1 мг/м<sup>2</sup>/сут или последующие курсы проводить с назначением профилактического введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), начиная с 6-го дня лечения (не ранее чем через 24 ч после окончания терапии топотеканом). Если нейтропения на фоне Г-КСФ сохраняется, дозы препарата должны быть уменьшены.

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

Если в связи с побочными эффектами требуется снижение дозы ниже 1 мг/м<sup>2</sup>, терапию топотеканом следует прекратить.

При раке шейки матки рекомендуемая доза топотекана составляет 0.75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 2-й и 3-й дни. В 1-й день терапии перед введением топотекана проводится инфузия цисплатина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>. 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: нейтрофилы  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $\geq 9$  г/дл (в т.ч. после переливания крови, если это необходимо).

При фебрильной нейтропении (повышение температуры тела до 38°C и выше при количестве нейтрофилов  $< 1 \times 10^9/\text{л}$ ) для последующих курсов рекомендуется снизить дозу топотекана на 20% до 0.6 мг/м<sup>2</sup>.

При снижении числа тромбоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$  дозы должны быть уменьшены аналогичным образом.

В качестве альтернативы снижению дозы при фебрильной нейтропении пациентам рекомендуется введение Г-КСФ по окончании каждого последующего курса (прежде чем прибегнуть к снижению дозы), начиная с 4-го дня лечения (не ранее чем через 24 ч после окончания терапии топотеканом). Если фебрильная нейтропения на фоне Г-КСФ сохраняется, дозы препарата для последующих курсов должны быть уменьшены на 20% до 0.45 мг/м<sup>2</sup>.

При монотерапии для пациентов с КК  $> 40$  мл/мин коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуемая доза для пациентов с КК от 20 до 39 мл/мин составляет 0.75 мг/м<sup>2</sup>/сут. Рекомендации по режиму дозирования у пациентов со снижением КК  $< 20$  мл/мин отсутствуют.

При комбинированной терапии топотеканом 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/отмене. В случае отмены цисплатина нет достаточных данных, касающихся продолжения монотерапии топотеканом у больных раком шейки матки.

**Для пациентов с нарушениями функции печени** (уровень билирубина от 1.5 до 10 мг/дл) коррекции дозы не требуется.

Использование топотекана **для лечения детей** не рекомендуется, т.к. имеющийся опыт применения препарата у данной категории пациентов недостаточен.

#### 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.

## Побочное действие:

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

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 ( $< 1/10\ 000$ , включая отдельные случаи).

Со стороны системы кроветворения: очень часто - нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения,

тромбоцитопения, анемия; часто - панцитопения; редко - выраженные кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией.

*Со стороны дыхательной системы:* редко - интерстициальная болезнь легких.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - диарея, тошнота, рвота (в т.ч. тяжелой степени), боль в абдоминальной области\*, запор, стоматит, анорексия (включая тяжелую степень); часто - гипербилирубинемия.

*Со стороны кожи и кожных придатков:* очень часто - алопеция.

*Аллергические реакции:* часто - реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь (в том числе эритематозную, макулопапулезную сыпь, дерматит, буллезную эритему); редко — анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, крапивница.

*Прочие:* очень часто - повышение температуры тела, повышенная утомляемость, астения, присоединение вторичных инфекций; часто - слабость, сепсис; очень редко - экхимозы, кровоизлияния (слабо выраженные и не требовавшие специфического лечения). В очень редких случаях сообщалось об экстравазации. В случае экстравазации возможно возникновение гематомы или гиперемии кожи в месте введения.

\* на фоне применения топотекана в результате развившейся нейтропении были сообщения о нейтропеническом колите, включая нейтропенический колит с летальным исходом.

## Передозировка:

*Симптомы:* угнетение функции костного мозга, стоматит.

*Лечение:* госпитализация, мониторинг жизненно важных функций; симптоматическая терапия; при необходимости— переливание компонентов крови, назначение антибиотиков широкого спектра действия. Специфический антидот неизвестен.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

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

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении топотекана с другими цитотоксическими средствами (например, паклитакселом или этопозидом) возможно усиление миелосупрессии (требуется коррекция дозы топотекана).

Характер взаимодействия топотекана с препаратами платины зависит от последовательности назначения платины, а именно, назначают ли препараты платины в 1-й или в 5-й день применения топотекана. Если препараты платины назначают в 1-й день, то следует применять уменьшенные дозы каждого препарата по сравнению с дозами при назначении препаратов платины в 5-й день.

Ниже приведены дозы и схемы применения топотекана и препаратов платины:

- цисплатин в 1-й день в дозе 50 мг/м и топотекан в дозе 0.75 мг/м с 1-го по 5-й день.
- цисплатин в 5-й день в дозе 50 мг/м и топотекан в дозе 1.25 мг/м с 1-го по 5-й день.
- карбоплатин в 1-й день: AUC5 (формула Калверта); топотекан в дозе 0.5 мг/м с 1-го по 5-й день.
- карбоплатин в 5-й день: AUC5 (клиренс <sup>51</sup>Cr-EDTA); топотекан в дозе 1.0 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день.

Топотекан не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450. Совместное применение с ондансетроном, гранисетроном, морфином или кортикостероидами не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры топотекана.

## Особые указания и меры предосторожности:

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

Не рекомендуется назначать монотерапию топотеканом в качестве первой линии терапии. 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.

Нейтропения, индуцированная применением топотекана, может служить причиной развития нейтропенического колита (в том числе с летальным исходом). У пациентов с лихорадкой, нейтропенией, сочетанной болью в животе в проекции толстой кишки следует учитывать возможность развития нейтропенического колита. Случаи интерстициальной болезни легких были зарегистрированы на фоне терапии топотеканом (в том числе 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 данного осложнения. Пациентов необходимо наблюдать на предмет появления симптомов интерстициальной болезни легких (например, кашель, лихорадка, одышка и/или гипоксия) при подтверждении вновь выявленной интерстициальной болезни легких топотекан следует отменить.

Ослабляет эффективность иммунизации инактивированными вакцинами; при использовании живых вирусных вакцин усиливает репликацию вируса и побочные эффекты вакцинации. Интервал между введением топотекана и вакцинацией живыми вирусными или инактивированными вирусными вакцинами варьирует от 3 до 12 месяцев. 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*

Некоторые нежелательные эффекты препарата, такие как повышенная утомляемость и слабость, могут отрицательно влиять на способность к концентрации внимания и быстроту психомоторных реакций.

Следует учитывать общее клиническое состояние пациента и возможное развитие нежелательных явлений при оценке способности к управлению автомобилем и работе с механизмами, требующей быстроты реакции.

#### **При нарушениях функции почек**

При монотерапии для пациентов с КК > 40 мл/мин коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуемая доза для пациентов с КК от 20 до 39 мл/мин составляет 0.75 мг/м<sup>2</sup>/сут. Рекомендации по режиму дозирования у пациентов со снижением КК < 20 мл/мин отсутствуют.

#### **При нарушениях функции печени**

Для пациентов с нарушениями функции печени (уровень билирубина от 1.5 до 10 мг/дл) коррекции дозы не требуется.

#### **Применение в пожилом возрасте**

Применение возможно согласно режиму дозирования.

#### **Применение в детском возрасте**

Использование топотекана для лечения детей не рекомендуется, т.к. имеющийся опыт применения препарата у данной категории пациентов недостаточен.

## **Условия хранения:**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте! Срок годности - 36 месяцев.

## **Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Topotekan-Aktavis>