

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ТОПОТЕКАН (ТОРОТЕСАН)

Склад:

діюча речовина: топотекан;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кислота винна.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Код АТС L01X X17.

Клінічні характеристики.

Показання.

Монотерапія топотеканом показана:

- пацієнтам з метастатичним раком яєчників після першої лінії хіміотерапії або подальшої терапії, якщо не було досягнуто позитивного ефекту;
- пацієнтам з рецидивуючим дрібноклітинним раком легенів, яким проведення повторної хіміотерапії першої лінії не може бути рекомендовано.

Топотекан у комбінації з цисплатином показаний пацієнтам із рецидивуючим раком шийки матки після променевої терапії, а також хворим зі стадією IV-B. Для підтвердження лікування цією комбінацією пацієнтів, які раніше отримували цисплатин, слід провести оцінку вільного від застосування цисплатину інтервалу лікування.

Противоказання.

Тяжкі реакції гіперчутливості до топотекану та/або його компонентів в анамнезі.

Період вагітності або годування груддю.

Тяжка супресія кісткового мозку перед початком першого курсу лікування (початковий рівень нейтрофілів перед застосуванням $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, рівень тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$).

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати препарат слід у спеціалізованих онкологічних відділеннях та під наглядом лікаря, який має досвід лікування хіміотерапевтичними препаратами. Розчин топотекану необхідно готувати безпосередньо перед застосуванням.

Перед початком першого курсу лікування топотеканом у пацієнтів початковий рівень нейтрофілів має бути $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ і рівень гемоглобіну $\geq 9 \text{ г/дл}$ (після трансфузії, якщо необхідно).

Дорослі, у т.ч. хворі літнього віку

Рак яєчників та дрібноклітинний рак легенів

Початковий курс лікування

Рекомендованою дозою топотекану є $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$, що застосовується протягом 5 днів поспіль у вигляді 30-хвилинної інфузії, введення якої повторюють через 21 день.

У разі доброї переносимості лікування слід продовжити, доки буде прогресувати хвороба (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

Повторні курси лікування

Наступні курси лікування топотеканом не можна призначати, доки кількість нейтрофілів не буде $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів – $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ і рівень гемоглобіну – $\geq 9 \text{ г/дл}$ (після трансфузії, якщо необхідно).

Для лікування нейтропенії в онкологічних хворих з метою підтримки кількості нейтрофілів зазвичай призначають разом з топотеканом інші медичні препарати (наприклад колонієнстимулювальний фактор) або зменшують дози топотекану.

Якщо для лікування пацієнтів з тяжкою нейтропенією (кількість нейтрофілів $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) протягом 7 і більше днів або тяжкою нейтропенією, що супроводжується пропасницею чи проявами інфекції, або для пацієнтів, лікування яких було відкладено через нейтропенію, необхідне зменшення дози топотекану, дозу слід зменшити на $0,25 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ до $1,25 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ (або за необхідності послідовно зменшувати дозу до $1,0 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$).

Якщо рівень тромбоцитів у процесі лікування буде становити нижче $25 \times 10^9/\text{л}$, дозу топотекану слід зменшувати аналогічно.

Якщо при застосуванні $1,0 \text{ мг/м}^2$ необхідно було далі зменшувати дозу з метою запобігання побічним реакціям, лікування топотеканом відмінялось.

Рак шийки матки

Початковий курс лікування

Рекомендованою дозою топотекану є $0,75 \text{ мг/м}^2$, що застосовується як щоденна 30-хвилинна внутрішньовенна інфузія у 1-й, 2-й та 3-й день. Цисплатин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії у 1-й день у дозі 50 мг/м^2 поверхні тіла після введення дози топотекану. Такий режим лікування повторюють через 21 день протягом 6 курсів або доти, доки буде прогресувати хвороба.

Повторні курси лікування

Наступні курси лікування топотеканом не можна призначати, доки кількість нейтрофілів не буде $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ і рівень гемоглобіну $\geq 9 \text{ г/дл}$ (після трансфузії, якщо необхідно).

Для лікування нейтропенії в онкологічних хворих з метою підтримки кількості нейтрофілів зазвичай призначають разом з топотеканом інші медичні препарати (наприклад, колонієнстимулювальний фактор) або зменшують дозу топотекану.

