

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**ИНСТРУКЦИЯ**

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО**  
**ПРЕПАРАТА**

**Веротекан**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Веротекан

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** топотекан

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

Состав на один флакон

*Активное вещество:*

Топотекана гидрохлорид 4 мг

в пересчете на топотекан

*Вспомогательные вещества:*

Винная кислота 20,0 мг

Маннитол (маннит) 48,0 мг

\*Натрия гидроксид 0,1 М или 1 М раствор или \*Хлористоводородная кислота 0,1 М или 1 М раствор.

\*При необходимости для корректировки рН раствора препарата в технологическом процессе.

**Описание**

Пористая масса от светло-желтого до зеленовато-желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – алкалоид

**Код АТХ:** L01XX17

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

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 ксантинооксидазу.

#### *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/м<sup>2</sup> до 1,5 мг/м<sup>2</sup> (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 составляет ≤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<sup>2</sup> и 21,3 л/ч/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> или 7,5 мг/м<sup>2</sup> или 72-часовой инфузии в дозе от

0,75 мг/м<sup>2</sup>/сутки до 1,95 мг/м<sup>2</sup>/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 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

### **Противопоказания**

- 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  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  и/или тромбоцитов – менее  $100 \times 10^9/\text{л}$
- Беременность и период грудного вскармливания

— Детский возраст (отсутствие достаточного опыта)

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Применение при беременности*

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.

### *Применение в 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 Веротекан, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, необходимо применять под наблюдением врача, имеющего опыт использования химиотерапии и в специализированных отделениях.

Препарат Веротекан, 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  $\geq 9$  г/дл (после гемотрансфузии, если таковая необходима).

### **Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста**

#### ***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  $\geq 9$  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 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  $0,25$  мг/м<sup>2</sup> в сутки до  $1,25$  мг/м<sup>2</sup> в сутки (в дальнейшем – до  $1,0$  мг/м<sup>2</sup> 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  $1,0$  мг/м<sup>2</sup>.

### ***Рак шейки матки***

#### *Начальная доза*

Рекомендуемая суточная доза топотекана составляет  $0,75$  мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>. 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  $\geq 9$  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 топотекана 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:

$\geq 40$  мл/мин – коррекция 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 топотеканом в комбинации с цисплатином для лечения рака шейки матки рекомендуется только у пациенток с концентрацией креатинина в плазме крови не более  $1,5 \text{ мг}/\text{дл}$ . В случае увеличения концентрации креатинина в плазме крови более  $1,5 \text{ мг}/\text{дл}$  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  $\geq 10$  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/м<sup>2</sup> 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 разбавить 0,9 % раствором натрия хлорида (раствор для инфузий) или 5 % раствором декстрозы (раствор для инфузий) до концентрации 25-50 мкг/мл приготовленного раствора.

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.

В связи с тем, что препарат не содержит антибактериальных консервантов, восстановленный и разведенный растворы следует использовать непосредственно после приготовления.

### **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 топотекана. 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ , 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 – сепсис<sup>1</sup>.

*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 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).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – тошнота, рвота и диарея (в том числе тяжелой степени), запор, боль в животе<sup>2</sup>, 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 – экстравазация<sup>3</sup>; частота неизвестна – воспаление слизистых оболочек.

<sup>1</sup>-смертельные случаи от сепсиса были зарегистрированы в группе пациентов, получавших топотекан.

<sup>2</sup>-случаи нейтропенического колита, включая случаи с летальным исходом, расценивались как осложнения лекарственно-обусловленной нейтропении.

<sup>3</sup>-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 топотеканом в лекарственной форме 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 средствами**

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 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 мг/м<sup>2</sup>/сутки 5 дней подряд) и цисплатина (60 мг/м<sup>2</sup>/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<sub>max</sub>, 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/м<sup>2</sup>/сутки 3 дня подряд) и цисплатина (50 мг/м<sup>2</sup>/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 (Р-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 необходима 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.

4 мг активного вещества во флаконы бесцветного стекла, герметично закупоренные резиновыми пробками, с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми колпачками.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

5 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

25, 40 или 75 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей**

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.