Якщо для лікування пацієнтів, у яких розвинулась тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$) протягом 7 і більше днів або тяжка нейтропенія, що супроводжується гарячкою чи проявами інфекції, або для пацієнтів, лікування яких було відкладено через нейтропенію, необхідне зменшення дози топотекану, дозу слід зменшити на 20 % до $0,60 \text{ мг/м}^2$ поверхні тіла для наступних курсів (або відповідно до $0,45 \text{ мг/м}^2$ поверхні тіла/добу в подальшому).

Для лікування пацієнтів, рівень тромбоцитів яких у процесі лікування став менше $25 \times 10^9/\text{л}$, рекомендується зменшити дозу топотекану аналогічно.

Дозування при порушенні функції нирок

Монотерапія

Для пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну $\geq 40 \text{ мг/мл}$) змінювати дозу не потрібно. Рекомендованою дозою для пацієнтів із кліренсом креатиніну 20–39 мл/хв є $0,75 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ протягом 5 послідовних змін. Відносно рекомендацій щодо дозування для пацієнтів з кліренсом креатиніну $< 20 \text{ мг/хв}$ даних недостатньо.

Комбінована терапія.

Рекомендується, щоб лікування топотеканом у комбінації з цисплатином хворих на рак шийки матки починалось лише тоді, коли рівень креатиніну у них був $\leq 1,5 \text{ мг/дл}$. Якщо при застосуванні комбінованої топотекан/цисплатин терапії рівень креатиніну у сироватці крові буде перевищувати $1,5 \text{ мг/дл}$, рекомендується ретельно зважити можливість зниження дози/продовження лікування цисплатином. Недостатньо даних відносно продовження монотерапії топотеканом хворих на рак шийки матки у разі припинення лікування цисплатином.

Пацієнти літнього віку.

Коригувати дозу пацієнтам літнього віку не потрібно, якщо не потрібна така корекція внаслідок порушення функції нирок.

Режим дозування при комбінації з іншими препаратами

Дозу топотекану при застосуванні з іншими цитотоксичними препаратами можна змінювати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб приготування розчину

Топотекан 2,5 мг

Для утворення розчину, який міститиме топотекан у концентрації 1 мг/мл, у флакон, що містить 2,5 мг топотекану у формі ліофілізованого порошку, додають 2,5 мл стерильної води для ін'єкцій. Отриманий розчин розбавляють 0,9 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій або 5% розчином декстрази для внутрішньовенних інфузій до досягнення концентрації 25-50 мкг/мл.

Топотекан 4 мг

Для утворення розчину, який міститиме топотекан у концентрації 1 мг/мл, у флакон, що містить 4 мг топотекану у формі ліофілізованого порошку, додають 4 мл стерильної води для ін'єкцій. Отриманий розчин розбавляють 0,9 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій або 5 % розчином декстрази для внутрішньовенних інфузій до досягнення концентрації 25-50 мкг/мл.

Побічні реакції.

Кров і лімфатична система:

Оборотна контрольована дозо залежна гематологічна токсичність: анемія, фебрильна нейтропенія, лейкопенія, нейтропенія (див. *Шлунково-кишковий тракт*), тромбоцитопенія, панцитопенія, тяжка кровотеча (асоційована з тромбоцитопенією).

Дихальна система та органи грудної клітки:

Інтерстиціальні захворювання легенів (у деяких випадках навіть з летальним наслідком).

Шлунково-кишковий тракт:

Діарея, нудота та блювання (що можуть бути важкими), біль у животі, запор, мукозит.

Повідомлялося про випадки нейтропенічного коліту, включаючи випадки з летальним наслідком, які виникли як ускладнення індукованої топотеканом нейтропенії.

Шкіра та підшкірна клітковина:

Алопеція, свербіж.

Метаболізм і розлади травлення:

Анорексія (яка може бути важкою).

Інфекції та інвазії:

Інфекції, сепсис (див. розділ „Особливості застосування”).

Повідомлялося про летальні випадки внаслідок сепсису у пацієнтів, які лікувались топотеканом.

Загальні розлади і розлади у місці введення:

Астенія, пропасниця, втомлюваність, випотівання рідини із судин, гіпертермія, нездужання.

Явища випотівання рідини із судин мають помірний характер і не потребують у більшості випадків специфічної терапії.

Даних про кардіотоксичність, нейротоксичність або іншу органну токсичність при застосуванні топотекану виявлено не було.

Тривале лікування топотеканом не призводило до збільшення частоти виникнення випадків токсичності.

Імунна система:

Гіперчутливість, включаючи висип, свербіж, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

Гепатобіліарна система:

Гіпербілірубінемія.

Наведені нижче гематологічні та негематологічні побічні реакції, що пов'язані/ можливо пов'язані зі застосуванням топотекану.

Гематологічні:

Нейтропенія: часто - тяжка (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Тромбоцитопенія: часто - тяжка (кількість тромбоцитів $< 25 \times 10^9/\text{л}$).

Анемія: від помірної до важкої ($\text{Hb} \leq 8.0 \text{ г/дл}$).

Негематологічні:

Реакції з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, запор та мукозит.

Помірний біль у животі.

Втормлюваність, астения, які лікувались топотеканом.

Тотальна або виражена алопеція.

Іншими побічними реакціями є анорексія, нездужання та гіпербілірубінемія.

Відомо про реакції гіперчутливості, включаючи висип, кропив'янку, ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції.

Передозування.

Відомо про передозування (дозою у 10 разів вищою за рекомендовану) при лікуванні пацієнтів внутрішньовенним топотеканом. Передбачається, що первинною ознаками передозування будуть супресія кісткового мозку та стоматит. Симптоми передозування знаходяться у межах побічних реакцій, асоційованих з топотеканом (див. розділ «Побічні реакції»). Додатково повідомлялося про підвищені ферменти печінки при передозуванні препарату. Тактика лікаря спрямована на усунення симптомів передозування. Антидот при передозуванні не відомий.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Як і інші цитотоксичні засоби, топотекан може мати шкідливий вплив на плід, тому його призначення вагітним протипоказано. Пацієнтку потрібно попереджати про необхідність запобігати вагітності під час лікування топотеканом та негайно повідомляти лікаря, якщо під час лікування топотеканом вона завагітніла.

Топотекан протипоказаний жінкам, які годують груддю.

Діти.

Через відсутність достатньої кількості клінічних даних дітям (віком до 18 років) призначення топотекану не рекомендується.

Особливості застосування.

Топотекан слід застосовувати під контролем лікаря, який має досвід роботи з цитотоксичними препаратами.

Гематологічна токсичність є дозозалежною, тому слід регулярно контролювати параметри крові, включаючи кількість тромбоцитів (див. розділ «Дози та спосіб застосування»).

Як і інші цитотоксичні засоби, топотекан може спричинювати тяжку мієлосупресію. Повідомлялося про випадки мієлосупресії, що призводила до сепсису та летальних випадків у результаті сепсису у пацієнтів, які лікувались топотеканом (див. «Побічні реакції»).

Індукована топотеканом нейтропенія може спричинити нейтропенічний коліт. Відомо про летальні випадки у зв'язку з нейтропенічним колітом. У хворих із симптомами гарячки, нейтропенії та одночасним абдомінальним болем слід розглянути можливість виникнення нейтропенічного коліту.

При застосуванні топотекану повідомлялося про випадки інтерстиціальних захворювань легенів, у деяких випадках з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»).

Факторами ризику, що лежать в основі цього, є інтерстиціальні захворювання легенів в анамнезі, легеневий фіброз, рак легенів, вплив радіації на легені та застосування пневмотоксичних препаратів та/або колонієстимулювальних факторів. За пацієнтами слід ретельно спостерігати для виявлення симптомів, що можуть бути ознаками інтерстиціальних захворювань легенів (таких, як кашель, гарячка, задишка та/або гіпоксія). У разі виявлення у пацієнта інтерстиціального захворювання легенів, застосування топотекану слід припинити.

Монотерапія топотеканом та топотекан у комбінації з цисплатином часто асоціюються з клінічно значущою тромбоцитопенією. Це слід брати до уваги під час призначення топотекану, наприклад, для лікування пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі з пухлини.

Як очікувалось, пацієнти з тяжким соматичним статусом гірше відповідають на лікування та у них збільшується частота виникнення таких ускладнень, як гарячка, інфекції та сепсис (див.

розділ «Побічні реакції»). Тому важливим є точне визначення соматичного статусу пацієнта під час терапії для запобігання його погіршенню.

Недостатньо даних для лікування топотеканом пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 20 мл/хв) або тяжкою печінковою недостатністю (рівень білірубіну у сироватці крові ≥ 10 мг/дл), пов'язаною з цирозом печінки. Топотекан не рекомендується для лікування пацієнтів цих груп.

У пацієнтів з печінковою недостатністю (рівень сироваткового білірубіну 1,5–10 мг/дл), що лікувалась внутрішньовенним топотеканом у дозі 1,5 мг/м² поверхні тіла протягом 5 днів кожні 3 тижня, спостерігалось зниження кліренсу топотекану. Однак даних для дозових рекомендацій препарату цій групі пацієнтів недостатньо.

При застосуванні топотекану у комплексі з іншими цитостатиками може бути необхідним змінити дозу топотекану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

При роботі з топотеканом необхідні такі запобіжні заходи: персонал повинен бути навчений правилам приготування розчинів; не допускати вагітних співробітниць до роботи з препаратом; при приготуванні розчинів слід користуватися захисним одягом (у т.ч. маскою, захисними окулярами, захисними рукавичками); всі предмети, використані при роботі з препаратом, належать до категорії предметів високого ризику, їх слід поміщати в мішки для високотемпературної переробки; рідину, що залишилася, можна змити великою кількістю води; при випадковому попаданні препарату на шкіру або в очі необхідно негайно промити їх великою кількістю води.

Контроль лабораторних показників

У процесі терапії топотеканом необхідно регулярно контролювати картину периферичної крові, включаючи рівень тромбоцитів.

Застосування потрібно бути обмежити при загостренні герпесвірусних інфекцій.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

При лікуванні топотеканом необхідно дотримуватись особливої обережності при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами, якщо присутня втомлюваність та астенія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як і при застосуванні інших мієлосупресивних цитотоксичних препаратів, при комбінованому застосуванні топотекану з іншими цитотоксичними препаратами (наприклад з паклітакселом або етопозидом) можливе підсилення мієлосупресивного ефекту, що потребує зменшення дози препарату. Однак при застосуванні з препаратами платини взаємодія цих препаратів залежить від послідовності їх введення, від того, на який день курсу лікування (1-й чи 5-й) призначаються препарати платини. Якщо цисплатин або карбоплатин вводять в 1-й день курсу лікування топотеканом, то дози препарату зменшують порівняно з дозами препаратів, які призначають на 5-й день курсу лікування.

При сумісному застосуванні топотекану (0,75 мг/м²/день протягом 5 послідовних днів) і цисплатину (60 мг/м²/день на 1-й день) для лікування хворих на рак яєчників середній плазмовий кліренс топотекану на 5-й день злегка зменшувався порівняно з рівнем на 1-й день. Як результат системний розподіл загального топотекану при вимірюванні AUC і C_{max} на 5-й день збільшувався на 12 % і 23 % відповідно. Фармакокінетичних даних про застосування топотекану (0,75 мг/м²/день протягом 3 послідовних днів) і цисплатину (60 мг/м²/день в 1-й день) хворим на рак яєчників немає.

Топотекан не гальмує ферменти цитохрому P450 людини. При одночасному застосуванні топотекану і гранісетрону, ондансетрону, морфіну або кортикостероїдів не спостерігається істотного впливу на фармакокінетику топотекану.

Топотекан є субстратом для обох ABCG2 (BCRP) та ABCB1 (P-глікопротеїн) – транспортних білків та білка резистентності раку молочної залози. Інгібітори ABCG2 та ABCB1 (наприклад, елакридар) при сумісному застосуванні з пероральним топотеканом збільшують вплив

топотекану. Вплив елакридару на фармакокінетику внутрішньовенного топотекану значно менший, ніж вплив на пероральний топотекан.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протипухлинна активність топотекану полягає в пригніченні топоізомерази-I – ферменту, що бере безпосередню участь у реплікації ДНК. Топотекан пригнічує топоізомеразу-I шляхом стабілізації ковалентного комплексу ферменту і розщепленої нитки ДНК, що є проміжною ланкою каталітичного механізму. Клітинними наслідками пригнічення топоізомерази-I топотеканом є індукція протеїнасоційованих поодиноких розривів ланцюга ДНК.

Фармакокінетика.

При внутрішньовенному введенні топотекану шляхом 30-хвилинної інфузії у дозах від 0,5 до 1,5 мг/м² протягом 5 днів препарат має високий кліренс (64 л/год), що становить приблизно 2/3 печінкового кровотоку. Приблизно 51 % препарату у вигляді топотекану і 2,5 % у вигляді N-десметилтопотекану виводиться з сечею. Елімінація з фекаліями топотекану становить 18 %, тоді як така елімінація N-десметилтопотекану становить приблизно 1,5 %. Загалом, N-десметилу метаболіт становить у середньому менше 7 % (4–9 %) загальної кількості речовин препарату, що виявляються у сечі та фекаліях. Топотекан-О-глюкуронід і N-десметилтопотекан-О-глюкуронід у сечі становлять приблизно ≤ 2 % дози. При застосуванні у комбінації з цисплатином (цисплатин у 1-й день, топотекан протягом 5 послідовних днів) кліренс топотекану на 5-й день зменшувався порівняно з таким у 1-й день (19,1 л/год/м² порівняно з 21 л/год/м² відповідно). Топотекан також має високий об'єм розподілу – близько 132 л, що приблизно в 3 рази перевищує загальну кількість води в організмі, та відносно короткий період напіввиведення – 2-3 години. З огляду на фармакокінетичні параметри, не відбувається жодних змін у фармакокінетиці препарату протягом 5 днів застосування. Площа під кривою концентрації збільшувалась пропорційно збільшенню дози. Зв'язування топотекану з білками плазми було низьким (35 %). Інактивація топотекану головним чином є оборотним рН-залежним процесом перетворення відкритого кільця до неактивної форми карбоксилату. Метаболізм становить менше 10 % виведення топотекану. N-десметилу метаболіт, який має подібну або меншу активність, ніж вихідна речовина у пробах на клітинах, виявляється в сечі, плазмі і фекаліях. AUC (площа під кривою концентрація/час) співвідношення проміжний метаболіт/вихідна речовина була менше 10 % як для загального топотекану, так і для лактону топотекану після внутрішньовенного введення. О-глюкуронід і N-десметилтопотекан виявляються у сечі. *In vitro* топотекан не пригнічує ферменти системи цитохорму P450 людини – CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A або CYP4A і не пригнічує цитозольні ферменти людини – дигідропіримідин дегідрогенази або ксантин оксидази.

У пацієнтів з печінковою недостатністю плазмовий кліренс зменшується приблизно на 67 % порівняно з таким у контрольній групі. Період напіввиведення топотекану зростає приблизно на 30 %, однак чітких ознак змін об'єму розподілу виявлено не було. Загальний плазмовий кліренс у пацієнтів з печінковою недостатністю зменшується лише на 10 % порівняно з таким у контрольній групі.

Плазмовий кліренс у пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – 41–60 мл/хв) зменшується приблизно на 67 % порівняно з таким у контрольній групі пацієнтів. Об'єм розподілу зменшується незначною мірою, і, таким чином, період напіввиведення зростає на 14 %. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю плазмовий кліренс топотекану зменшується до 34 % порівняно з таким у контрольній групі пацієнтів. Об'єм розподілу також зменшується приблизно на 25 %, внаслідок чого збільшується період напіввиведення з 1,9 години до 4,9 годин. Плазмовий кліренс і об'єм розподілу дещо вищий у чоловіків, ніж у жінок. Однак ці відмінності подібні до відмінностей між площами поверхні тіла у жінок і чоловіків.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована маса світло-жовтого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Приготований розчин стабільний протягом 24 годин при температурі не вище 25 °С.

Категорія відпуску. За рецептом.